(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0111787
(43) 공개일자 2024년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 333/34 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01) *C07D 213/85* (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01) *C07D 333/38* (2006.01)
C07D 333/52 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 333/34 (2013.01)
A61K 31/351 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020803
(22) 출원일자(국제) 2022년11월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2022/053000
(87) 국제공개번호 WO 2023/094830
국제공개일자 2023년06월01일
(30) 우선권주장
2117127.7 2021년11월26일 영국(GB)

(71) 출원인
라리오 테라퓨틱스 리미티드
영국, 이에이치2 4제이와이 에든버러, 조지 스트리트 137에이
(72) 발명자
슈타인하겐, 헤닝
독일, 65824 슈발바흐, 작센하우제너스트라쎄 30
페바레로, 파올로
이탈리아, 27100 파비아, 피아자 산 피에트로 인 시엘 도로 7에이
카탈라니, 마리아 피아
이탈리아, 37129 베로나, 44, 비아 칸타라네
(74) 대리인
안소영

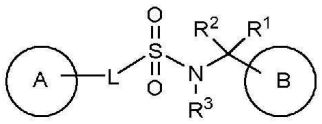
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **신경학적 질환의 치료를 위한 설폰아미드 화합물**

(57) 요 약

화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시된다:

[화학식 I]



(상기 식에서, 고리 A, 고리 B, R^1, R^2, R^3 및 L은 본 명세서에 정의된 바와 같음). 상기 화합물은 저항성(R형) 전압-개폐형 칼슘 이온 채널 Cav 2.3의 길항제이다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물; 및 간질, 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병, 병소성(focal) 약물-저항성 형태의 간질, 및 기타 다른 신경학적 장애, 예컨대 발달성 및 간질성 뇌병증 및 취약성 X 증후군을 포함한 Cav 2.3에 의해 조절되는 질병의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물이 개시된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/381 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
C07D 213/71 (2013.01)
C07D 213/85 (2013.01)
C07D 309/04 (2013.01)
C07D 333/38 (2022.08)
C07D 333/52 (2013.01)

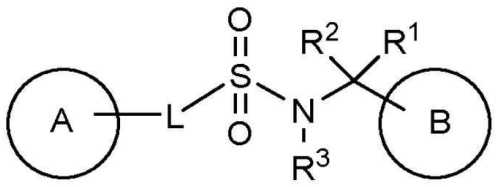
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



(상기 식에서,

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬-C_{1-6} 알킬-로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환되고; 선택적으로, R^1에서의 1개 이상의 H는 D로 치환되고;

R^2는 H, D, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되거나;

R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

R^3은 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 선택적으로, 여기서 R^3에서의 1개 이상의 H는 D로 치환되고;

L은 결합 및 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 Q^1로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 1개 이상의 R^8로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{7A}$, $-S(O)_xR^{7A}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $C(O)R^{7A}$, $-OC(O)R^{7A}$, $-C(O)OR^{7A}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7B}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$ 및 Q^2로부터 선택되고;

각각의 Q^1 및 Q^2는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{9}로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{9}는 독립적으로 할로, =O, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{9A}$, $-S(O)_2R^{9A}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-C(O)R^{9A}$, $-OC(O)R^{9A}$, $-C(O)OR^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9A}$, $-C(O)NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9A}$, $-OC(O)NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 및 $-SO_2NR^{9A}R^{9B}$로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{1-4} 알킬은, 할로, -CN, $-OR^{9C}$, $-NR^{9C}R^{9D}$ 및 $-SO_2R^{9C}$로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

고리 B는 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 B는 1개 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

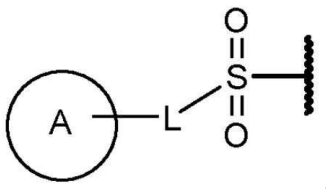
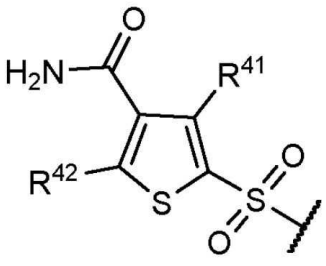
각각의 R^{11}은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{11A}$, $-NR^{11A}R^{11B}$ 및 $-SO_2R^{11A}$로부터 선택되고;

R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A} 및 R^{11B}는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고;

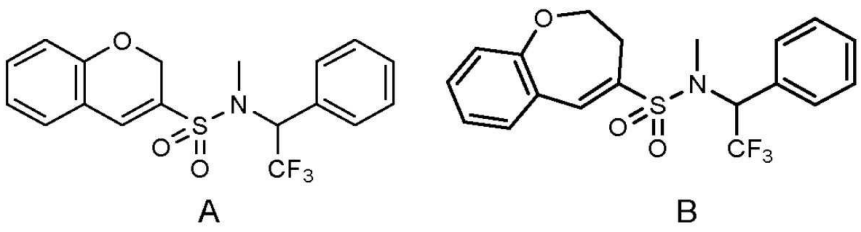
여기서 치환체 내의 임의의 $-NR^{5}R^{6}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있으며, 상기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은, 할로, =O, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 x는 독립적으로 0, 1, 또는 2이되;

단,

(i) 기  가  (여기서 R^{41}은 H, $-CH_3$, $-CF_3$ 또는 사이클로프로필임)일 때, R^{42}는 $-NHC(O)R^{6}$이 아니고;

(ii) 화합물 A 및 화합물 B는 제외됨:



).

청구항 2

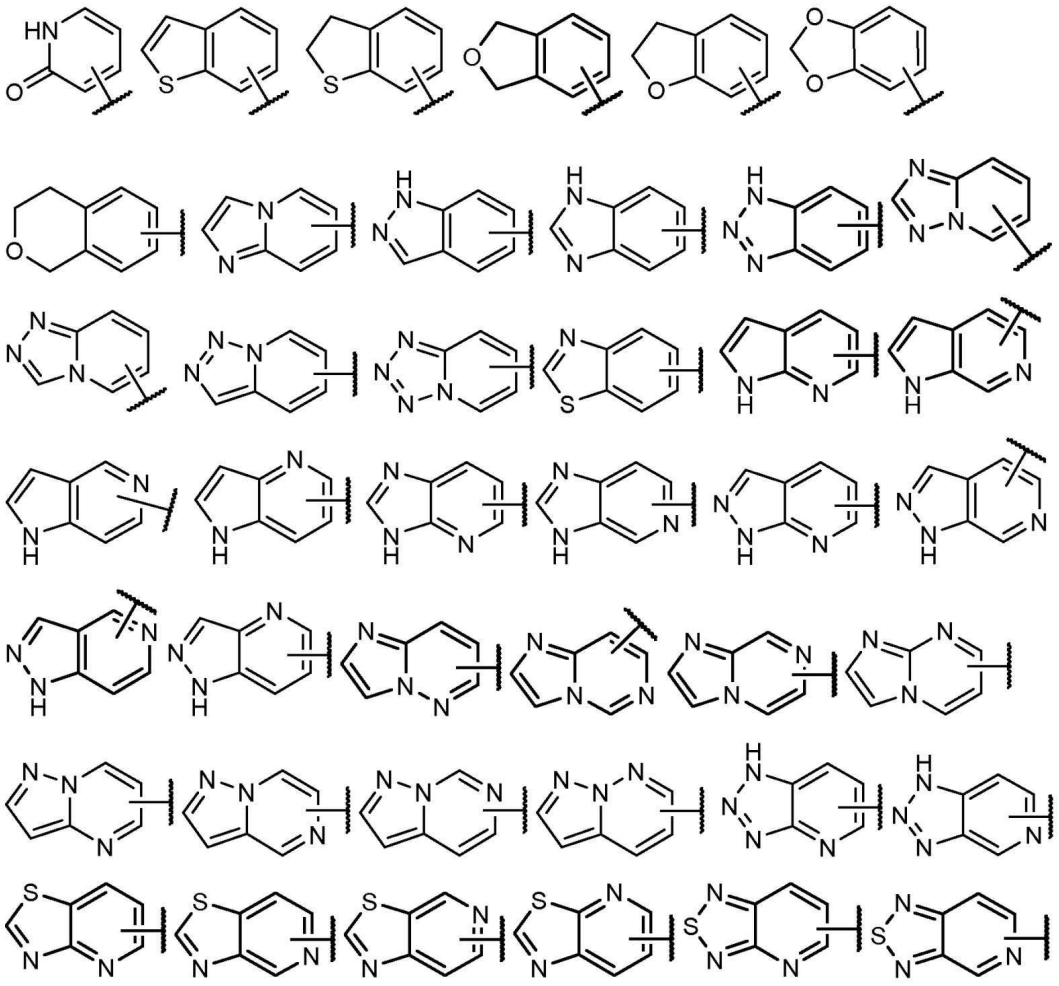
제1항에 있어서, 고리 A는 모노사이클릭 6원 헤테로아릴 또는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 고리 A는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 가지며, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는, 화합물.

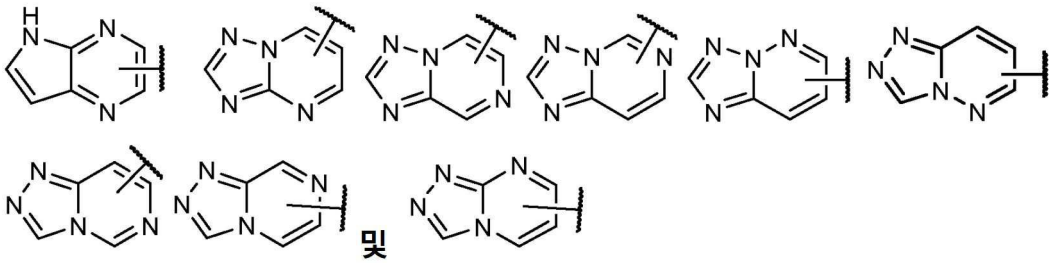
청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A는 모노사이클릭 6원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 A는 1개, 2개 또는 3개의 고리 질소 원자를 가지며, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 고리 A는 티에닐, 티아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 테트라하이드로피라닐,

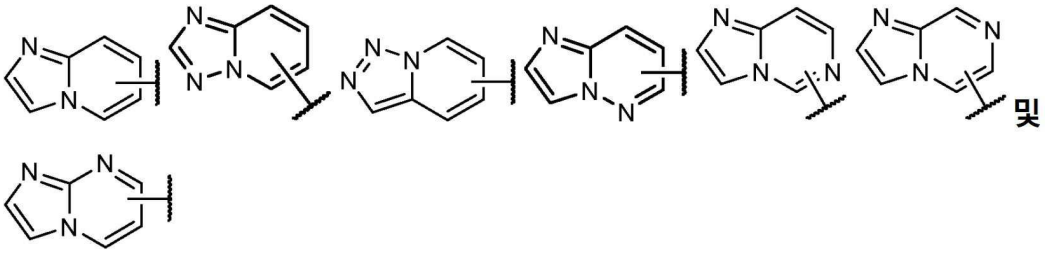




로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 5

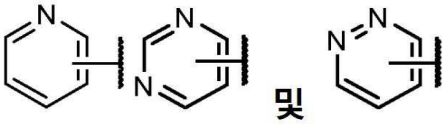
제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 A는



로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 6

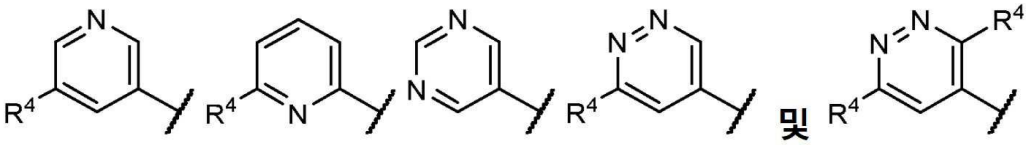
제1항 또는 제3항에 있어서, 고리 A는



로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제3항에 있어서, 고리 A는



로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

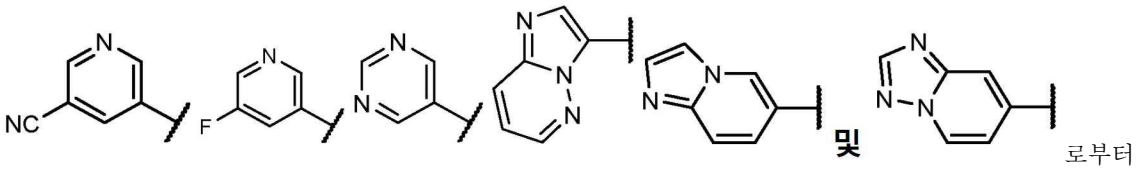
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로),

-CN, C_{1-3} 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬$)_2$로부터 선택되고;

선택적으로, 여기서 각각의 R^4는 독립적으로 플루오로 및 -CN으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 고리 A는


NC
F
N
N
N

알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

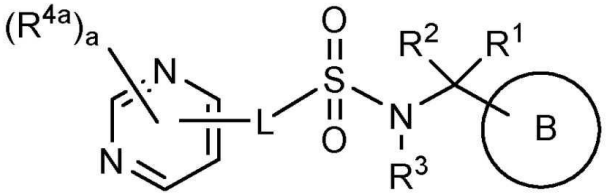
여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

a는 0 내지 4의 정수임).

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[화학식 XIII]



(상기 식에서,

각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

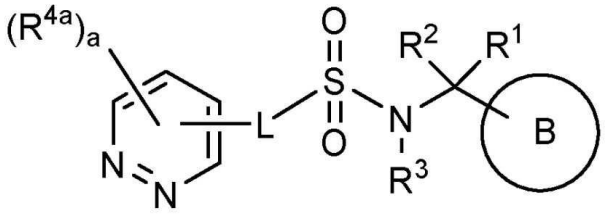
여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

a는 0 내지 3의 정수임).

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[화학식 XV]



(상기 식에서,

각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환

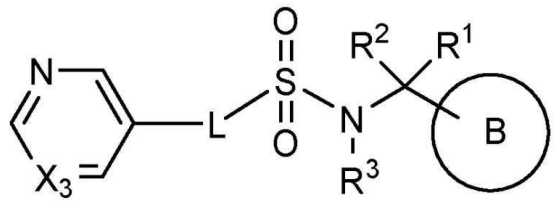
되고;

a는 0 내지 3의 정수임).

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[화학식 XXI]



(상기 식에서,

X_3은 N 또는 CR^{4a}이고;

R^{4a}는 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨).

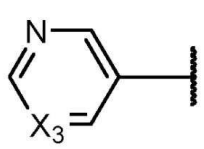
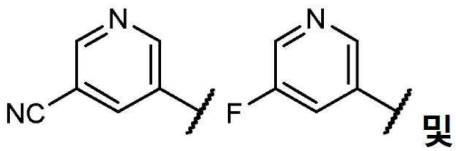
청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), -CN, C_{1-3} 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬$)_2$로부터 선택되고;

선택적으로, 여기서 각각의 R^4는 독립적으로 플루오로 및 -CN으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, 화학식:

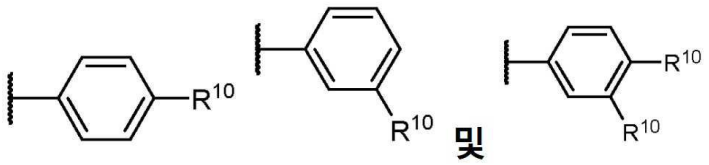
 의 기는  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 1개 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물.

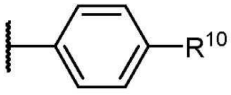
청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는



로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20



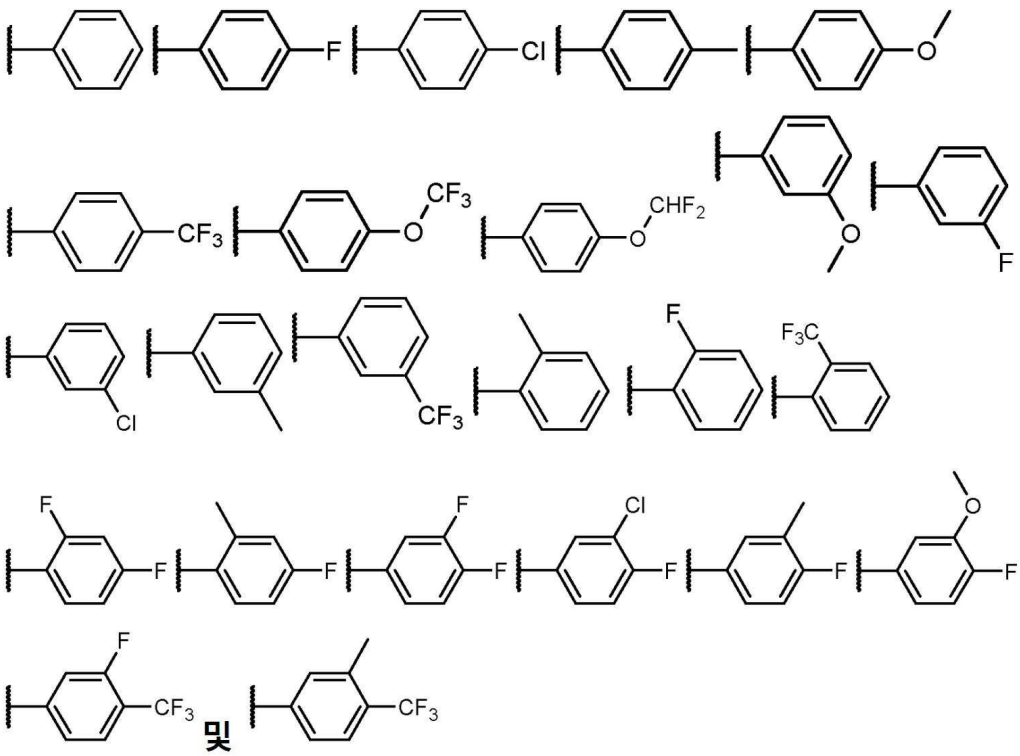
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

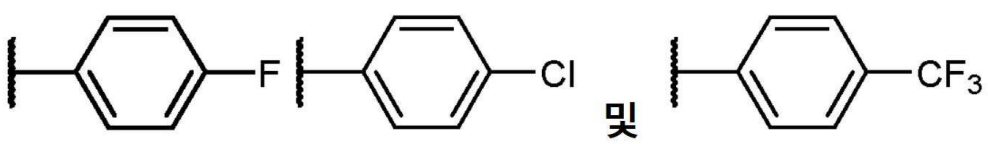
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는



로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는



로부터 선택되는, 화합

물..

청구항 24

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 4-플루오로페닐인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, L은 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L은 결합인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 메틸, $-CD_3$, 에틸, 및 2-플루오로에틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 메틸 및 에틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 CH_2F, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-CF_3$인, 화합물.

청구항 32

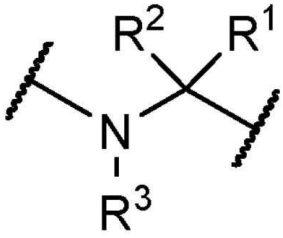
제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 33

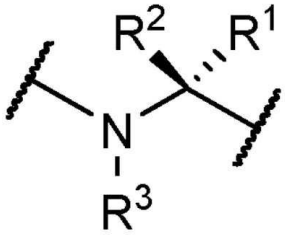
제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식:



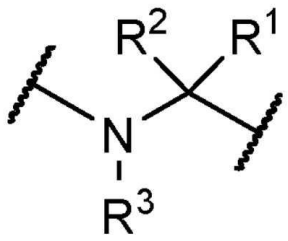
의 기는



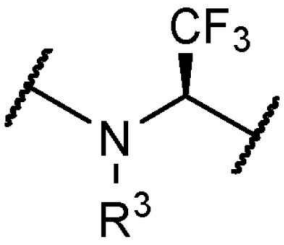
인, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식:



의 기는



인, 화합물.

청구항 36

본 명세서에서의 화합물 목록 1로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37

화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 38

약제로서 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 39

Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 40

Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질병 또는 의학적 질환을 치료하는 방법으로서,

화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

신경퇴행성 질병, 신경발달성 장애, 간질, 내분비 장애, 뇌 혈관경련, 및 통증으로부터 선택되는 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 42

신경퇴행성 질병의 신경보호 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 43

파킨슨병의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 44

파킨슨병을 갖는 대상체에서 도파민성 뉴런의 퇴행을 예방 또는 억제하는 데 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학

적으로 허용되는 염.

청구항 45

간질의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서,

선택적으로, 여기서 간질은 약물-저항성 간질인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 46

발달성 및 간질성 뇌병증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서,

선택적으로, 여기서 발달성 및 간질성 뇌병증은 단일유전자 발달성 및 간질성 뇌병증(예를 들어, *CACNA1E* 기능 획득 증후군(Gain-of-function Syndrome)(DEE69), *CDKL5* 결핍(DEE2), 드라베 증후군(Dravet syndrome)(DEE6A), DEE9(*PCDH19* 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기됨), DEE11(*SCN2A* 기능 획득), DEE13, DEE19, DEE43, DEE45, DEE59, DEE74, DEE78, DEE79 또는 DEE92)인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 저항성(R형) 전압-개폐형 칼슘 이온 채널 Cav 2.3의 길항제인 화합물, 및 Cav2.3과 연관된 질병 및 질환, 예를 들어 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병, 병소성(focal) 약물-저항성 형태의 간질, 및 기타 다른 신경학적 장애, 예컨대 발달성 및 간질성 뇌병증 및 취약성 X 증후군의 치료 및 예방에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 전압-의존성 칼슘 채널은 알파-1, 알파-2, 베타, 및 델타 하위단위가 1:1:1:1 비로 구성되는 다중-하위단위 복합체이다. Cav2.3 채널은 약리학적-저항성(pharmaco-resistant) 또는 "잔류"(R형) 막-결합된 전압-개폐형 칼슘 채널에 속하며, 그것을 발현하는 세포 내로의 칼슘 이온 유입을 담당한다. 이들 채널은 구조적으로 단지 부분적으로만 특성이 규명되어 있다. 그럼에도 불구하고, 이들 대부분은 *CACNA1E* 유전자(유전자 ID 777)에 의해 인코딩되며, 이온 전도성 하위단위로서 상이한 Cav2.3 스플라이스 변이체들(변이체 Cav2.3a 내지 Cav2.3e 또는 f)로서 발현된다는 것이 잘 받아들여져 있다(문헌[Schneider et al., Pflügers Arch. 2020; 472(7): 811-816]).

[0003] Cav2.3은 뉴런 및 내분비 조직에서 고도로 발현되며, 또한 심장, 신장, 정자, 비장 및 망막에서 검출되어 있으며, 중추 신경계, 혈관계 및 내분비계에서의 다수의 생리학적 및 병태생리학적 과정과 연관되어 있다(문헌[Schneider et al., Pharmaceuticals 2013, 6(6), 759-776], 문헌[Schneider et al., Pflügers Arch. 2020; 472(7): 811-816]).

[0004] 파킨슨병은 65세 연령 이상의 인구의 2 내지 3%를 이환시키는 두 번째로 가장 흔한 신경퇴행성 장애이다. 파킨슨병의 주요 운동 증상은 도파민성 중간뇌 뉴런, 특히, 흑색질(SN) 뉴런 내의 것들의 진행성 퇴행에 의해 야기된다(문헌[Giguere et al. 2018, Front. Neurol. 9, 455]). 이는 선조체 도파민 결핍으로 이어지고, α-시누클레인의 응집체를 함유하는 세포내 함유물이 파킨슨병의 신경병리학적 특징이다(문헌[Poewe et al, Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013]). 현재 파킨슨병에 이용 가능한 치유적 요법은 없다(문헌[Bloem et al, Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2284-2303]). 파킨슨병은 다인자성 질병이며, PARK-유전자 돌연변이와 같은 파킨슨병에 대한 유전자적 위험-인자 이외에, 염증, 바이러스성 감염, 외상, 장내 세균, 또는 환경 독소를 포함한 다수의 파킨슨병-스트레스 인자가 확인되어 있다. 이들 인자 중 대부분은 파킨슨병에서 미토콘드리아, 프로테아좀, 및/또는 리소좀 기능이상, 및 상승된 대사적 스트레스, 주요 병태생리학적 사건으로 이어진다. PARK 돌연변이 및 또한 대부분의 외부 인자는 전역적인 파킨슨병-스트레스 인자이기 때문에, 추가의 세포-특이적 특징이 또한 파킨슨병-병태생리에, 구체적으로는 차별적인 뉴런 취약성에 기여해야 한다.

[0005] 도파민성 중간뇌 뉴런은 조율기 활동을 나타내는데, 이는 도파민 방출 및, 예를 들어 수의 운동 제어에 중요하다. SN 도파민성 뉴런(및 기타 다른 매우 취약한 뉴런)에서, 이 활동은 유리 사이토졸 Ca^{2+} 수준의 진동하는 증

가를 발생시키며, 이는 대사적 스트레스의 진동하는 상승된 수준과 연관되어 있다(문헌[Guzman et al, Nature. 2010 Dec 2;468(7324):696-700; Liss & Striessnig, Annu. Rev. Pharmacol Toxicol. 2019 Jan 6;59:263-289]; 문헌[Ortner, Front. Synaptic Neurosci. 2021 Feb 26;13:636103; Zampese & Surmeier, Cells 2020 Sep 8;9(9):2045]). 이들 증가된 스트레스는 SN 뉴런이 파킨슨병 스트레스 인자에 의한 퇴행에 대해 더 취약성이 되게 할 것으로 여겨진다. Cav2.3은 성인 SN 도파민성 뉴런에서 고도로 발현되며, SN DA 뉴런에서 체세포 Ca^{2+} 진동의 약 50%를 차지한다(문헌[Benkert et al., 2019, Nat. Commun. 10, 5094]).

[0006] Cav2.3 녹아웃(knockout) 마우스로부터의 뇌 슬라이스에 대한 패치 클램프 전기생리학적 실험에서, 활동-관련 Ca^{2+} 진동의 진폭이 SN 뉴런의 체세포에서 야생형 마우스 대비 약 50%만큼 유의하게 감소되었다. 과분극 후(after-hyperpolarization, AHP)의 Ca^{2+}-의존성 활동 전위가 또한 Cav2.3 녹아웃 마우스의 SN 도파민성 뉴런에서 유의하게 감소되었는데, 이는 Ca^{2+} 신호의 감소와 일치한다. 저농도의 비선택적 펩티드 길항제 SNX-482를 사용하여 Cav2.3 채널을 부분적으로 차단하였을 때에도 유사한 효과가 관찰되었는데, 이는 Cav2.3을 차단하지만 또한 SN 도파민성(DA) 뉴런에서 보호적 효과를 갖는 A형 Kv4 칼륨 채널도 차단하였다(문헌[Kimm et al, 2014, 34 (28) 9182-9189]). Cav 2.3은 또한 파킨슨병의 생체내(*in-vivo*) 모델에서 이들 SN DA 뉴런의 우선적인 퇴행에 관여하는 것으로 밝혀져 있다(문헌[Benkert et al., 2019, Nat. Commun. 10, 5094]).

[0007] 마우스에 Cav2.3의 저용량 MPTP/프로베네시드(신경독소) 녹아웃을 행한 마우스 Cav2.3 녹아웃 모델에서는, SN 도파민성 뉴런에 대해 야생형 마우스 대비 유의한 100% 신경보호 효과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 이들 데이터는 퇴행성 스트레스 인자에 대한 SN 도파민성 뉴런 취약성의 매개체로서의 Cav2.3을 확인시켜 주며, Cav2.3 길항제가, 예를 들어 질병 진행을 예방하거나 억제하는 질병의 신경보호 치료를 제공함으로써 파킨슨병의 치료에 유용할 것임을 시사한다(문헌[Benkert et al., 2019, Nat. Commun. 10, 5094]).

[0008] 신경퇴행성 질병, 예컨대 파킨슨병에 추가하여, Cav2.3 채널은 또한 기타 다른 질병 및 의학적 장애와 연관되어 있는데, 이에는, 예를 들어 취약성 X 증후군(문헌[Gray et al., J Neurosci. 2019 Sep 18;39(38):7453-7464]), 단일유전자 발달성 및 간질성 뇌병증(developmental and epileptic encephalopathy, DEE)(문헌[Carvill, Epilepsy Curr. May-Jun 2019;19(3):199-201]; 문헌[Helbig et al., Am J Hum Genet. 2019 Mar 7; 104(3): 562]; 문헌[Ortiz Cabrera, Mol Syndromol. 2021 Mar;12(1):25-32]), 병소성 약물-저항성 형태의 간질(문헌[Weiergraber et al., Epilepsia, 2006, 47:839-50]; 문헌[Weiergraber et al., J. Neurophysiol., 2007, 97:3660-69]; 문헌[Zaman et al., Neuron, 2011, 70:95-108]), 신경발달성 장애, 내분비 장애, 예컨대 당뇨병(예를 들어, 글루코스-유도 인슐린 방출, 글루코스-매개 글루카곤 억제, 또는 글루코스-매개 소마토스타틴-방출)(문헌[Jing et al, 2005, The Journal of clinical investigation 115: 146-154]; 문헌[Rorsman et al, 2018, Physiological reviews 98: 117-214]), 뇌 동맥류 또는 지주막하 출혈 후 혈관경련의 치료(문헌[Wang et al., 2010, Journal of Neurotrauma, vol. 27, no. 9, pp. 1723-1732]), 및 통증(예를 들어, 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증(예를 들어, 말초 신경병증성 통증(문헌[Shan et al., ACS Chem. Neurosci. 2019, 10, 6, 2939-2955]) 또는 중추 신경병증성 통증), 또는 침해수용성 통증)(문헌[Schneider et al.; Ishiguro et al, *Circ. Res.* 2005, *96*, 419-426], 문헌[Patel et al., British Journal of Pharmacology 2018, 175, 2173-2184]; 문헌[Wormuth et al., Open Neurol J. 2016;10:99-126])이 있다.

[0009] WO2018/228692는 Cav2.3 길항제가 파킨슨병 및 기타 다른 신경퇴행성 질병의 신경보호 치료에 유익하다는 것을 개시한다.

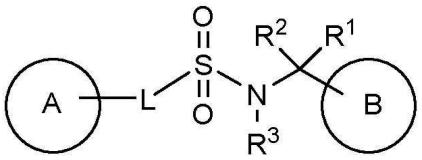
[0010] SNX-482는 타란툴라 히스테로크라티스 기가스(*Hysterocratis gigas*)의 독액으로부터 유래되는 Cav2.3의 펩티드 길항제이다. SNX-482는 Cav2.3에 대해 IC_{50}이 15 내지 30 nM이지만, 더 높은 농도에서 SNX-482는 N형 Ca^{2+} 전류를 또한 억제하며(문헌[Newcomb et al., Biochemistry 1998, 37, 15353-15362]); 한편 유사한 낮은 nM 농도에서 SNX-482는 A형 Kv4 칼륨 전류를 억제한다(문헌[Kim et al., J Neurosci. 2014 Jul 9;34(28):9182-9]). SNX-482의 표적-이탈(off-target) 효과 및 이의 전신 독성으로 인해, 이는 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병을 갖는 인간의 치료적 치료(therapeutic treatment)를 위한 신경보호 치료에 적합하지 않다.

[0011] 따라서, Cav2.3 길항제에 대한 필요성이 남아 있다. 뇌 투과성(brain permeable)을 또한 나타내는 Cav2.3 길항제가 특히 바람직할 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[0013] [화학식 I]



[0014]

[0015] (상기 식에서,

[0016] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬-C_{1-6} 알킬-로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환되고; 선택적으로, R^1에서의 1개 이상의 H는 D로 치환되고;

[0017] R^2는 H, D, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되거나;

[0018] R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[0019] R^3은 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고; 선택적으로, 여기서 R^3에서의 1개 이상의 H는 D로 치환되고;

[0020] L은 결합 및 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

[0021] 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

[0022] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0023] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0024] R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 Q^1로부터 선택되고,

[0025] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 1개 이상의 R^8로 선택적으로 치환되고;

[0026] 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{7A}$, $-S(O)_xR^{7A}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $C(O)R^{7A}$, $-OC(O)R^{7A}$, $-C(O)OR^{7A}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7B}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$ 및 Q^2로부터 선택되고;

[0027] 각각의 Q^1 및 Q^2는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[0028] 여기서 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0029] 각각의 R^9는 독립적으로 할로, =O, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{9A}$, $-S(O)_2R^{9A}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-C(O)R^{9A}$, $-OC(O)R^{9A}$, $-C(O)OR^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9A}$, $-C(O)NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9A}$, $-OC(O)NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 및 $-SO_2NR^{9A}R^{9B}$로부터

선택되고,

[0030] 여기서 상기 C_{1-4} 알킬은 할로, -CN, $-OR^{9C}$, $-NR^{9C}R^{9D}$ 및 $-SO_2R^{9C}$로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0031] 고리 B는 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 B는 1개 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

[0032] 각각의 R^{10}은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

[0033] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

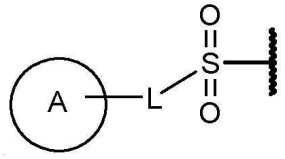
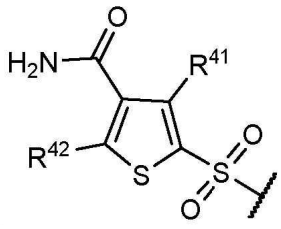
[0034] 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{11A}$, $-NR^{11A}R^{11B}$ 및 $-SO_2R^{11A}$로부터 선택되고;

[0035] R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A} 및 R^{11B}는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고;

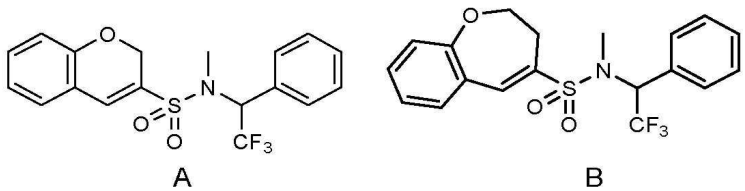
[0036] 여기서 치환체 내의 임의의 $-NR^5R^6$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있으며, 상기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 할로, =O, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0037] 각각의 x는 독립적으로 0, 1, 또는 2이되;

[0038] 단,

[0039] (i) 기  가  (여기서 R^{41}은 H, $-CH_3$, $-CF_3$ 또는 사이클로프로필임)일 때, R^{42}는 $-NHC(O)R^6$이 아니고;

[0040] (ii) 화합물 A 및 화합물 B는 제외됨:

[0041] 
A B).

[0042] 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0043] 약제로서 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0044] Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다.

[0045] Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.

[0046] 치료를 필요로 하는 대상체에서 Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0047] 특정 구현예에서, 신경퇴행성 질병, 신경발달성 장애, 간질, 내분비 장애, 뇌 혈관경련, 및 통증으로부터 선택되는 질병 또는 의학적 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 특정 구현예에서, 신경퇴행성 질병, 예를 들어 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근긴장 이상증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 및 연령-관련 신경퇴행의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 또한, 본 발명의 화합물의 치료적 용도가 상세한 설명에 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] **정의**

[0049] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 하기에 제시된 다음과 같은 의미를 갖는다.

[0050] 본 명세서에서 "본 발명의 화합물"에 대한 언급은 화학식 I 내지 XXXVIc의 화합물을 포함한 본 명세서에 개시된 화합물 중 임의의 것, 화합물 A 또는 화합물 B로부터 선택되는 화합물, 또는 실시예 중 임의의 것에 기재된 화합물, 또는 이들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 용매화물의 염을 지칭한다.

[0051] 용어 “길항제”, 예를 들어 "Cav2.3 길항제"는 Cav2.3 채널을 통한 이온, 특히 칼슘 이온의 양을 차단하거나 감소시킬 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 길항제는 채널의 개방을 예방하거나 억제하거나, 아니면 채널의 정상 작동을 파괴할 수 있다. 길항제는 채널에 직접 작용하거나, 예를 들어 채널 상의 알로스테릭 부위에 결합함으로써 간접적으로 작용할 수 있다.

[0052] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적 길항제"는 하나 이상의 관련 수용체보다 표적에 대해 더 큰 친화도를 갖는 길항제를 지칭한다. 예를 들어, "Cav2.3-선택적 길항제"는 하나 이상의 유사한 칼슘-이온 채널(예를 들어, 기타 다른 Cav2, L형, 또는 N형 패밀리 구성원)보다 Cav2.3에 대해 더 큰 친화도를 갖는다. Cav2.3 표적에 대한 이의 더 큰 치환도는, 예를 들어 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배, 1000배, 10000배 등일 수 있다. 기타 다른 이온 채널(예를 들어, Cav1.2, Cav1.2, Cav1.3, Cav1.4, Cav2.1, 및 Cav 2.2로부터 선택되는 하나 이상의 기타 다른 Cav 채널)에 비해 Cav2.3에 대한 본 발명의 화합물의 선택성은 관심 채널을 발현하는 세포를 사용하고 IC50 값을 비교하여, 본 명세서에 기재된 Cav2.3 채널 칼슘-유입 검정과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0053] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 손상, 질병, 병리 또는 질환의 치료 또는 호전에 있어서의 임의의 유익한 효과를 지칭하는 것으로, 이에는 감퇴; 관해(remission); 증상의 감소 또는 손상, 병리 또는 질환을 환자가 더 참을 수 있게 함; 변성 또는 쇠퇴 속도의 둔화; 질병 또는 질환의 진행의 조절, 변성의 최종점을 덜 약화시킴; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙(well-being)의 개선과 같은 임의의 객관적 또는 주관적인 파라미터가 포함된다. 증상의 치료 또는 호전은 신체 검사, 신경정신 검사, 및/또는 정신 감정의 결과를 포함한 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 손상, 병리, 질환, 또는 질병의 예방(즉, 예방 또는 방지)을 포함한다. 예를 들어, 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 Cav2.3과 관련된 병리, 질환, 또는 질병의 예방(예를 들어, 상기 질병 또는 질환의 증상 또는 영향을 감소 또는 예방하는 것, 또는 상기 질병 또는 질환의 진행을 예방 또는 억제하는 것)을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병(예를 들어, 파킨슨병)에서 신경퇴행을 예방하거나 감쇠키는 데, 또는 증상의 개시를 지연시키는 데, 또는 신경퇴행성 질병의 진행을 지연시키는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0054] Cav2.3이 질병과 관련된 문맥에서, 용어 "관련된" 또는 "와 관련된", "관여하는" 또는 "에 의해 매개된"은 Cav2.3 채널, 또는 채널 활성 또는 기능에 의해 그러한 질병이 (전체적으로 또는 부분적으로) 야기되거나, 그러한 질병의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 야기됨을 의미한다. 예를 들어, Cav2.3 활성과 관련된 질병 또는 질환의 증상은 Cav2.3 채널의 활성의 수준의 증가 및/또는 Cav2.3 채널의 증가된 발현으로부터 (전체적으로 또는 부분적으로) 발생되는 증상일 수 있다. Cav2.3 활성 또는 발현과 관련된 질병 또는 의학적 장애가, 예를

들어 채널을 차단하거나 부분적으로 차단함으로써, 채널의 기능을 억제함으로써, 채널의 발현을 예방하거나 억제함으로써, 그리고/또는 채널을 분해함으로써, Cav2.3 채널의 활성 수준을 감소시키는 데 효과적인 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있다.

[0055] "유효량"은 언급된 목적을 달성하기에 충분한 양이다. 예를 들어, 투여될 때 효과를 달성하기에 충분한 양은 질병을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 수용체 신호전달을 감소시키거나, 수용체 신호전달을 증가시키거나, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 질병 변형 효과를 제공하는(즉, 질병의 기저 병태생리를 변경시키는) 것이다. "유효량"의 한 예는 질병의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하거나, 질병의 진행을 변형시키기에 충분한 양으로서, 이는 "치료적 유효량"으로도 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 저하, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 유효량"은, 대상체에게 투여될 때, 의도된 예방적 효과, 예를 들어 손상, 질병, 병리 또는 질환의 발병(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질병, 병리, 또는 질환, 또는 이들의 증상의 발병(또는 재발)의 가능성의 감소를 갖게 될 약물의 양이다. 완전한 예방적 효과는 1회 용량의 투여에 의해 반드시 일어나는 것은 아니며, 단지 연속 용량의 투여 후에만 일어날 수 있다. 따라서, 예방적 유효량이 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료의 목적에 좌우될 것이며, 알려진 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다(예를 들어, 문헌[Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)]; 문헌[Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)]; 문헌[Pickar, Dosage Calculations (1999)]; 및 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).

[0056] 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 목표 농도는, 본 명세서에 기재되어 있거나 당업계에 알려진 방법을 사용하여 측정될 때, 본 명세서에 기재된 치료적 효과를 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.

[0057] 인간에 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 알려진 방법을 사용하여 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 인간에 대한 용량이 제형화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 화합물 유효성을 모니터링하고, 투여량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있으며, 이는 상기에 기재된 바와 같다. 상기에 기재된 방법 및 기타 다른 방법에 기초하여 인간에서의 최대 효능을 달성하도록 용량을 조정하는 것은 충분히 당업자의 능력 내에 있을 것이다.

[0058] 투여량은 환자의 요건 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 본 발명과 관련하여, 환자에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라 환자에서 유익한 치료 반응을 달성하기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 있어서의 적절한 투여량의 결정은 실무자의 기술 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 더 적은 소량의 투여량으로 개시된다. 이후에, 투여량은 상황 하에서의 최적 효과에 도달할 때까지 소량의 증분으로 증가된다.

[0059] 투여량 및 투여 간격은, 치료되는 특정 임상 적응증에 효과적인 투여되는 화합물의 수준을 제공하도록, 또는 바이오마커 또는 질병의 기타 다른 상관 또는 대리 종점에 따라, 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질병 상태의 중증도에 부합되는 치료 계획(therapeutic regimen)을 제공할 것이다.

[0060] 예방적 또는 치료적 치료 계획은 적합하게는, 실질적인 독성을 야기하지 않으면서도 여전히, 특정 환자에 의해 입증되는 임상 증상을 치료하는 데 효과적인 것이다. 투여 계획의 이러한 결정은 일반적으로, 화합물 역가, 상대 생체이용률, 환자 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 작용제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 화합물의 평가에 기초한다.

[0061] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 주기율표의 17족인 할로겐 중 하나를 지칭한다. 구체적으로는, 이 용어는 플루오린, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 이 용어는 플루오린 또는 염소를 지칭한다.

[0062] 용어 C_{m-n}은 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭한다.

[0063] 용어 "C_{1-6} 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸 및 *n*-헥실을 지칭한다. "C_{1-4} 알킬"은 유사하게 최대 4개의 탄소 원자를 함유하는 그러한 기를 지칭한다. 알킬렌 기는 2가 알킬 기이며, 마찬가지로 선형 또는 분지형일 수 있으며, 분자의 나머지 부분에 대한 2개의 부착점을 갖는다. 더욱이, 알킬렌 기는, 예를 들어 이 단락에 열거된 알킬 기 중 하나에 상응할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬렌은 $-CH_2-$,

$-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$일 수 있다. 알킬 및 알킬렌 기는 비치환되거나 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 가능한 치환체가 본 명세서에 기재되어 있다. 예를 들어, 알킬 또는 알킬렌 기에 대한 치환체는 할로겐, 예를 들어 플루오린, 염소, 브롬 및 요오드, OH, C_1-C_4 알콕시, -NR'R" 아미노(여기서, R' 및 R"은 독립적으로 H 또는 알킬임)일 수 있다. 알킬 기에 대한 기타 다른 치환체가 대안적으로 사용될 수 있다.

[0064] 용어 "C_{1-6} 할로알킬", 예를 들어 "C_{1-4} 할로알킬"은, 각각의 경우에 독립적으로 선택되는 적어도 1개의 할로겐 원자, 예를 들어 플루오린, 염소, 브롬 및 요오드로 치환된 탄화수소 사슬을 지칭한다. 할로겐 원자는 탄화수소 사슬 상의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예를 들어 1-클로로메틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예를 들어 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예를 들어 1-플루오로메틸 및 2-플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예를 들어 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭할 수 있다. 할로알킬 기는, 예를 들어 $-CX_3$, $-CHX_2$, $-CH_2CX_3$, $-CH_2CHX_2$ 또는 $-CX(CH_3)CH_3$일 수 있으며, 여기서 X는 할로(예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I)이다. 플루오로알킬 기, 즉, 적어도 1개의 플루오린 원자로 치환된 탄화수소 사슬(예를 들어, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$ 또는 $-CH_2CHF_2$)이다.

[0065] 용어 “헤테로알킬”은 적어도 1개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자(예를 들어, O, N, P, Si, 및 S)를 포함하는 안정한 선형 또는 분지쇄 알킬을 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)(예를 들어, N, S, Si, 또는 P)는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있다. 헤테로알킬은 비-사이클릭 기이다. “2원 내지 8원 헤테로알킬”은 헤테로알킬 기 내에 총 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자 및 헤테로원자(예를 들어, O, N, P, Si, 및 S)가 존재하는 헤테로알킬을 지칭한다. 예에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: $-CH_2-O-CH_3$,$-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$,$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$. 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$와 같이 최대 2개 또는 3개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다. 헤테로알킬 모이어티(moiety)는 1개의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다.

[0066] 용어 "C_{2-6} 알케닐"은, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하고 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 포함한다. 이중 결합(들)은 *E* 또는 *Z* 이성질체로서 존재할 수 있다. 이중 결합은 탄화수소 사슬의 임의의 가능한 위치에 있을 수 있다. 예를 들어, “C_{2-6} 알케닐”은 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐 및 헥사디에닐일 수 있다. 알케닐렌 기는 2가 알케닐 기이며, 마찬가지로 선형 또는 분지형일 수 있으며, 분자의 나머지 부분에 대한 2개의 부착점을 갖는다. 더욱이, 알케닐렌 기는, 예를 들어 이 단락에 열거된 알케닐 기 중 하나에 상응할 수 있다. 예를 들어, 알케닐렌은 $-CH=CH-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH(CH_3)CH=CH-$ 또는 $-CH_2CH=CH-$일 수 있다. 알케닐 및 알케닐렌 기는 비치환되거나 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 가능한 치환체가 본 명세서에 기재되어 있다. 예를 들어, 치환체는 알킬 기에 대한 치환체로서 상기에 기재된 것들일 수 있다.

[0067] 용어 "C_{2-6} 알키닐"은, 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하고 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 선형 탄화수소 사슬을 포함한다. 삼중 결합은 탄화수소 사슬의 임의의 가능한 위치에 있을 수 있다. 예를 들어, “C_{2-6} 알키닐”은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐일 수 있다. 알키닐렌 기는 2가 알키닐 기이며, 마찬가지로 선형 또는 분지형일 수 있으며, 분자의 나머지 부분에 대한 2개의 부착점을 갖는다. 더욱이, 알키닐렌 기는, 예를 들어 이 단락에 열거된 알키닐 기 중 하나에 상응할 수 있다. 예를 들어, 알키닐렌은 $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv CCH_2-$, $-CH(CH_3)CH\equiv C-$ 또는 $-CH_2C\equiv CCH_3$일 수 있다. 알키닐 및 알키닐렌 기는 비치환되거나 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 가능한 치환체가 본 명세서에 기재되어 있다. 예를 들어, 치환체는 알킬

기에 대한 치환체로서 상기에 기재된 것들일 수 있다.

[0068] 용어 "C_{3-6} 사이클로알킬"은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 고리 시스템을 포함한다. 예를 들어, "C_3-C_6 사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[2.1.1]헥산 또는 바이사이클로[1.1.1]펜탄일 수 있다. 적합하게는, "C_3-C_6 사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있다.

[0069] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클"은 비방향족 포화 또는 부분 포화 모노사이클릭, 또는 융합된, 가교된, 또는 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로사이클릭 고리는, 고리 내에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 5개(적합하게는 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자와 함께, 약 3 내지 12개(적합하게는 3 내지 7개)의 고리 원자를 함유할 수 있다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 고리 내에 7원 내지 12원 원자를 함유할 수 있다. 바이사이클릭 헤테로사이클릭(들) 고리는 융합된, 스피로, 또는 가교된 고리 시스템일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는, 고리 시스템 내에 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 12원, 예를 들어 3원 내지 9원(예를 들어, 3원 내지 7원) 비방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 포화 또는 부분 포화 기일 수 있다(다시 말하면, 고리 시스템을 형성하는 원자 중 1, 2 또는 3개는 O, S 및 N으로부터 선택된다). 부분 포화란, 고리가 1개 또는 2개의 이중 결합을 포함할 수 있음을 의미한다. 이는 특히, 5 내지 7개의 구성원을 갖는 모노사이클릭 고리에 적용된다. 이중 결합은 통상적으로 2개의 탄소 원자 사이에 있을 것이지만, 탄소 원자와 질소 원자 사이에 있을 수 있다. 바이사이클릭 시스템은 스피로-융합될 수 있거나(즉, 여기서는 고리들이 단일 탄소 원자를 통해 서로 연결됨); 인접해서 융합될 수 있거나(즉, 여기서는 고리들이 2개의 인접한 탄소 및/또는 질소 원자를 통해 서로 연결됨); 이들은 다리목(bridgehead)을 공유할 수 있다(즉, 고리들이 2개의 비인접 탄소 또는 질소 원자를 통해 서로 연결됨(가교된 고리 시스템)). 헤테로사이클릭 기의 예에는 사이클릭 에테르, 예컨대 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 디옥사닐, 및 치환된 사이클릭 에테르가 포함된다. 고리 위치에 적어도 1개의 질소를 포함하는 헤테로사이클릴은, 예를 들어 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로트리아지닐, 테트라하이드로피라졸릴, 테트라하이드로피리디닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 통상적인 황-함유 헤테로사이클은 테트라하이드로티에닐, 디하이드로-1,3-디티올, 테트라하이드로-2H-티오피란, 및 헥사하이드로티에핀을 포함한다. 기타 다른 헤테로사이클은 디하이드로 옥사티올릴, 테트라하이드로 옥사졸릴, 테트라하이드로-옥사디아졸릴, 테트라하이드로디옥사졸릴, 테트라하이드로옥사티아졸릴, 헥사하이드로트리아지닐, 테트라하이드로 옥사지닐, 테트라하이드로피리미디닐, 디옥솔리닐, 옥타하이드로벤조푸라닐, 옥타하이드로벤즈이미다졸릴, 및 옥타하이드로벤조티아졸릴을 포함한다. 황을 함유하는 헤테로사이클의 경우, SO 또는 SO_2 기를 함유하는 산화된 황 헤테로사이클이 또한 포함된다. 예에는 테트라하이드로티에닐 및 티오모르폴리닐의 설폭사이드 및 설폰 형태, 예컨대 테트라하이드로티엔 1,1-디옥사이드 및 티오모르폴리닐 1,1-디옥사이드가 포함된다. 헤테로사이클릴 기에 대한 적합한 값은 1개 또는 2개의 옥소(=O)를 가지며, 예를 들어 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이다. 특정 헤테로사이클릴 기는, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화 모노사이클릭 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, 예를 들어 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐 1,1-디옥사이드, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 1,1-디옥사이드, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐 또는 호모피페라지닐이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 임의의 헤테로사이클은 임의의 적합한 원자를 통해, 예컨대 탄소 또는 질소 원자를 통해 또 다른 기에 연결될 수 있다. 예를 들어, 용어 "피페리디노" 또는 "모르폴리노"는 고리 질소를 통해 연결된 피페리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일 고리를 지칭한다.

[0070] 용어 "가교된 고리 시스템"은 2개의 고리가 2개 초과의 원자를 공유하는 고리 시스템을 포함하며, 예를 들어 문헌[Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조한다. 적합하게는, 가교는 고리 시스템 내의 2개의 비인접 탄소 또는 질소 원자 사이에 형성된다. 다리목 원자를 연결하는 가교는 결합이거나 1개 이상의 원자를 포함할 수 있다. 가교된 헤테로사이클릴 고리 시스템의 예에는 아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 및 퀴누클리딘이 포함된다.

[0071] 용어 "스피로 바이사이클릭 고리 시스템"은 2개의 고리 시스템이 1개의 공통 스피로 탄소 원자를 공유하는 고리 시스템을 포함하며, 즉, 헤테로사이클릭 고리는 단일 공통 스피로 탄소 원자를 통해 추가의 카르보사이클릭 또

는 헤테로사이클릭 고리에 연결된다. 스피로 고리 시스템의 예에는 3,8-디아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 2,5-디아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 6-아자스피로[3.4]옥탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 2,7-디아자-스피로[4.4]노난, 2-아자스피로[3.5]노난, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난 및 2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난이 포함된다.

[0072] "헤테로사이클릴-C_{m-n} 알킬"은 C_{m-n} 알킬렌 기에 공유적으로 부착된 헤테로사이클릴 기를 포함하며(이들 둘 모두는 본 명세서에 정의됨); 여기서 헤테로사이클릴-C_{m-n} 알킬 기는 알킬렌 기 내의 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 기 " 아릴-C_{m-n} 알킬", "헤테로아릴-C_{m-n} 알킬" 및 "사이클로알킬-C_{m-n} 알킬"은 동일한 방식으로 정의된다.

[0073] "-NRR에 의해 치환된 -C_{m-n} 알킬" 및 "-OR에 의해 치환된 C_{m-n} 알킬"은 유사하게 C_{m-n} 알킬렌 기에 공유적으로 부착된 -NRR" 또는 -OR" 기를 지칭하며, 여기서 이 기는 알킬렌 기 내의 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다.

[0074] 용어 "방향족"은, 전체로서 치환체에 적용될 때, 고리 또는 고리 시스템 내의 컨쥬게이트된 π 시스템에 4n + 2개의 전자를 가지며, 여기서 컨쥬게이트된 π 시스템에 기여하는 모든 원자는 동일한 평면에 있는, 단일 고리 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다.

[0075] 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소 고리 시스템을 포함한다. 이러한 고리 시스템은 고리 내의 컨쥬게이트된 π 시스템에 4n + 2개의 전자를 가지며, 여기서 컨쥬게이트된 π 시스템에 기여하는 모든 원자는 동일한 평면에 있다. 아릴은 단일 고리이거나 다수의 고리(바람직하게는, 1 내지 3개의 고리)일 수 있으며, 이때 다수의 고리는 함께 융합되거나(즉, 융합된 고리 아릴) 또는 공유적으로 연결된다. 융합된 고리 아릴은 함께 융합된 다수의 고리에서, 융합된 고리 중 적어도 1개가 아릴 고리인 것을 지칭한다. 예를 들어, “아릴” 은 C_{6-12} 아릴, 적합하게는 페닐 또는 나프틸일 수 있다. 아릴 시스템 그 자체는 기타 다른 기로 치환될 수 있다. 용어 "아릴"은, 적어도 1개의 고리가 방향족 고리이고 나머지 다른 고리(들) 중 하나 이상은 비방향족, 포화 또는 부분 포화 고리인 부분 방향족 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 또한 포함한다.

[0076] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1개 이상(예를 들어, 1 내지 4개, 특히 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자를 도입시킨 방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 포함한다. 이러한 고리 또는 고리 시스템은 컨쥬게이트된 π 시스템에 4n + 2개의 전자를 가지며, 여기서 컨쥬게이트된 π 시스템에 기여하는 모든 원자는 동일한 평면에 있다.

[0077] 헤테로아릴 기의 예는 5 내지 12개의 고리 구성원, 더 통상적으로는 5 내지 10개의 고리 구성원을 함유하는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 기이다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 5원 또는 6원 모노사이클릭 고리 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 고리, 예를 들어 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합된 6원 고리로부터 형성되는 바이사이클릭 구조("융합된 바이사이클릭 헤테로아릴"로도 지칭됨)일 수 있다. 바이사이클릭 헤테로아릴 기는 인접해서 융합될 수 있으며, 즉, 여기서 고리들은 2개의 인접한 탄소 및/또는 질소 원자를 통해 서로 연결된다. 각각의 고리는 최대 약 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 이때 헤테로원자는 통상적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된다. 통상적으로, 헤테로아릴 고리는 최대 4개, 예를 들어 최대 3개의 헤테로원자, 더 통상적으로는 최대 2개, 예를 들어 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 일 구현예에서, 헤테로아릴 고리는 적어도 1개의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성일 수 있거나, 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 본질적으로 비염기성일 수 있다. 일반적으로, 고리의 임의의 아미노 기 치환체를 포함한 헤테로아릴 기에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는 5개 미만일 것이다.

[0078] 헤테로아릴의 예에는 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 나프티리디닐, 카르바졸릴, 페나지닐, 벤즈이소퀴놀리닐, 피리도피라지닐, 티에노[2,3-b]푸라닐, 2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 피라지노[2,3-d]피리다지닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피라진, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 이미다조[1,2-b]피리다진, 트리아졸로[1,5-a]피리딘, [1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘이 포함된다. 고리 위치에 적어도 1개의 질소를 포함하는 헤테로아릴 기의 예에는 피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸

릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아제닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 및 프테리디닐이 포함된다.

[0079] "헤테로아릴"은, 적어도 1개의 고리가 방향족 고리이고 나머지 다른 고리(들) 중 하나 이상은 비방향족, 포화 또는 부분 포화 고리이되, 단, 적어도 1개의 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 부분 방향족 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 고리 시스템을 또한 포함한다. 부분 방향족 헤테로아릴 바이사이클릭 고리 시스템은 인접해서 융합될 수 있으며, 즉, 여기서 고리들은 2개의 인접한 탄소 및/또는 질소 원자를 통해 서로 연결된다. 부분 방향족 헤테로아릴 기의 예에는, 예를 들어 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로벤즈티에닐, 디하이드로벤즈푸라닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸란, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 2,2-디옥소-1,3-디하이드로-2-벤조티에닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조푸라닐, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-*b*]피라지닐 및 3,4-디하이드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐이 포함된다.

[0080] 5원 헤테로아릴 기의 예에는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 푸라자닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0081] 6원 헤테로아릴 기의 예에는 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0082] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 기의 특정 예에는 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐(예를 들어, 아데니닐, 구아니닐), 인다졸릴, 벤조디옥솔릴, 피롤로피리딘, 및 피라졸로피리디닐 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0083] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클릭 헤테로아릴 기의 특정 예에는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 벤조디옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤즈옥사지닐, 벤조디아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐 기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0084] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "옥소", 또는 "=O"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

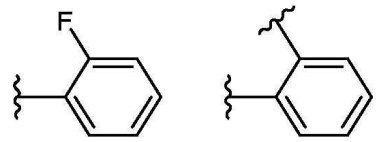
[0085] 용어 "선택적으로 치환된"은 치환된 기, 구조, 또는 분자 및 치환되지 않는 것들 중 어느 것이든 포함한다.

[0086] 선택적인 치환체가 "1개 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 이 정의는, 모든 치환체가 명시된 기 중 하나로부터 선택된다는 것 또는 이들 치환체는 명시된 기 중 2개 이상으로부터 선택되며, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다는 것을 포함함이 이해되어야 한다. 예를 들어 "1개 이상의 선택적인 치환체"는 1개 또는 2개 또는 3개의 치환체(예를 들어, 1개의 치환체 또는 2개의 치환체)를 지칭할 수 있다.

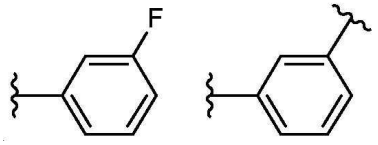
[0087] 모이어티가 치환되는 경우, 이는, 화학적으로 가능하고 원자가 요건과 일치하는 경우, 모이어티 상의 임의의 지점에서 치환될 수 있다. 모이어티는 1개 이상의 치환체, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 치환될 수 있으며; 선택적으로, 기 상에 1개 또는 2개의 치환체가 있다. 2개 이상의 치환체가 있는 경우, 이들 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0088] 치환체는 이들이 화학적으로 가능한 위치에만 존재하며, 당업자는 어느 치환이 화학적으로 가능하고 어느 것이 그렇지 않은지 과도한 노력 없이 (실험적으로 또는 이론적으로) 결정할 수 있다. 예를 들어, 고리 A가 피리딜일 때, 고리 질소는 치환되지 않으며, 고리는 최대 4개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있으며, 유사하게 고리 A가 피리미딜일 때, 고리는 최대 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있음이 인식될 것이다.

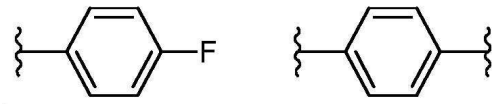
[0089] 오르토, 메타 및 파라 치환은 당업계에서 충분히 해명되어 있는 용어이다. 오해를 없애기 위해, "오르토" 치환은 인접한 탄소가 치환체를 갖는 치환 패턴으로서, 이때 치환체는, 단순한 기, 예를 들어 하기 예에서의 플루오로 기이든, 또는 "  "로 종결되는 결합에 의해 나타낸 바와 같이, 분자의 다른 부분이든 어느 것이든 간에 상관없다:

[0090] 

[0091] "메타" 치환은, 1개의 탄소가 서로로부터 떨어져 있는 탄소들 상에 2개의 치환체가 있는, 즉, 치환된 탄소들 사이에 단일 탄소 원자를 갖는 치환 패턴이다. 다시 말하면, 또 다른 치환체를 갖는 원자로부터 떨어진 두 번째 원자 상에 치환체가 있다. 예를 들어, 하기 기는 메타 치환되어 있다:

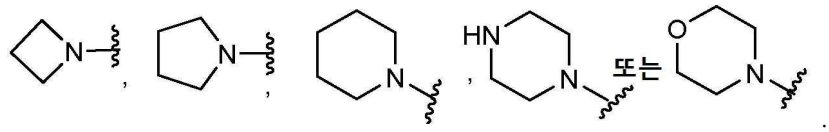
[0092] 

[0093] "파라" 치환은, 2개의 탄소가 서로로부터 떨어져 있는 탄소들 상에 2개의 치환체가 있는, 즉, 치환된 탄소들 사이에 2개의 탄소 원자를 갖는 치환 패턴이다. 다시 말하면, 또 다른 치환체를 갖는 원자로부터 떨어진 세 번째 원자 상에 치환체가 있다. 예를 들어, 하기 기는 파라 치환되어 있다:

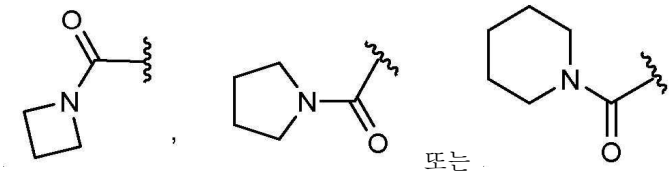
[0094] 

[0095] 고리 A가 NH 기를 포함하는 경우, NH 기는 R^4로 치환되어 NR^4를 제공할 수 있다. 유사하게, 고리 B가 NH 기를 포함하는 경우, NH 기는 R^{10}으로 치환되어 NR^{10}을 제공할 수 있다.

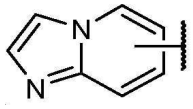
[0096] 4원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하는 -NRR' 기에 대한 언급은 R과 R'이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴 기를 형성함을 지칭한다. 예를 들어, $-NR^5R^6$, , $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, - 및 $-NR^{11A}R^{11B}$ 기는 하기를 형성할 수 있다:

[0097] 

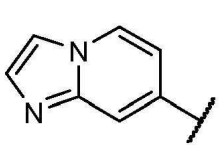
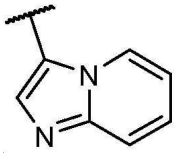
[0098] 유사하게, 치환체 내의 -NRR' 기는 카르보닐-연결된 4원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있으며, 예를 들어 -C(O)NRR' 기는 하기를 형성할 수 있다:

[0099] 

[0100] 치환체, 예컨대 -OC(O)NRR', $-SO_2NRR'$, 또는 -NRC(O)NRR' 내의 -NRR' 기는 유사하게 그러한 치환체 내의 4원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

[0101] "  ", 즉 ""로 종결되는 결합은 그러한 결합이 구조에 도시되지 않은 또 다른 원자에 연결되어 있음을 나타낸다. 고리 구조의 원자에서 종결되지 않고 사이클릭 구조 내부에서 종결되는 결합은, 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 그러한 결합이 원자가에 의해 허용되는 경우 고리 구조 내의 원자 중 임의의 것에 연결될 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 고리 A가 

인 경우, 고리는 5원 고리 또는 6원 고리 중 어느 하나

를 통해 화합물의 나머지 부분에 부착될 수 있으며, 이에는  및  이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0102] 본 발명의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 통상적으로 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 더 통상적으로는, 화합물의 분자량은 750 미만, 예를 들어 700 미만, 또는 650 미만, 또는 600 미만, 또는 550 미만일 것이다.

[0103] 본 발명의 임의의 화합물의 적합하거나 바람직한 특징은 또한 임의의 다른 양태의 적합한 특징일 수 있다.

[0104] 본 발명은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 고려한다. 이들은 화합물의 산 부가 및 염기 염을 포함할 수 있다. 이들은 화합물의 산 부가 및 염기 염일 수 있다.

[0105] 적합한 산 부가 염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예에는 아세테이트, 아스타르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 1,5-나트탈렌디설포네이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/디하이드로겐 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이 포함된다.

[0106] 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예에는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염이 포함된다. 산 및 염기의 헤미염이 또한 형성될 수 있으며, 예를 들어 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염을 들 수 있다. 적합한 염에 관한 검토를 위해서는, 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]을 참조한다.

[0107] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 하기 방법 중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다:

[0108] (i) 본 발명의 화합물을 원하는 산 또는 염기와 반응시킴으로써;

[0109] (ii) 원하는 산 또는 염기를 사용하여, 적합한 사이클릭 전구체, 예를 들어 락톤 또는 락탐을 개환하거나, 산- 또는 염기-불안정성 보호기를 본 발명의 화합물의 적합한 전구체로부터 제거함으로써; 또는

[0110] (iii) 적절한 산 또는 염기와의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 컬럼에 의해 본 발명의 화합물의 하나의 염을 또 다른 염으로 전환시킴으로써.

[0111] 이들 방법은 통상적으로 용액 상태에서 수행된다. 생성된 염은 침전되고 여과에 의해 수집될 수 있거나, 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 생성된 염에서의 이온화도(degree of ionisation)는 완전히 이온화된 상태부터 거의 이온화되지 않은 상태까지 다양할 수 있다.

[0112] 동일한 분자식을 갖지만 원자의 결합 성질 또는 결합 순서 또는 원자의 공간 배열이 상이한 화합물들은 "이성질체"로 명명된다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성질체들은 "입체 이성질체"로 명명된다. 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체 이성질체"로 명명되며, 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 입체 이성질체는 "거울상 이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합되어 있는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배치를 특징으로 할 수 있으며, 칸-프렐로그의 R 및 S 순위 결정 규칙(R- and S-sequencing rules of Cahn and Prelog)이나, 분자가 편광면을 회전시키는 방법에 의해 기술되며, 우선성 또는 좌선성(즉, 각각 (+) 또는 (-) 이성질체로서)으로 나타낸다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 명명된다. 본 발명의 화합물이 2개 이상의 입체 중심을 갖는 경우, (*R*) 입체이성질체와 (*S*) 입체이성질체의 임의의 조합이 고려된다. (*R*) 입체이성질체와 (*S*) 입체이성질체의 조합은 부분입체 이성질체 혼합물 또는 단일 부분입체 이성질체를 가져올 수 있다. 본 발명의 화합물은 단일 입체이성질체로서 존재할 수 있거나, 입체이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미 혼합물 및 기타 다른 거울상 이성질체

혼합물, 및 부분입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 혼합물이 거울상 이성체의 혼합물인 경우, 거울상 이성질체 과잉률은 상기에 개시된 것들 중 임의의 것일 수 있다. 화합물이 단일 입체이성질체인 경우, 화합물은 불순물로서 기타 다른 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체를 여전히 함유할 수 있다. 따라서, 단일 입체이성질체는 100%의 거울상 이성질체 과잉률(e.e.) 또는 부분입체 이성질체 과잉률(d.e.)을 반드시 갖는 것은 아니며, 약 적어도 85%, 예를 들어 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.9%의 e.e. 또는 d.e.를 가질 수 있다.

[0113] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서, 이러한 화합물은 개별 (R) 또는 (S) 입체이성질체 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서의 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별 거울상 이성질체 둘 모두 및 이들의 혼합물, 라세미 혼합물 또는 기타 다른 것들을 포함하고자 한다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체들의 분리를 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며(예를 들어, 문헌[“Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 Chapter 4에서의 논의 참조), 예를 들어 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미 형태의 분할에 의해 수행된다. 본 발명의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심을 가질 수 있다(E 및 Z 이성질체). 본 발명은 모든 광학 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물이 포함함이 이해되어야 한다.

[0114] Z/E(예를 들어, 시스/트랜스) 이성질체는 당업자에게 잘 알려진 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0115] 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은, 필요한 경우, 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 따라서, 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50 부피%의 이소프로판올, 통상적으로 2 부피% 내지 20 부피%의 이소프로판올, 및 구체적인 예의 경우, 0 내지 5 부피%의 알킬아민, 예를 들어 0.1% 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 통상적으로 헵탄 또는 헥산으로 구성되는 이동상을 갖는 비대칭 수지 상에서의 크로마토그래피, 통상적으로 HPLC를 사용하여 거울상 이성질체적으로 풍부화된 형태로 수득될 수 있다. 용리액을 농축시켜 풍부화된 혼합물을 수득한다.

[0116] 대안적으로, 라세미체(또는 라세미 전구체)는 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 알코올과 반응될 수 있거나, 본 발명의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우에, 염기 또는 산, 예컨대 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산과 반응될 수 있다. 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있으며, 부분입체 이성질체 중 하나 또는 둘 모두는 당업자에게 잘 알려진 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상 이성질체(들)로 전환될 수 있다.

[0117] 임의의 라세미체가 결정화될 때, 2가지의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 첫 번째 유형은 상기에 언급된 라세미 화합물(진정한 라세미체)로서, 이 경우에는 거울상 이성질체 둘 모두를 등몰량으로 함유하는 하나의 균질한 형태의 결정이 생성된다. 두 번째 유형은 라세미 혼합물 또는 집성체(conglomerate)로서, 여기서는 2가지 형태의 결정이 등몰량으로 생성되며, 각각의 형태는 단일 거울상 이성질체를 포함한다.

[0118] 라세미 혼합물에 존재하는 결정 형태 둘 모두는 동일한 물리적 특성을 갖지만, 이들은 진정한 라세미체와 대비하여 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 라세미 혼합물은 당업자에게 알려진 통상적인 기법에 의해 분리될 수 있다 - 예를 들어, 문헌[“Stereochemistry of Organic Compounds” by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)] 참조.

[0119] 본 명세서에 기재된 화합물 및 염은 동위원소-표지(또는 "방사성-표지")될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 원자가 천연에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다. 도입될 수 있는 방사성 핵종의 예에는 ^{2}H(중수소에 대해 "D"로도 표기됨), ^{3}H(삼중수소에 대해 "T"로도 표기됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{13}N, ^{15}N, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{25}I, ^{32}P, ^{35}S 등이 포함된다. 사용되는 방사성 핵종은 그러한 방사성-표지 유도체의 구체적인 응용에 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내(*in vitro*) 경쟁 검정의 경우, ^{3}H 또는 ^{14}C가 종종 유용하다. 방사성 이미징(radio-imaging) 응용의 경우, ^{11}C 또는 ^{18}F가 종종 유용하다. 일부 구현예에서, 방사성 핵종은 ^{3}H이다. 일부 구현예에서, 방사성 핵종은 ^{14}C이다. 일부 구현예에서, 방사성 핵종은 ^{11}C이다. 그리고 일부 구현예에서, 방사성 핵종은 ^{18}F이다.

[0120] 동위원소-표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상의 기법에 의해 또는 이전에 사용된 비표지 시약 대

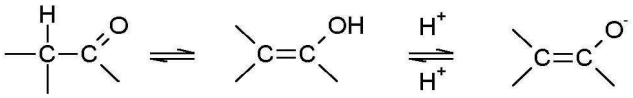
신에 적절한 동위원소-표지 시약을 사용하여 기재된 것들과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0121] 화합물에서의 수소의 중수소로의 선택적 대체는 화합물의 대사, 화합물의 PK/PD 특성, 및/또는 화합물의 독성을 조절할 수 있다. 예를 들어, 중수소화는 생체내에서 화합물의 클리어런스를 감소시키거나 반감기를 증가시킬 수 있다. 중수소화는 또한 독성 대사물의 형성을 억제할 수 있으며, 그럼으로써 안전성 및 내약성을 개선할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 중수소화된 유도체를 포함함이 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 '중수소화된 유도체'는 본 발명의 화합물의 특정 위치에서 적어도 1개의 수소 원자가 중수소로 대체된 것을 지칭한다. 따라서, 본 발명의 화합물에서 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 선택적으로 대체된다. 예를 들어, C_{1-4}-알킬 기에서의 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체되어 중수소화된 C_{1-4}-알킬 기를 형성할 수 있다. 예로서, R^1, R^3, R^4 또는 R^{10} 중 임의의 것이 메틸인 경우, 본 발명은 또한 $-CD_3$, $-CHD_2$ 및 $-CH_2D$를 포함한다. 유사하게, R^2는 D일 수 있다.

[0122] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 그러한 용매화된 형태를 포함함이 이해되어야 한다.

[0123] 본 발명의 특정 화합물은 다형(polymorphism)을 나타낼 수 있으며, 본 발명은 그러한 모든 형태를 포함함이 또한 이해되어야 한다.

[0124] 본 발명의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그러한 모든 형태를 포함한다. 오해를 피하기 위하여, 화합물이 몇몇 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있으며, 단지 하나만이 구체적으로 기재되거나 제시된 경우에, 그럼에도 불구하고 기타 다른 모든 것들이 본 발명의 화합물에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예에는, 예를 들어 다음 호변이성질체 쌍에서와 같이, 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트-형태가 포함된다: 케토/에놀(하기에 예시됨), 이민/에나민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔에티올, 및 니트로/아시(aci)-니트로.



케토 에놀 에놀레이트

[0125]

[0126] 본 발명의 화합물의 생체내 효과는 본 발명의 화합물의 투여 후에 인간 또는 동물 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다.

[0127] 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물이 또한 본 발명의 양태를 형성함이 추가로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 화합물의 전구약물 형태를 포함하며, 본 발명의 화합물은 전구약물(즉, 인간 또는 동물 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 화합물)의 형태로 투여될 수 있다. 전구약물은 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성을 변경시키는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물이 특성-개질 기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유하는 경우, 전구약물이 형성될 수 있다. 전구약물의 예에는 본 발명의 화합물에서의 카르복시 기 또는 하이드록시 기에서 형성될 수 있는 생체내-절단성 에스테르 유도체, 및 본 발명의 화합물에서의 카르복시 기 또는 아미노 기에서 형성될 수 있는 생체내-절단성 아미드 유도체가 포함된다.

[0128] 따라서, 본 발명은 유기 합성에 의해 이용 가능하게 되는 경우의 그리고 그의 전구약물의 절단에 의해 인간 또는 동물 체내에서 이용 가능하게 되는 경우의 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 수단에 의해 생성되는 화학식 I의 화합물 및 또한 인간 또는 동물 체내에서 전구체 화합물의 대사에 의해 생성되는 그러한 화합물을 포함하며, 즉 화학식 I의 화합물은 합성에 의해 생성된 화합물 또는 대사에 의해 생성된 화합물일 수 있다.

[0129] 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성 없이 그리고 과도한 독성 없이 인간 또는 동물 신체에 투여하기에 적합한 것으로 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다.

[0130] 전구약물의 다양한 형태가, 예를 들어 하기 문헌에 기재되어 있다:

[0131] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

[0132] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0133] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Pro-drugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

[0134] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0135] e) H. Bundgaard, *et al*., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0136] f) N. Kakeya, *et al*., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

[0137] g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Volume 14; 및

[0138] h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

[0139] 카르복시 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은, 예를 들어 이의 생체내-절단성 에스테르이다. 카르복시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내-절단성 에스테르는, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 에스테르이며, 이는 인간 또는 동물 체내에서 절단되어 모체 산(parent acid)을 생성한다. 카르복시에 적합한 약제학적으로 허용되는 에스테르는 C_{1-6} 알킬 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸 및 *tert*-부틸, C_{1-6} 알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, C_{1-6} 알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, C_{3-8} 사이클로알킬카르보닐옥시-C_{1-6} 알킬 에스테르, 예컨대 사이클로펜틸카르보닐옥시메틸 및 1-사이클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 C_{1-6} 알콕시카르보닐옥시-C_{1-6} 알킬 에스테르, 예컨대 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

[0140] 하이드록시 기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은, 예를 들어 이의 생체내-절단성 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내-절단성 에스테르 또는 에테르는, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 에스테르 또는 에테르이며, 이는 인간 또는 동물 체내에서 절단되어 모체 하이드록시 화합물을 생성한다. 하이드록시 기에 적합한 약제학적으로 허용되는 에스테르 형성 기에는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르(포스포르아미드산 사이클릭 에스테르를 포함함)가 포함된다. 하이드록시 기에 적합한 추가의 약제학적으로 허용되는 에스테르 형성 기는 C_{1-10} 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기, C_{1-10} 알콕시카르보닐 기, 예컨대 에톡시카르보닐, *N*,*N*-(C_{1-6} 알킬)$_2$카르바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예에는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N*,*N*-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_{1-4} 알킬)피페라진-1-일메틸이 포함된다. 하이드록시 기에 적합한 약제학적으로 허용되는 에테르 형성 기에는 α-아실옥시알킬 기, 예컨대 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기가 포함된다.

[0141] 카르복시 기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은, 예를 들어, 이의 생체내-절단성 아미드, 예를 들어 하기와 함께 형성된 아미드이다: 아민, 예컨대 암모니아; C_{1-4} 알킬아민, 예컨대 메틸아민; (C_{1-4} 알킬)$_2$아민, 예컨대 디메틸아민, *N*-에틸-*N*-메틸아민 또는 디에틸아민; C_{1-4} 알콕시-C_{2-4} 알킬아민, 예컨대 2-메톡시에틸아민; 페닐-C_{1-4} 알킬아민, 예컨대 벤질아민; 및 아미노산, 예컨대 글리신 또는 이의 에스테르.

[0142] 아미노 기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은, 예를 들어 이의 생체내-절단성 아미드 또는 카르바메이트 유도체이다. 아미노 기로부터의 적합한 약제학적으로 허용되는 아미드는, 예를 들어, C_{1-10} 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일; 및 페닐아세틸 기와 함께 형성된 아미드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예에는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N*,*N*-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_{1-4} 알킬)피페라진-1-일메틸이 포함된다. 아미노 기로부터의 적합한 약제학적으로 허용되는 카르바메이트는, 예를 들어 아실옥시알콕시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐 기를 포함한다.

[0143] 본 명세서의 상세한 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐, 단어 “포함하다” 및 “함유하다” 및 이들의 변형 형태는 "포함하지만 이로 한정되지 않음"을 의미하며, 이들은 기타 다른 모이어티, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배재시키고자 하지 않는다(배제시키지 않는다). 본 명세서의 상세한 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐, 단수형은 그

문맥상 달리 요구되지 않는 한 복수형을 포함한다. 구체적으로는, 부정 관사가 사용되는 경우, 본 명세서는 그 문맥상 달리 요구되지 않는 한 단수형뿐만 아니라 복수형도 고려하는 것으로 이해되어야 한다.

[0144] 본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 실시예와 관련하여 기재된 특징, 정수, 특성, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 실시예와 양립 불가능하지 않는 한 이에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. (임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면을 포함한) 본 명세서에 개시된 모든 특징, 및/또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는, 그러한 특징 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고는, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예의 세부사항으로 제한되지 않는다. 본 발명은 (임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면을 포함한) 본 명세서에 개시된 특징 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합에 이르기까지, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합에 이르기까지 확대된다.

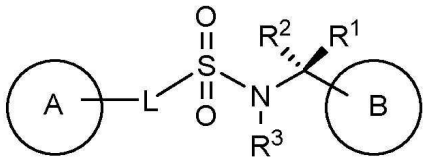
[0145] 독자는 본 출원과 관련하여 본 명세서와 동시에 또는 이전에 출원되고 본 명세서와 함께 공공 열람에 공개된 모든 논문 및 문서에 대해 주목하며, 그러한 모든 논문 및 문서의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0146] **화합물**

[0147] 하기 단락들은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc의 화합물을 포함한 본 발명의 화합물에 적용 가능하다.

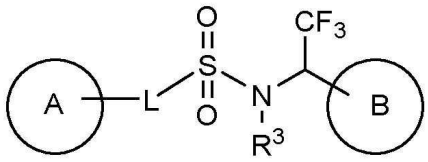
[0148] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0149] [화학식 Ia]

[0150] 

[0151] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0152] [화학식 II]

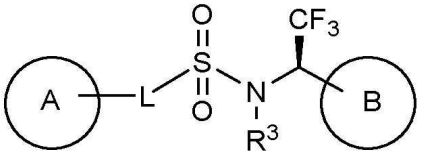
[0153] 

[0154] (상기 식에서,

[0155] R^3, L, 고리 A, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

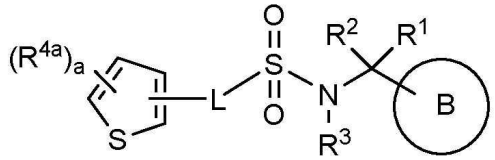
[0156] 특정 구현예에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0157] [화학식 IIa]

[0158] 

[0159] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0160] [화학식 III]



[0161]

[0162] (상기 식에서,

[0163] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

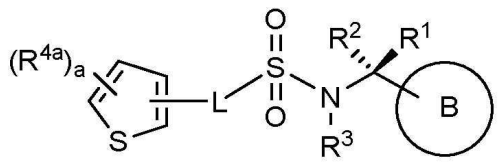
[0164] 여기서, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0165] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0166] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0167] 특정 구현예에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

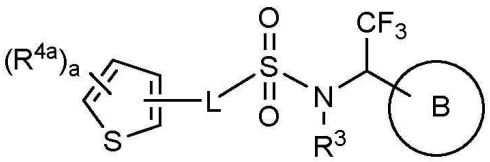
[0168] [화학식 IIIa]



[0169]

[0170] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0171] [화학식 IV]



[0172]

[0173] (상기 식에서,

[0174] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

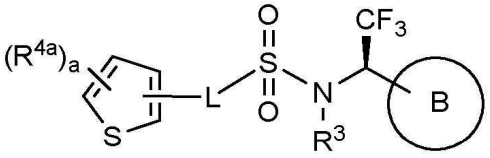
[0175] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0176] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0177] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0178] 특정 구현예에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

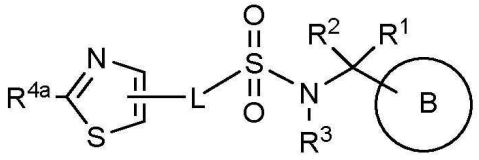
[0179] [화학식 IVa]



[0180]

[0181] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0182] [화학식 V]



[0183]

[0184] (상기 식에서,

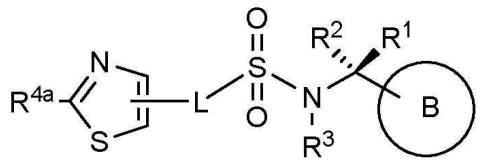
[0185] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0186] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0187] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0188] 특정 구현예에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Va의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

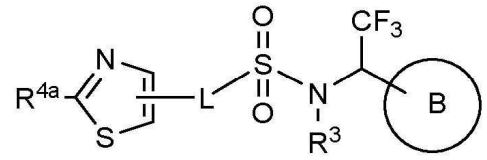
[0189] [화학식 Va]



[0190]

[0191] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0192] [화학식 VI]



[0193]

[0194] (상기 식에서,

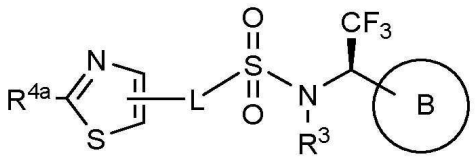
[0195] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0196] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0197] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

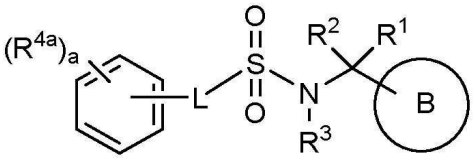
[0198] 특정 구현예에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0199] [화학식 VIa]

[0200] 

[0201] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0202] [화학식 VII]

[0203] 

[0204] (상기 식에서,

[0205] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

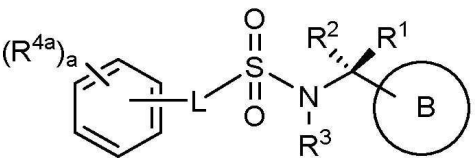
[0206] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0207] a는 0 내지 5의 정수이고;

[0208] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

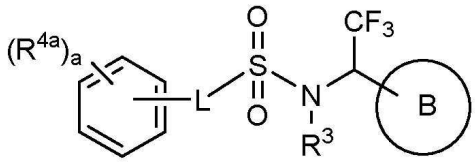
[0209] 특정 구현예에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0210] [화학식 VIIa]

[0211] 

[0212] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0213] [화학식 VIII]



[0214]

[0215] (상기 식에서,

[0216] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

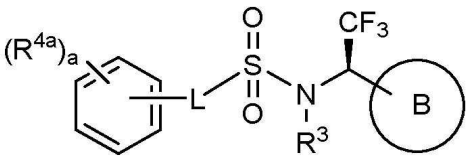
[0217] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0218] a는 0 내지 5의 정수이고;

[0219] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0220] 특정 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 VIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

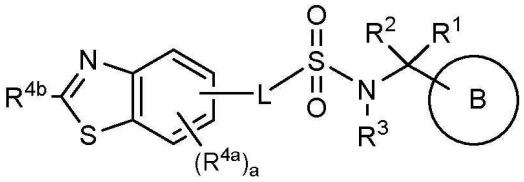
[0221] [화학식 VIIIa]



[0222]

[0223] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0224] [화학식 IX]



[0225]

[0226] (상기 식에서,

[0227] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0228] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0229] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0230] 각각의 R^{4b}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6}

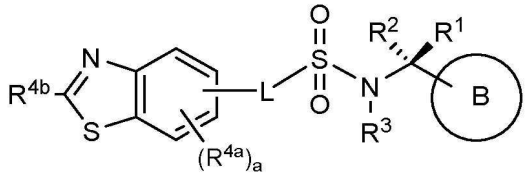
알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0231] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0232] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

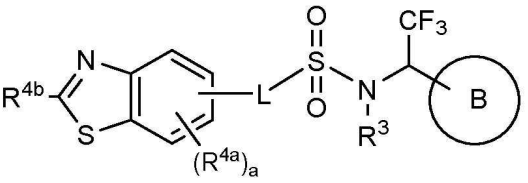
[0233] 특정 구현예에서, 화학식 IX의 화합물은 화학식 IXa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0234] [화학식 IXa]

[0235] 

[0236] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0237] [화학식 X]

[0238] 

[0239] (상기 식에서,

[0240] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0241] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0242] a는 0 내지 3의 정수이고;

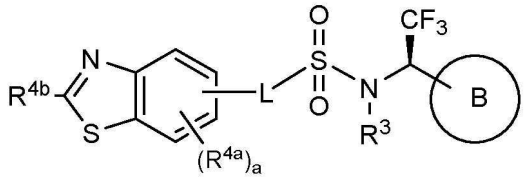
[0243] 각각의 R^{4b}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0244] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0245] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0246] 특정 구현예에서, 화학식 X의 화합물은 화학식 Xa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

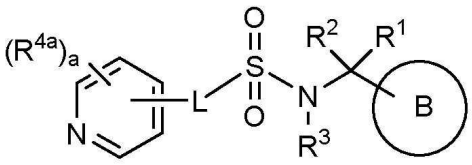
[0247] [화학식 Xa]



[0248]

[0249] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0250] [화학식 XI]



[0251]

[0252] (상기 식에서,

[0253] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

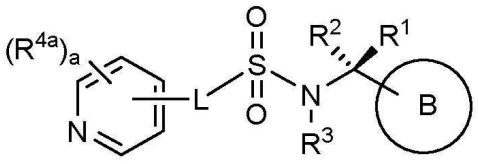
[0254] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0255] a는 0 내지 4의 정수이고;

[0256] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0257] 특정 구현예에서, 화학식 XI의 화합물은 화학식 XIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

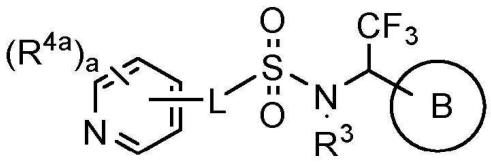
[0258] [화학식 XIa]



[0259]

[0260] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0261] [화학식 XII]



[0262]

[0263] (상기 식에서,

[0264] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$,

$-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

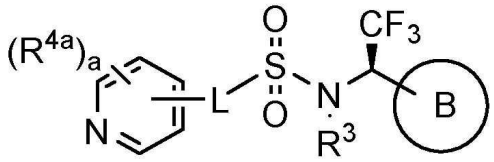
[0265] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0266] a는 0 내지 4의 정수이고;

[0267] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

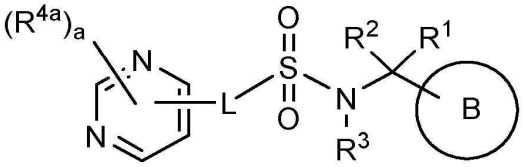
[0268] 특정 구현예에서, 화학식 XII의 화합물은 화학식 XIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0269] [화학식 XIIa]

[0270] 

[0271] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0272] [화학식 XIII]

[0273] 

[0274] (상기 식에서,

[0275] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

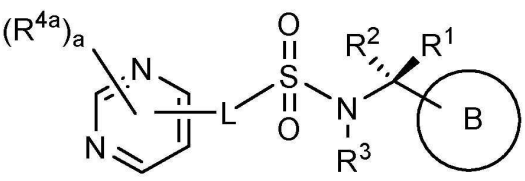
[0276] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0277] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0278] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

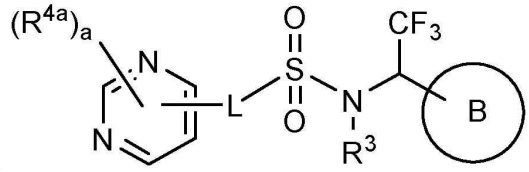
[0279] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 화합물은 화학식 XIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0280] [화학식 XIIIa]

[0281] 

[0282] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0283] [화학식 XIV]



[0284]

[0285] (상기 식에서,

[0286] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

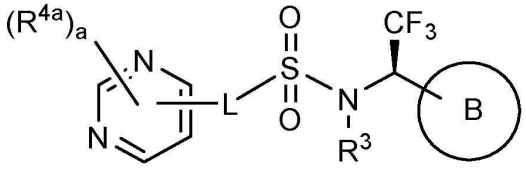
[0287] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0288] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0289] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0290] 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 화합물은 화학식 XIVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

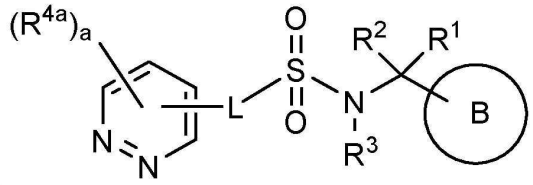
[0291] [화학식 XIVa]



[0292]

[0293] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0294] [화학식 XV]



[0295]

[0296] (상기 식에서,

[0297] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

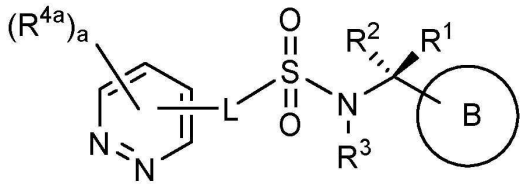
[0298] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0299] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0300] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0301] 특정 구현예에서, 화학식 XV의 화합물은 화학식 XVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

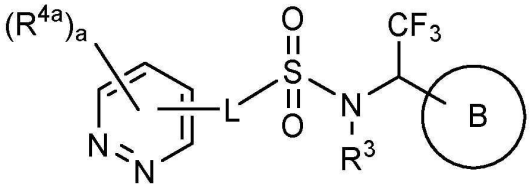
[0302] [화학식 XVa]



[0303]

[0304] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XVI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0305] [화학식 XVI]



[0306]

[0307] (상기 식에서,

[0308] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

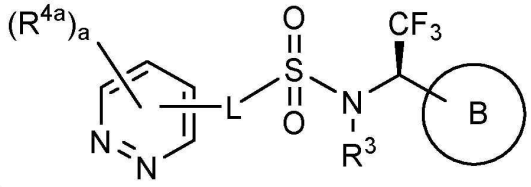
[0309] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0310] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0311] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0312] 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 화합물은 화학식 XIVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

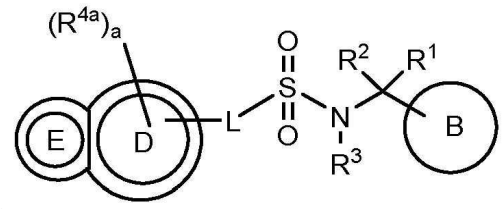
[0313] [화학식 XVIa]



[0314]

[0315] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XVII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0316] [화학식 XVII]



[0317]

[0318] (상기 식에서,

[0319] 고리 D는 페닐, 또는 1개, 2개 또는 3개의 고리 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이고, 고리 E는 1개 이상(예를 들어, 1 내지 4개)의 고리 질소 원자, 및 선택적으로, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 D와 고리 E는 함께, 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0320] L은 고리 D 내의 원자에 부착되고;

[0321] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

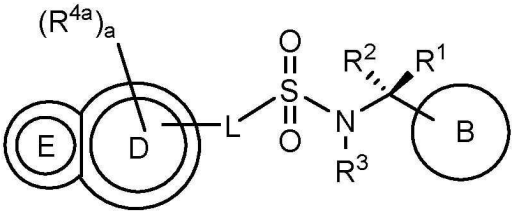
[0322] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0323] a는 0 내지 4의 정수이고;

[0324] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0325] 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 화합물은 화학식 XVIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

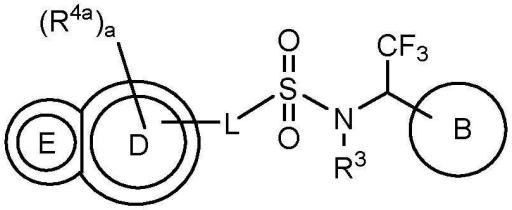
[0326] [화학식 XVIIa]



[0327]

[0328] 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 화합물은 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

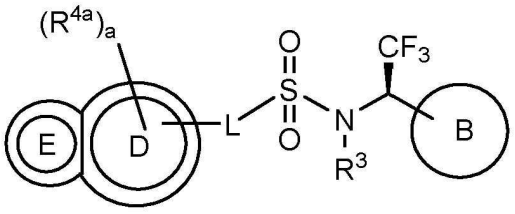
[0329] [화학식 XVIII]



[0330]

[0331] 특정 구현예에서, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 XVIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

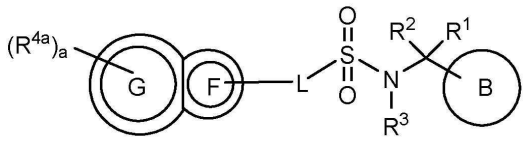
[0332] [화학식 XVIIIa]



[0333]

[0334] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XIX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0335] [화학식 XIX]



[0336]

[0337] (상기 식에서,

[0338] 고리 F는 1개 이상(예를 들어, 1 내지 3개)의 고리 질소 원자, 및 선택적으로, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴이고, 고리 G는 페닐, 또는 1개, 2개 또는 3개의 고리 질소 원자를 함유하는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 F와 고리 G는 함께, 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0339] L은 고리 F 내의 원자에 부착되고;

[0340] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

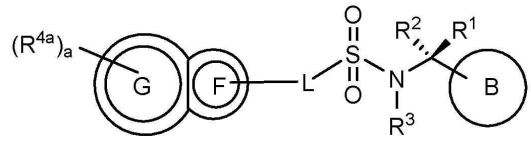
[0341] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0342] a는 0 내지 4의 정수이고;

[0343] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0344] 특정 구현예에서, 화학식 XIX의 화합물은 화학식 XIXa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

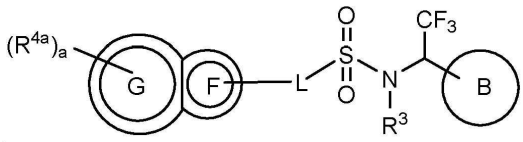
[0345] [화학식 XIXa]



[0346]

[0347] 특정 구현예에서, 화학식 XIX의 화합물은 화학식 XX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

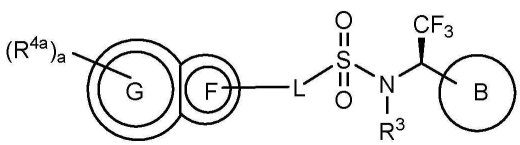
[0348] [화학식 XX]



[0349]

[0350] 특정 구현예에서, 화학식 XX의 화합물은 화학식 XXa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

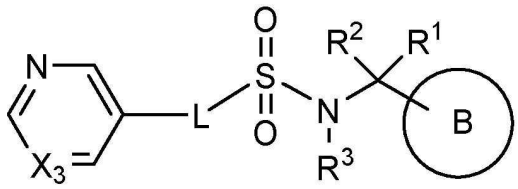
[0351] [화학식 XXa]



[0352]

[0353] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0354] [화학식 XXI]



[0355]

[0356] (상기 식에서,

[0357] X_3은 N 또는 CR^{4a}이고;

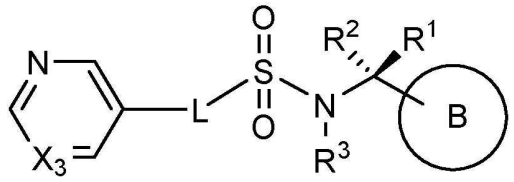
[0358] R^{4a}는 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0359] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0360] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0361] 특정 구현예에서, 화학식 XXI의 화합물은 화학식 XXIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

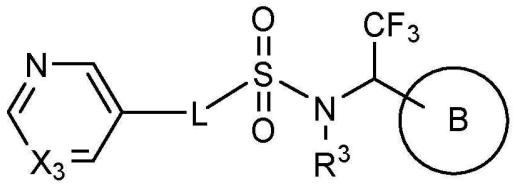
[0362] [화학식 XXIa]



[0363]

[0364] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0365] [화학식 XXII]



[0366]

[0367] (상기 식에서,

[0368] X_3은 N 또는 CR^{4a}이고;

[0369] R^{4a}는 H, 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

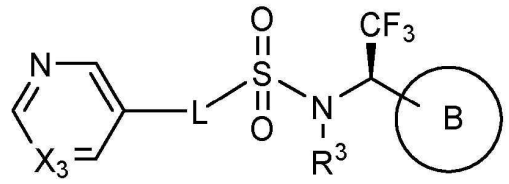
[0370] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환

되고;

[0371] R^3, R^5, R^6, R^7, Q^1, L, x, 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

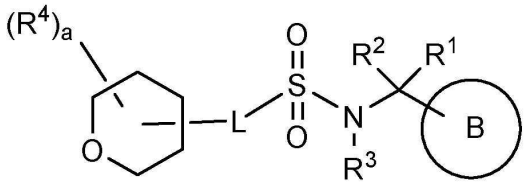
[0372] 특정 구현예에서, 화학식 XXII의 화합물은 화학식 XXIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0373] [화학식 XXIIa]

[0374] 

[0375] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0376] [화학식 XXIII]

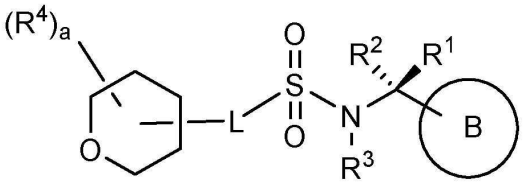
[0377] 

[0378] (상기 식에서,

[0379] a는 0 내지 4의 정수이고; R^1, R^2, R^3, R^4, L 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

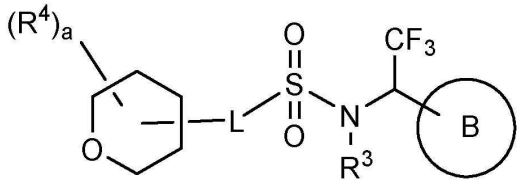
[0380] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 화합물은 화학식 XXIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0381] [화학식 XXIIIa]

[0382] 

[0383] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0384] [화학식 XXIV]

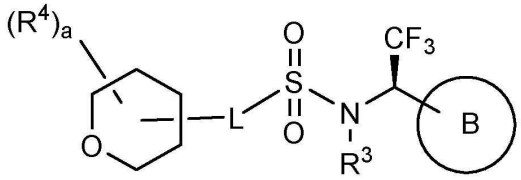
[0385] 

[0386] (상기 식에서,

[0387] a는 0 내지 4의 정수이고; R^3, R^4, L 및 고리 B는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0388] 특정 구현예에서, 화학식 XXIV의 화합물은 화학식 XXIVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

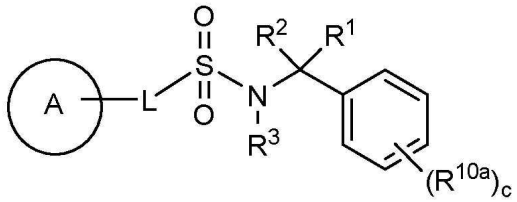
[0389] [화학식 XXIVa]



[0390]

[0391] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0392] [화학식 XXV]



[0393]

[0394] (상기 식에서,

[0395] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

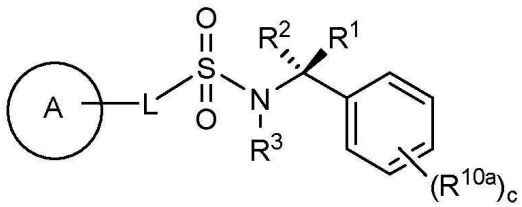
[0396] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0397] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0398] R^1, R^2, R^3, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, L, x, 및 고리 A는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0399] 특정 구현예에서, 화학식 XXV의 화합물은 화학식 XXVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

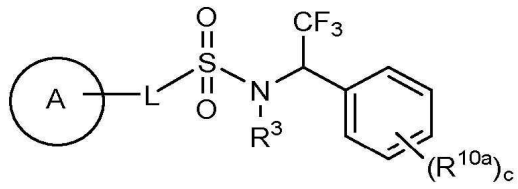
[0400] [화학식 XXVa]



[0401]

[0402] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXVI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0403] [화학식 XXVI]



[0404]

[0405] (상기 식에서,

[0406] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

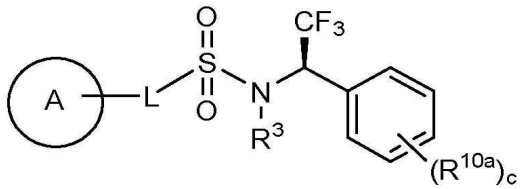
[0407] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0408] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0409] R^3, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, L, x, 및 고리 A는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0410] 특정 구현예에서, 화학식 XXVI의 화합물은 화학식 XXVIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

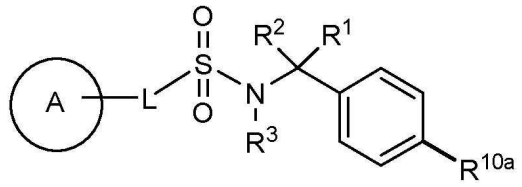
[0411] [화학식 XXVIa]



[0412]

[0413] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXVII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0414] [화학식 XXVII]



[0415]

[0416] (상기 식에서,

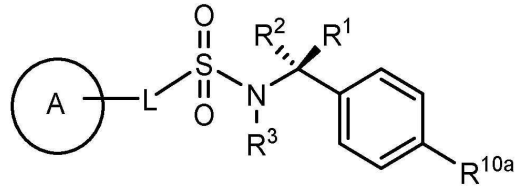
[0417] R^{10a}는 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

[0418] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0419] R^1, R^2, R^3, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, L, x, 및 고리 A는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0420] 특정 구현예에서, 화학식 XXVII의 화합물은 화학식 XXVIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

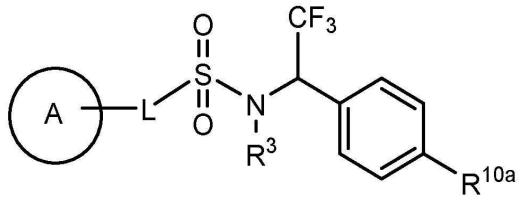
[0421] [화학식 XXVIIa]



[0422]

[0423] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXVIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0424] [화학식 XXVIII]



[0425]

[0426] (상기 식에서,

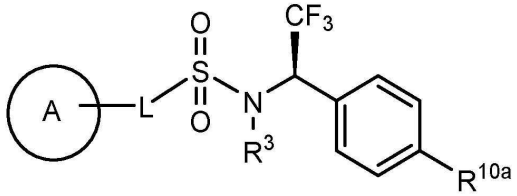
[0427] R^{10a}는 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

[0428] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0429] R^3, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, L, x, 및 고리 A는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0430] 특정 구현예에서, 화학식 XXVIII의 화합물은 화학식 XXVIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

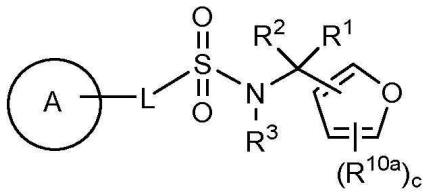
[0431] [화학식 XXVIIIa]



[0432]

[0433] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXIX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0434] [화학식 XXIX]



[0435]

[0436] (상기 식에서,

[0437] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

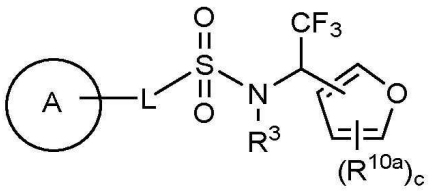
[0438] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0439] c는 0 내지 3의 정수이고;

[0440] R^1, R^2, R^3, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, L, x, 및 고리 A는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0441] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0442] [화학식 XXX]



[0443]

[0444] (상기 식에서,

[0445] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

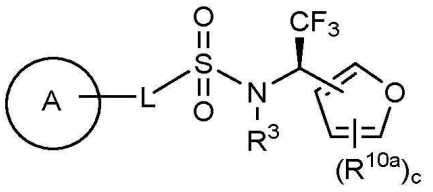
[0446] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0447] c는 0 내지 3의 정수이고;

[0448] R^3, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, L, x, 및 고리 A는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0449] 특정 구현예에서, 화학식 XXX의 화합물은 화학식 XXXa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

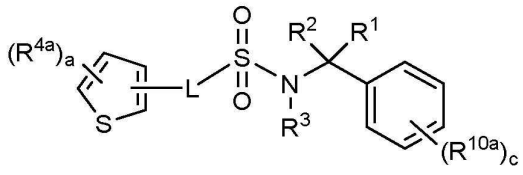
[0450] [화학식 XXXa]



[0451]

[0452] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXXI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0453] [화학식 XXXI]



[0454]

[0455] (상기 식에서,

[0456] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0457] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{7}로 선택적으로 치환되고;

[0458] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0459] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

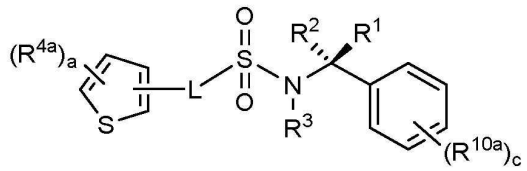
[0460] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0461] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0462] R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, Q^{1}, L, 및 x는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0463] 특정 구현예에서, 화학식 XXXI의 화합물은 화학식 XXXIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

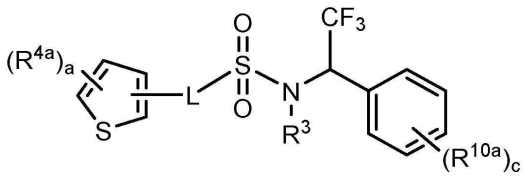
[0464] [화학식 XXXIa]



[0465]

[0466] 특정 구현예에서, 화학식 XXXI의 화합물은 화학식 XXXIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

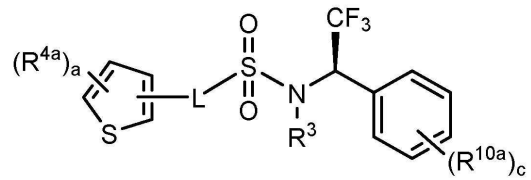
[0467] [화학식 XXXIb]



[0468]

[0469] 특정 구현예에서, 화학식 XXXI의 화합물은 화학식 XXXIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

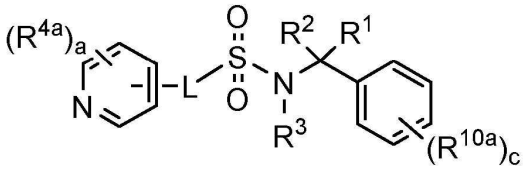
[0470] [화학식 XXXIc]



[0471]

[0472] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXXII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0473] [화학식 XXXII]



[0474]

[0475] (상기 식에서,

[0476] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0477] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0478] a는 0 내지 4의 정수이고;

[0479] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

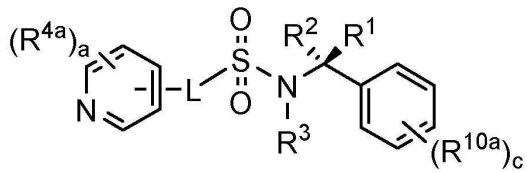
[0480] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0481] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0482] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, Q^1, L, 및 x는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0483] 특정 구현예에서, 화학식 XXXII의 화합물은 화학식 XXXIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

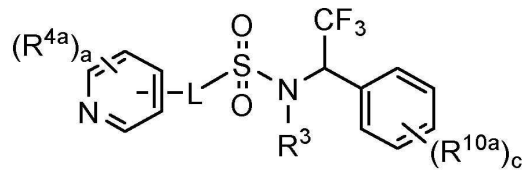
[0484] [화학식 XXXIIa]



[0485]

[0486] 특정 구현예에서, 화학식 XXXII의 화합물은 화학식 XXXIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

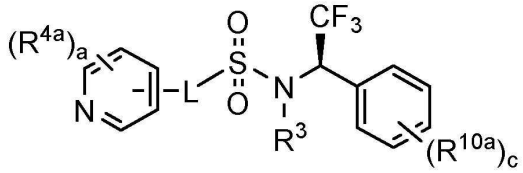
[0487] [화학식 XXXIIb]



[0488]

[0489] 특정 구현예에서, 화학식 XXXII의 화합물은 화학식 XXXIIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

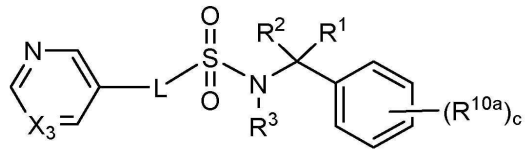
[0490] [화학식 XXXIIc]



[0491]

[0492] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXXIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0493] [화학식 XXXIII]



[0494]

[0495] (상기 식에서,

[0496] X^3은 N 또는 CR^{4a}이고;

[0497] R^{4a}는 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0498] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0499] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

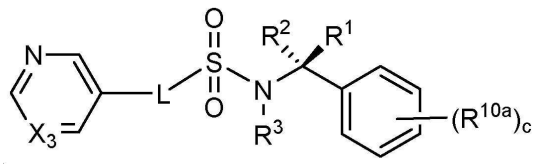
[0500] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0501] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0502] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, Q^1, L, 및 x는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0503] 특정 구현예에서, 화학식 XXXIII의 화합물은 화학식 XXXIIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

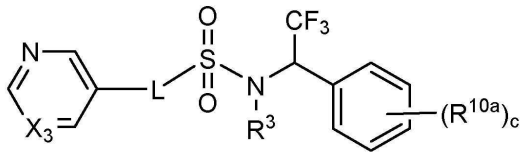
[0504] [화학식 XXXIIIa]



[0505]

[0506] 특정 구현예에서, 화학식 XXXIII의 화합물은 화학식 XXXIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

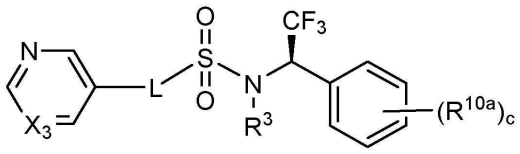
[0507] [화학식 XXXIIIb]



[0508]

[0509] 특정 구현예에서, 화학식 XXXIII의 화합물은 화학식 XXXIIIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

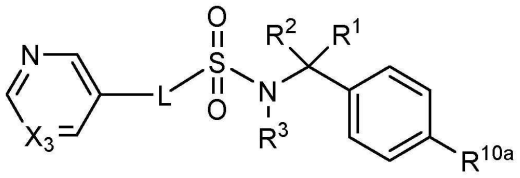
[0510] [화학식 XXXIIIc]



[0511]

[0512] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXXIV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0513] [화학식 XXXIV]



[0514]

[0515] (상기 식에서,

[0516] X^3은 N 또는 CR^{4a}이고;

[0517] R^{4a}는 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0518] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

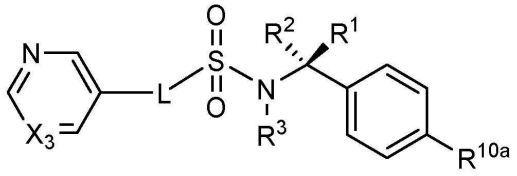
[0519] R^{10a}는 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

[0520] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0521] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, Q^1, L, 및 x는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0522] 특정 구현예에서, 화학식 XXXIV의 화합물은 화학식 XXXIVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

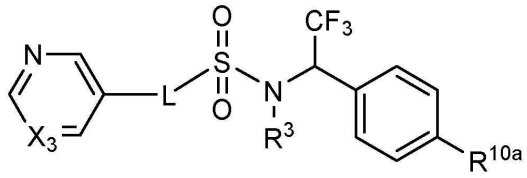
[0523] [화학식 XXXIVa]



[0524]

[0525] 특정 구현예에서, 화학식 XXXIV의 화합물은 화학식 XXXIVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

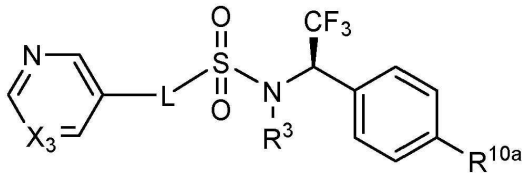
[0526] [화학식 XXXIVb]



[0527]

[0528] 특정 구현예에서, 화학식 XXXIV의 화합물은 화학식 XXXIVc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

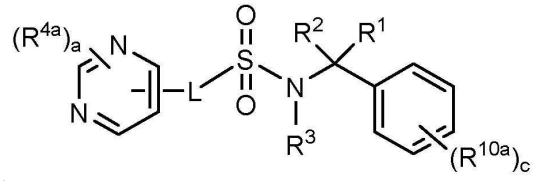
[0529] [화학식 XXXIVc]



[0530]

[0531] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXXV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0532] [화학식 XXXV]



[0533]

[0534] (상기 식에서,

[0535] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0536] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0537] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0538] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

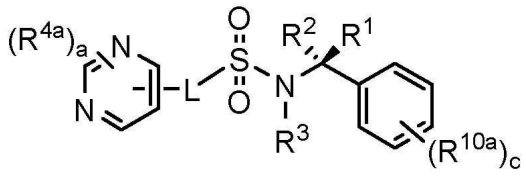
[0539] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0540] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0541] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, Q^1, L, 및 x는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0542] 특정 구현예에서, 화학식 XXXV의 화합물은 화학식 XXXVa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

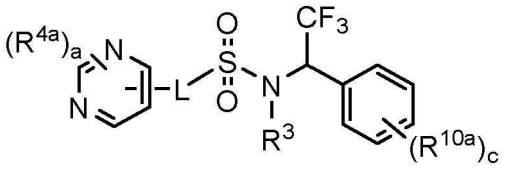
[0543] [화학식 XXXVa]



[0544]

[0545] 특정 구현예에서, 화학식 XXXV의 화합물은 화학식 XXXVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

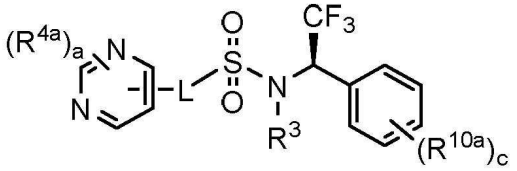
[0546] [화학식 XXXVb]



[0547]

[0548] 특정 구현예에서, 화학식 XXXV의 화합물은 화학식 XXXVc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

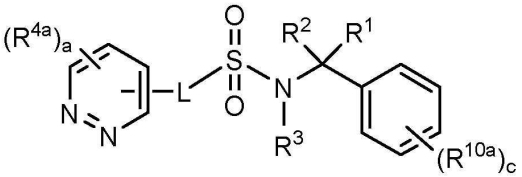
[0549] [화학식 XXXVc]



[0550]

[0551] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 XXXVI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0552] [화학식 XXXVI]



[0553]

[0554] (상기 식에서,

[0555] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[0556] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[0557] a는 0 내지 3의 정수이고;

[0558] 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

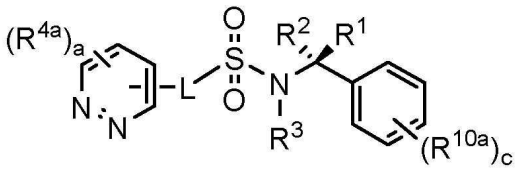
[0559] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

[0560] c는 0 내지 5의 정수이고;

[0561] R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^{10A}, R^{10B}, R^{11}, Q^1, L, 및 x는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음).

[0562] 특정 구현예에서, 화학식 XXXVI의 화합물은 화학식 XXXVIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

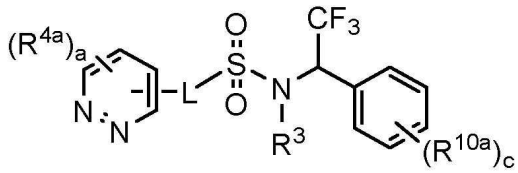
[0563] [화학식 XXXVIa]



[0564]

[0565] 특정 구현예에서, 화학식 XXXVI의 화합물은 화학식 XXXVIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

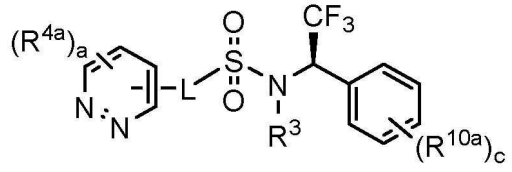
[0566] [화학식 XXXVIb]



[0567]

[0568] 특정 구현예에서, 화학식 XXXVI의 화합물은 화학식 XXXVIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0569] [화학식 XXXVIc]



[0570]

[0571] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 여기서, 달리 언급되지 않는 한, 각각의 고리 A, 고리 B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{11B}, Q^1, Q^2, L, a, c, 및 x는 이상에서 정의된, 또는 이하에서 넘버링된 단락 1 내지 223에서의 하기의 항목 중 임의의 항목에서 정의된 의미 중 임의의 의미를 갖는다. 이들 항목은 독립적이고 상호교환 가능하다. 다시 말하면, 하기 항목 중 어느 한 항목에 기재된 특징 중 임의의 것은 (화학적으로 허용 가능한 경우에) 하기의 하나 이상의 다른 항목에 기재된 특징과 조합될 수 있다. 구체적으로는, 화합물이 본 명세서에 예시되거나 실례로 제시된 경우에, 임의의 일반성 수준으로 표현된, 그러한 화합물의 특징을 기재하는 하기 항목 중 임의의 2개 이상의 항목은, 본 명세서에서 본 발명의 개시내용의 일부를 형성하는 것으로 고려되는 발명 요지를 나타내도록 조합될 수 있다:

[0572] 1. R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬-C_{1-6} 알킬-로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개

의 플루오린으로 치환된다.

[0573] 2. R^1은 C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬-C_{1-3} 알킬-로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0574] 3. R^1은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0575] 4. R^1은 C_{1-3} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0576] 5. R^1은 C_{1-6} 알킬이며, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0577] 6. R^1은 C_{1-3} 알킬이며, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0578] 7. R^1은 에틸 및 메틸로부터 선택되고, 여기서 에틸 또는 메틸은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0579] 8. R^1은 에틸이며, 여기서 에틸은 적어도 1개의 플루오린으로 치환된다.

[0580] 9. R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택된다.

[0581] 10. R^1은 $-CH_2F$이다.

[0582] 11. R^1은 $-CHF_2$이다.

[0583] 12. R^1은 $-CF_3$이다.

[0584] 13. R^2는 H, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다.

[0585] 14. R^2는 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

[0586] 15. R^2는 C_{1-3} 알킬이다.

[0587] 16. R^2는 메틸이다.

[0588] 17. R^2는 H 또는 D이다. R^2는 D일 수 있다. R^2는 H일 수 있다.

[0589] 18. R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성한다.

[0590] 19. R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 사이클로부틸 기를 형성한다. 따라서, R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1개의 플루오린으로 치환된 사이클로부틸 기를 형성할 수 있다.

[0591] 20. R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 사이클로프로필 기를 형성한다. 따라서, R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1개의 플루오린으로 치환된 사이클로프로필 기를 형성할 수 있다.

[0592] 21. R^1은 1 내지 12 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, R^2는 메틸이다.

[0593] 22. R^1은 1 내지 12 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, R^2는 H이다.

[0594] 23. R^3은 C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다.

[0595] 24. R^3은 C_{1-2} 알킬 및 C_{1-2} 할로알킬로부터 선택된다.

[0596] 25. R^3은 1 내지 3개의 할로 기로 선택적으로 치환된 메틸이다.

[0597] 26. R^3은 1 내지 5개의 할로 기로 선택적으로 치환된 에틸이다.

[0598] 27. R^3은 23 내지 26 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 상기 할로는 플루오로이다.

[0599] 28. R^3은 C_{1-3} 알킬이다.

[0600] 29. R^3은 메틸, 에틸, 및 2-플루오로에틸로부터 선택된다.

[0601] 30. R^3은 메틸이다.

[0602] 31. R^3은 에틸이다.

[0603] 32. R^3은 2-플루오로에틸이다.

[0604] 33. R^3은 23 내지 32 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 R^3에서의 1개 이상의 수소 원자는 중수소이다. 따라서, R^3은 메틸, $-CD_3$, 에틸, 및 2-플루오로에틸로부터 선택될 수 있다.

[0605] 34. R^3은 $-CD^3$이다.

[0606] 35. L은 결합 및 C_{1-2} 알킬로부터 선택된다.

[0607] 36. L은 결합, $-CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2-$로부터 선택된다.

[0608] 37. L은 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택된다.

[0609] 38. L은 $-CH_2-$이다.

[0610] 39. L은 결합이다.

[0611] 40. 고리 A는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴로부터 선택된다.

[0612] 41. 고리 A는 4원 내지 7원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 12원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0613] 42. 고리 A는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 C_{6-8} 아릴로부터 선택된다.

[0614] 43. 고리 A는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0615] 44. 고리 A는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴, 5원 내지 9원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택된다.

[0616] 45. 고리 A는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴 및 5원 내지 9원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0617] 46. 고리 A는 5원 내지 10원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택된다.

[0618] 47. 고리 A는 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0619] 48. 고리 A는 6원 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0620] 49. 고리 A는 5원 헤테로아릴, 6원 헤테로아릴, 9원 헤테로아릴, 및 페닐로부터 선택된다.

[0621] 50. 고리 A는 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 8원 내지 10원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 여기서 고리 A는 적어도 1개(예를 들어, 1 내지 4개)의 고리 질소 원자를 갖는다. 따라서, 고리 A는 모노사이클릭 6원 헤테로아릴 또는 9원 또는 10원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 고리 A는 적어도 1개(예를 들어, 1 내지 4개)의 고리 질소 원자를 갖는다.

[0622] 51. 고리 A는 모노사이클릭 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 9원 내지 10원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이며,

여기서 고리 A는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는다. 따라서, 고리 A는 모노사이클릭 6원 헤테로아릴 또는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 고리 A는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는다.

[0623] **52.** 고리 A는 5원 헤테로아릴이다.

[0624] **53.** 고리 A는 5원 헤테로아릴이며, 여기서 고리 A인 상기 헤테로아릴은 1개의 고리 질소 원자, 및 선택적으로, O, S 및 N으로부터 선택되는 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0625] **54.** 고리 A는 5원 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 고리 질소 원자를 갖는다.

[0626] **55.** 고리 A는 6원 헤테로아릴이다.

[0627] **56.** 고리 A는 모노사이클릭 6원 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 1개, 2개 또는 3개(예를 들어, 1개 또는 2개)의 고리 질소 원자를 갖는다.

[0628] **57.** 고리 A는 9원 헤테로아릴이다.

[0629] **58.** 고리 A는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 고리 질소 원자를 갖는다.

[0630] **59.** 고리 A는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 고리 질소 원자를 가지며, 5원 고리에 융합된 6원 고리이며, 여기서 9원 바이사이클릭 헤테로아릴은 6원 고리 내의 고리 원자에 의해 기 L에 부착된다. 9원 바이사이클릭 헤테로아릴을 형성하는 5원 고리와 6원 고리는 둘 모두 헤테로아릴 고리일 수 있다.

[0631] **60.** 고리 A는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 고리 질소 원자를 가지며, 5원 고리에 융합된 6원 고리이며, 여기서 9원 바이사이클릭 헤테로아릴은 5원 고리 내의 고리 원자에 의해 기 L에 부착된다. 9원 바이사이클릭 헤테로아릴을 형성하는 5원 고리와 6원 고리는 둘 모두 헤테로아릴 고리일 수 있다.

[0632] **61.** 고리 A는 6원 헤테로아릴 및 9원 바이사이클릭 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 상기 6원 헤테로아릴은 1개, 2개 또는 3개(예를 들어, 1개 또는 2개)의 고리 질소 원자를 가지며, 상기 9원 바이사이클릭 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 고리 질소 원자를 갖는다. 9원 바이사이클릭 헤테로아릴을 형성하는 5원 고리와 6원 고리는 둘 모두 헤테로아릴 고리일 수 있다.

[0633] **62.** 고리 A는 페닐이다.

[0634] **63.** 고리 A는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다.

[0635] **64.** 고리 A는, 적어도 1개의 고리 산소 원자, 및 선택적으로, S 및 N으로부터 선택되는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릴이다.

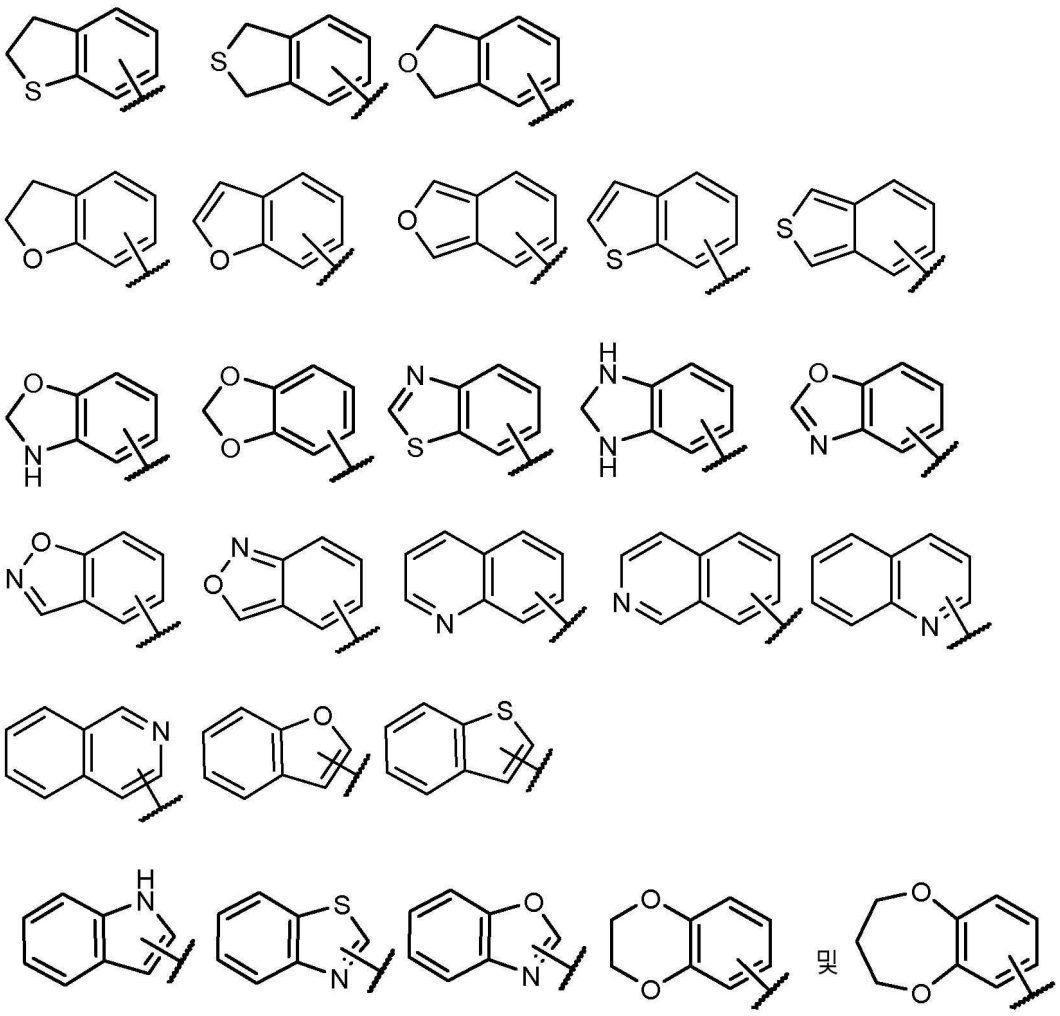
[0636] **65.** 고리 A는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택된다.

[0637] **66.** 고리 A는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택된다.

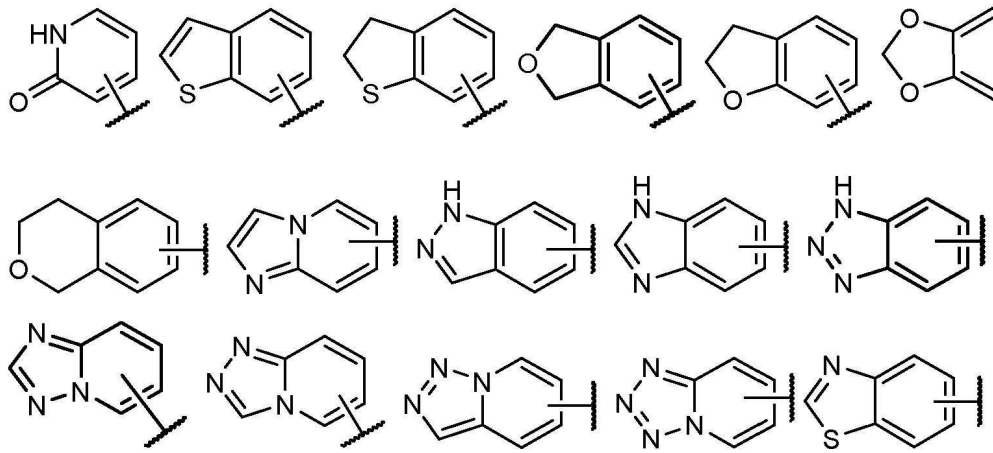
[0638] **67.** 고리 A는 테트라하이드로피라닐이다.

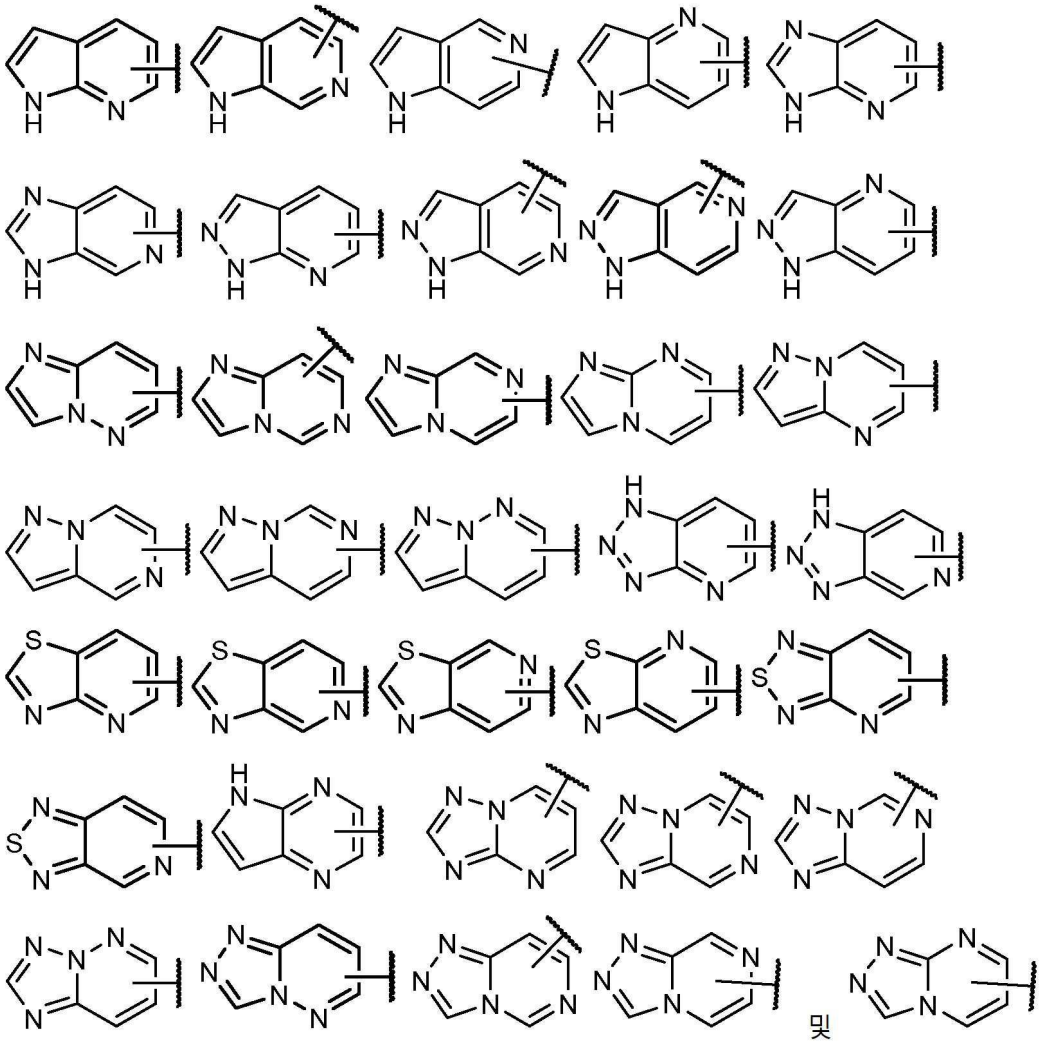
[0639] **68.** 고리 A는 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴로부터 선택된다.

[0640] **69.** 고리 A는 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 하기 구조의 화합물:

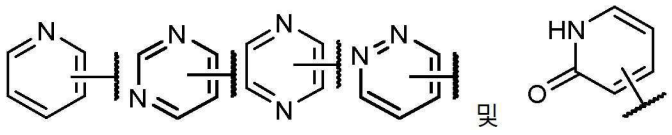
[0641]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0642] 70. 고리 A는 티에닐, 티아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 테트라하이드로피라닐,

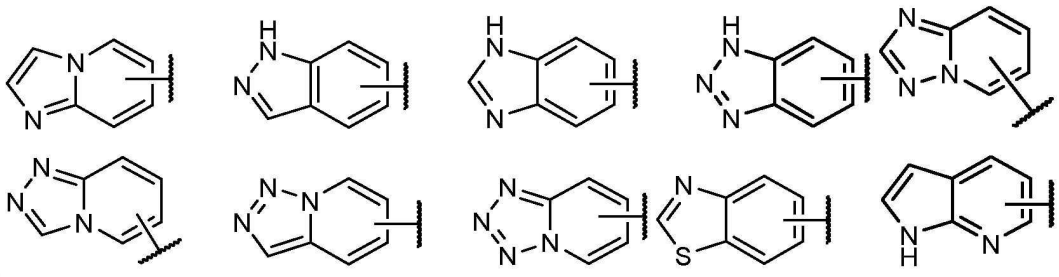
[0643] 

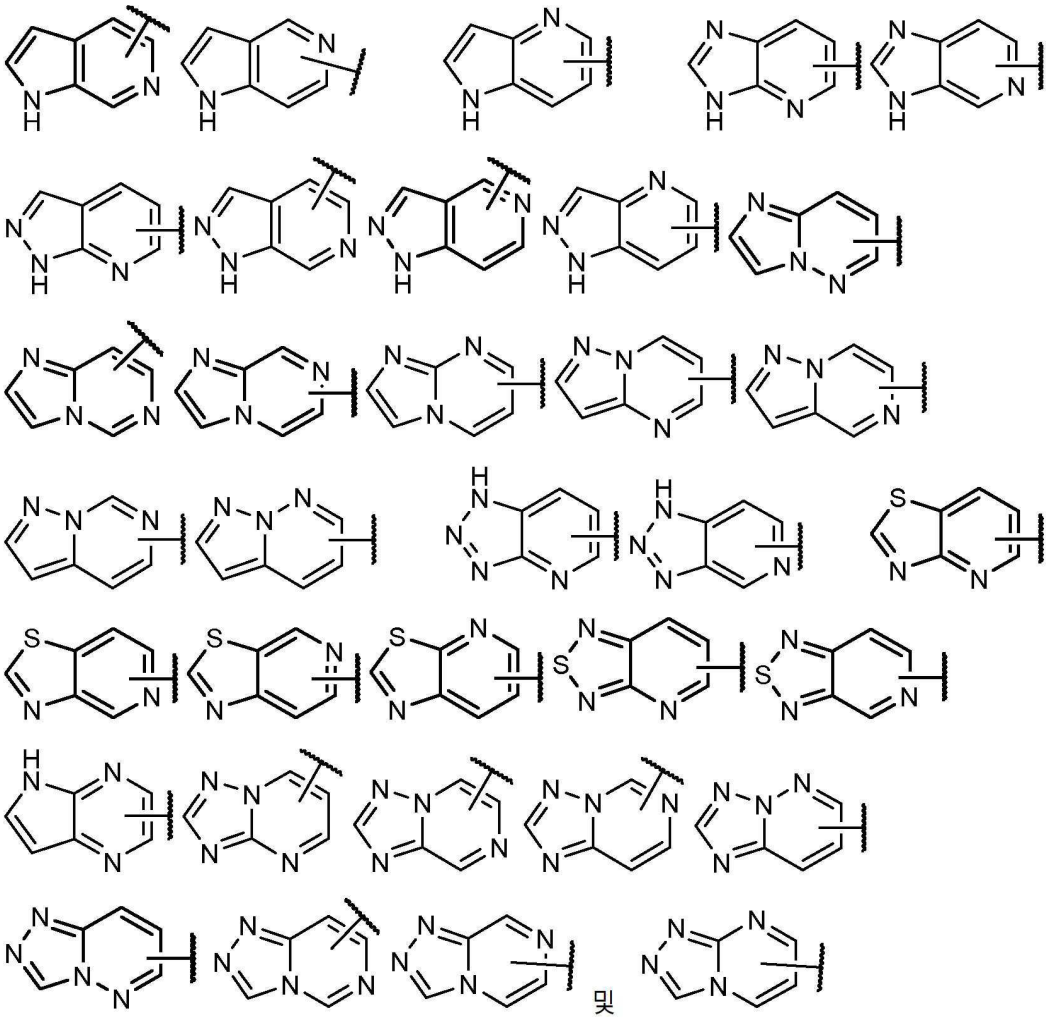
[0644]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0645] 71. 고리 A는

[0646]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

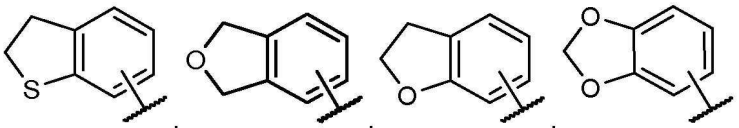
[0647] 72. 고리 A는 적어도 1개의 고리 질소 원자를 함유하는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 R^4로 치환된다. 따라서, 고리 A는

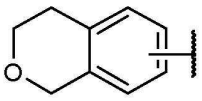
[0648] 

[0649]  로부터 선택될 수 있으며;

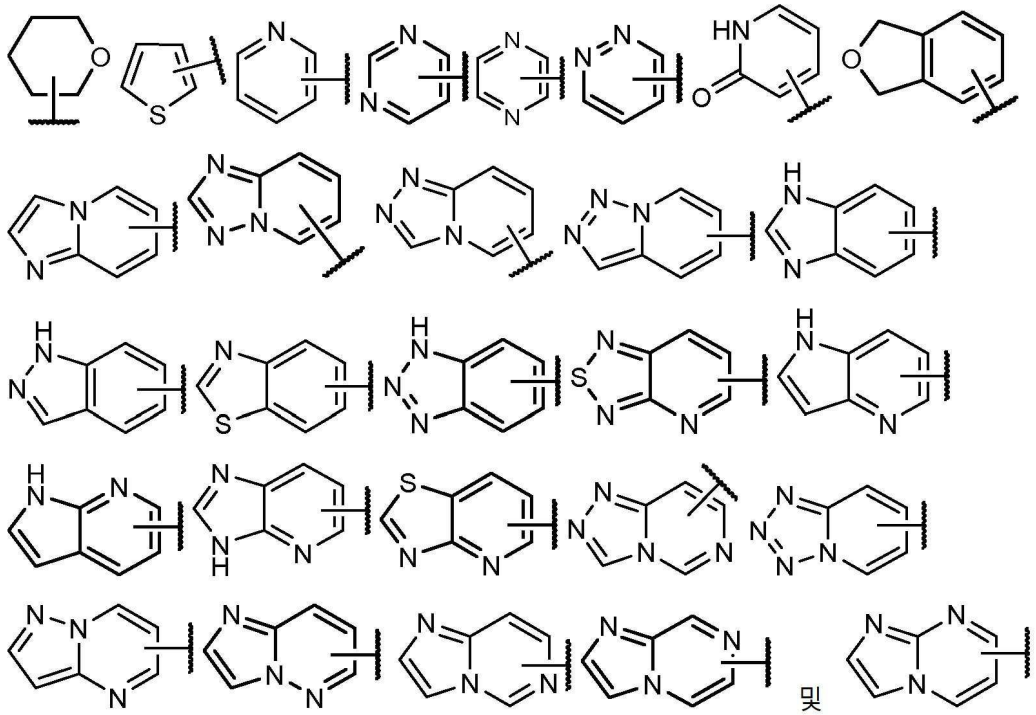
[0650] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다. 고리 A는 고리 A에서의 5원 고리 내의 원자를 통해 L에 부착될 수 있다. 고리 A는 고리 A에서의 6원 고리 내의 원자를 통해 L에 부착될 수 있다.

[0651] **73.** 고리 A는

[0652]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다. 고리 A는 고리 A에서의 벤조 고리 내의 탄소 원자를 통해 L에 부착될 수 있다.

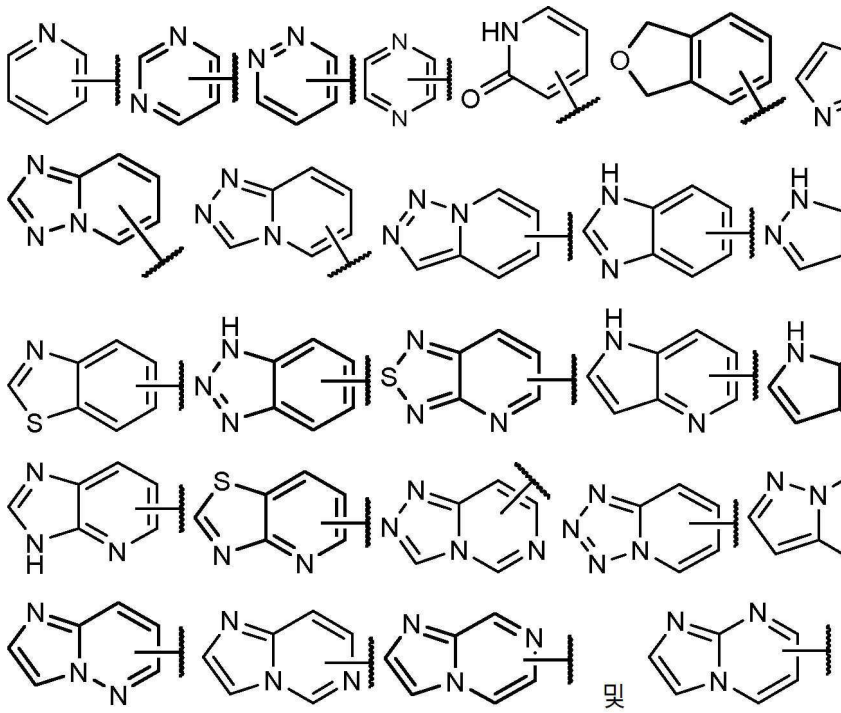
[0653] 

[0654] **74.** 고리 A는

[0655]  및 로부터 선택되고;

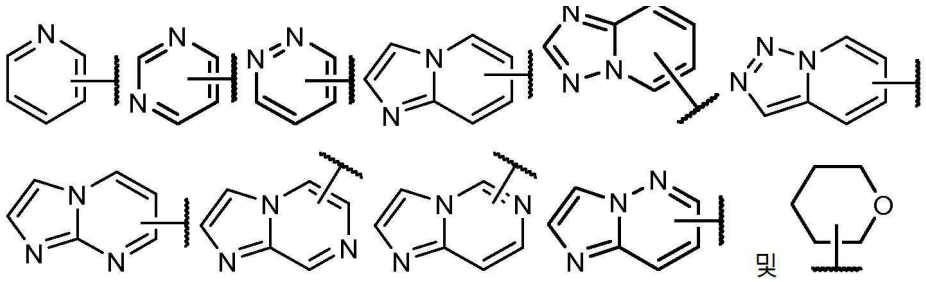
[0656] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0657] 75. 고리 A는

[0658]  및 로부터 선택되고;

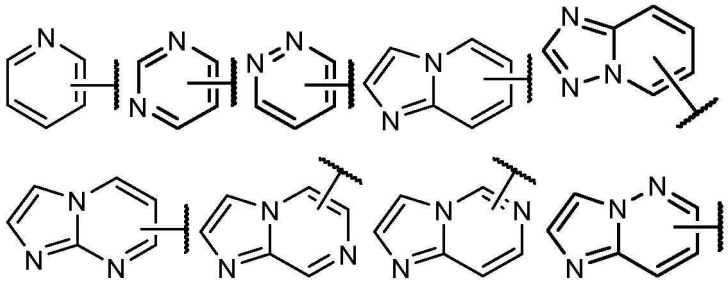
[0659] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0660] 76. 고리 A는

[0661]  로부터 선택되고;

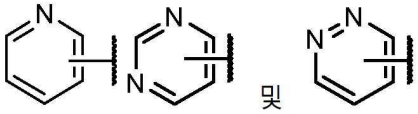
[0662] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0663] 77. 고리 A는

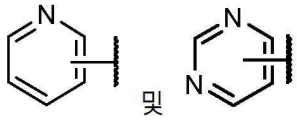
[0664]  로부터 선택되고;

[0665] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

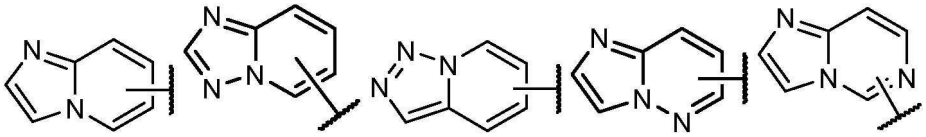
[0666] 78. 고리 A는

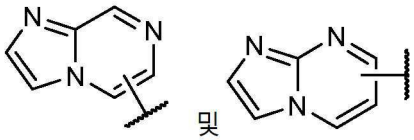
[0667]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0668] 79. 고리 A는

[0669]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

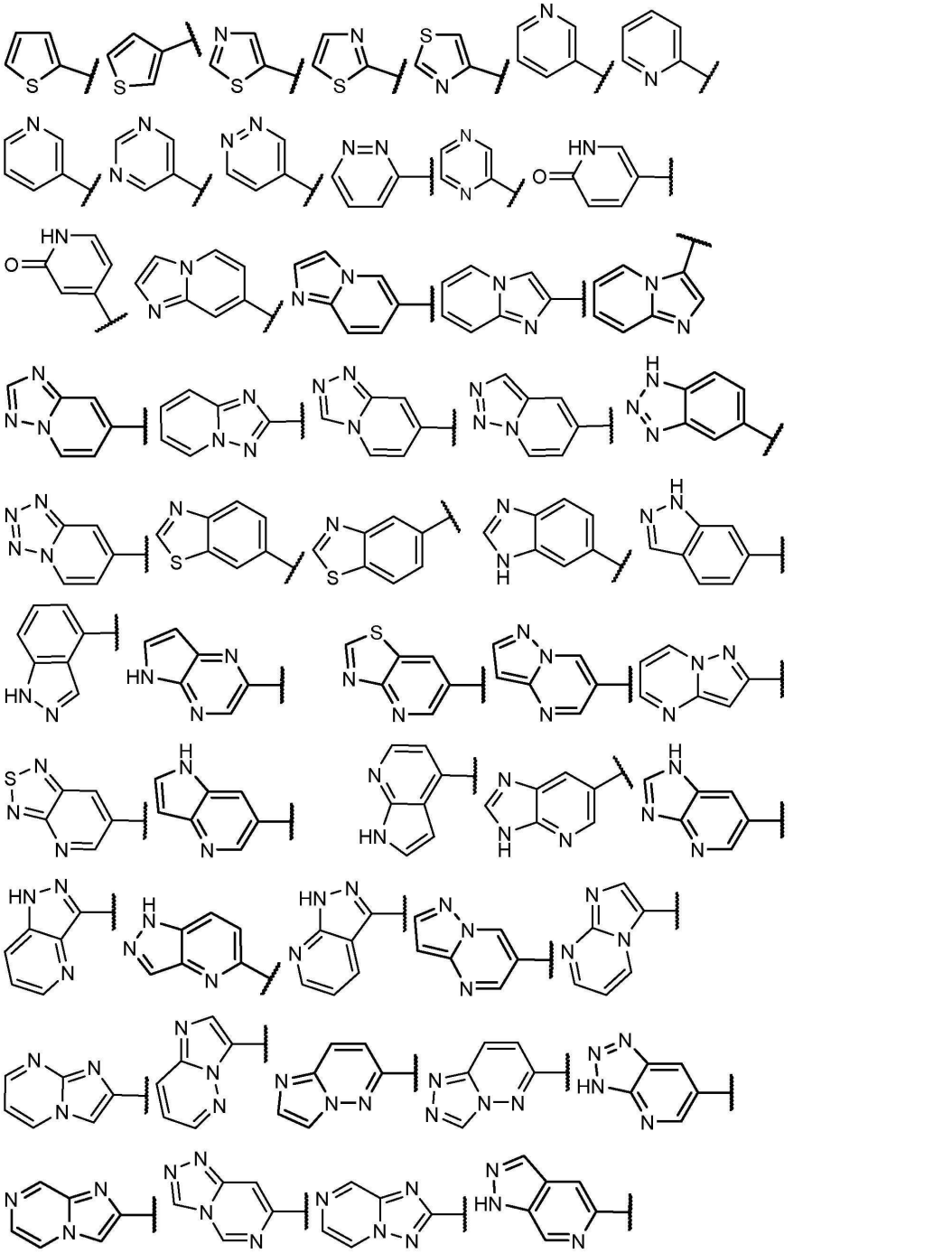
[0670] 80. 고리 A는

[0671] 

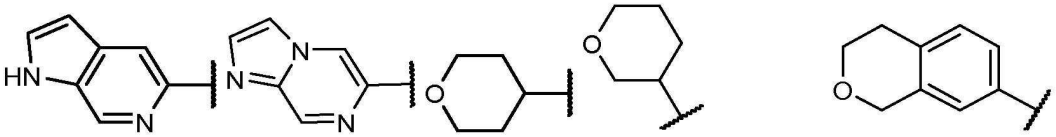
[0672]  로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0673] 81. 고리 A는 티에닐 및 티아졸릴로부터 선택되고, 여기서 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

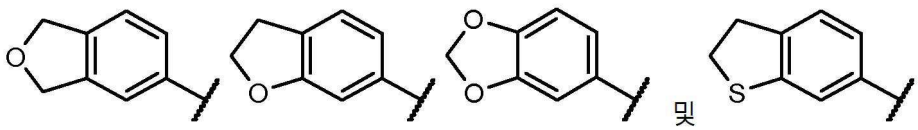
[0674] 82. 고리 A는



[0675]

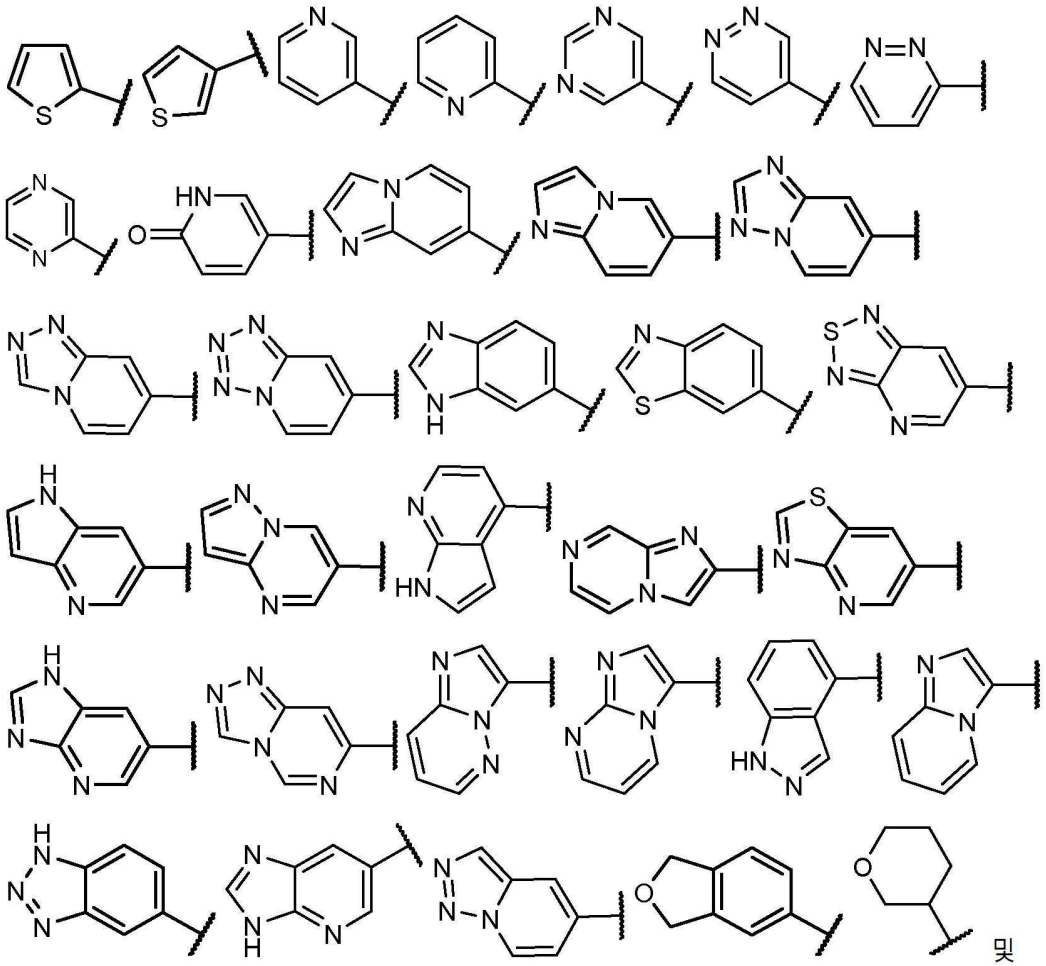


[0676]

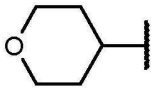


[0677] 로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0678] 83. 고리 A는

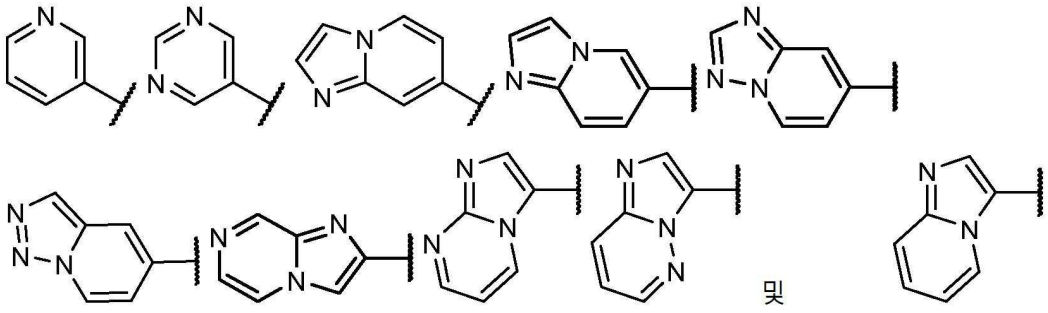


[0679] 및



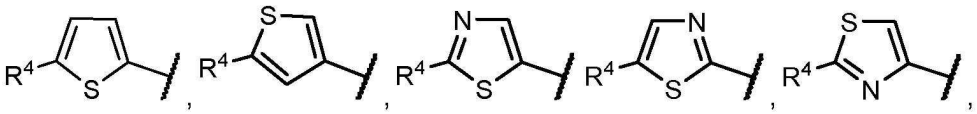
[0680] 로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0681] 84. 고리 A는

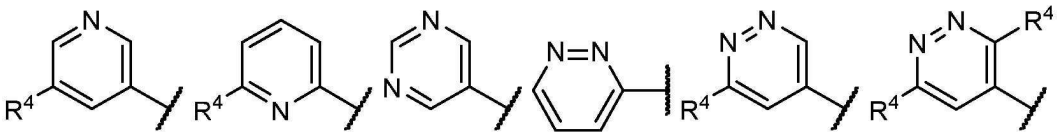


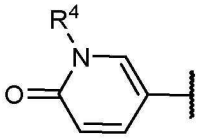
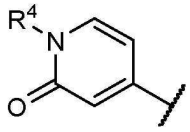
[0682] 및 로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0683] 85. 고리 A는

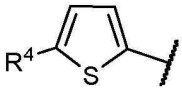
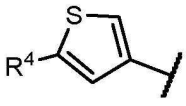


[0684]

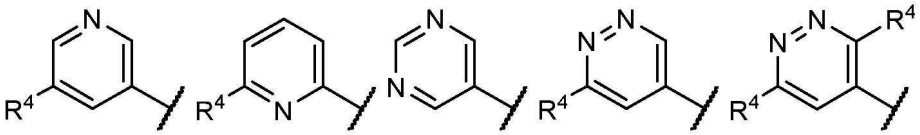


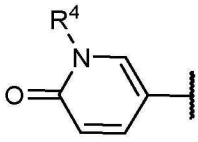
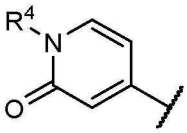
[0685]  및  로부터 선택된다.

[0686] 86. 고리 A는

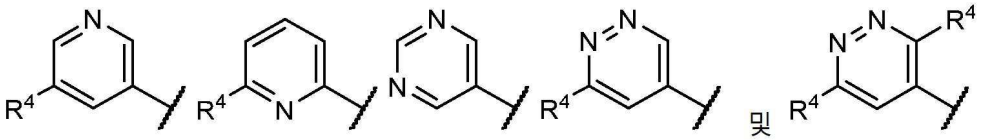
[0687]  및  로부터 선택된다.

[0688] 87. 고리 A는

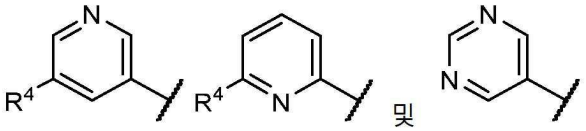
[0689] 

[0690]  및  로부터 선택된다.

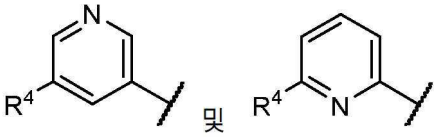
[0691] 따라서, 고리 A는

[0692]  로부터 선택될 수 있다.

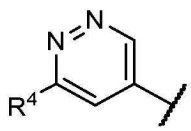
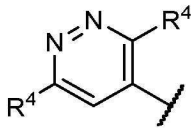
[0693] 88. 고리 A는

[0694]  로부터 선택된다.

[0695] 89. 고리 A는

[0696]  로부터 선택된다.

[0697] 90. 고리 A는

[0698] 로부터 선택된다.

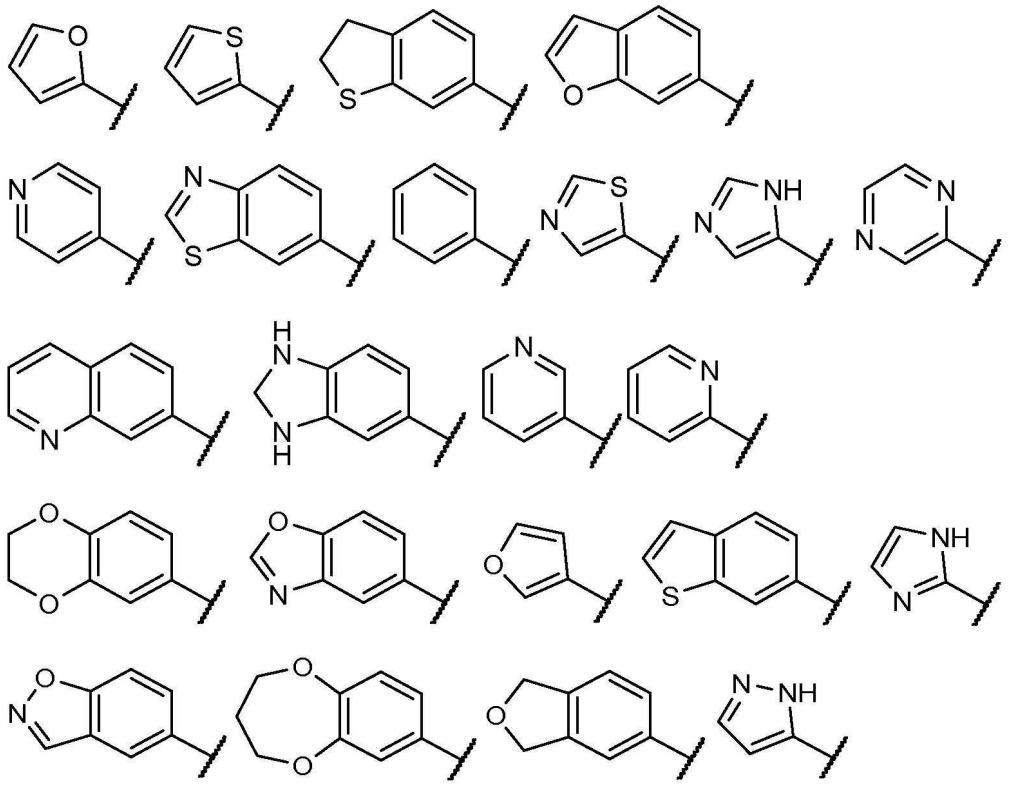
[0699] 91. 고리 A는 40 내지 84 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 1개 이상의 R^4로 치환된다.

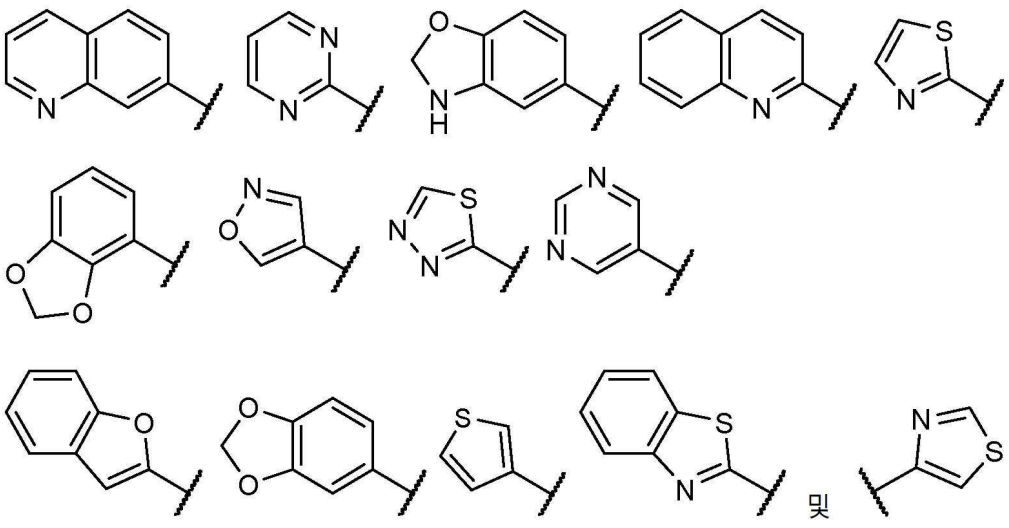
[0700] 92. 고리 A는 40 내지 84 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 1개 또는 2개의 R^4로 치환된다.

[0701] 93. 고리 A는 40 내지 84 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 비치환된다.

[0702] 94. 고리 A는

[0703]

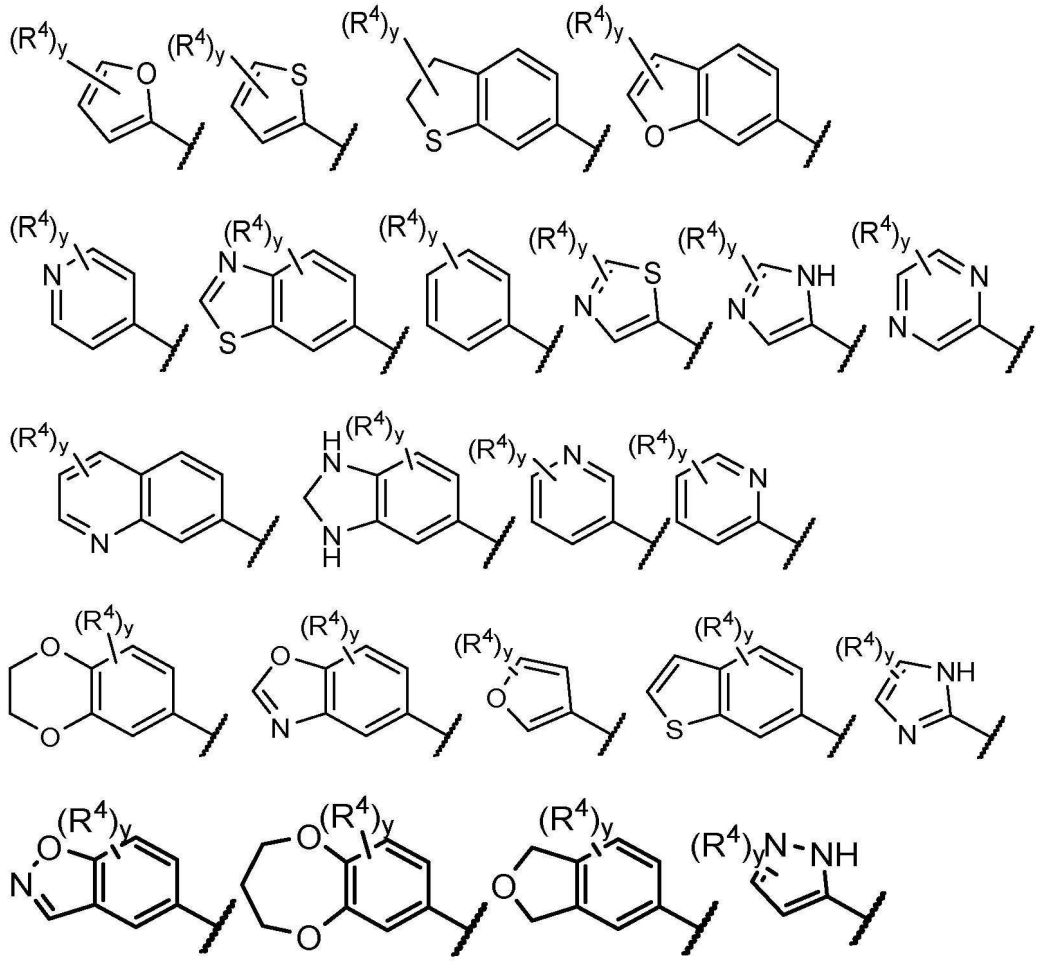




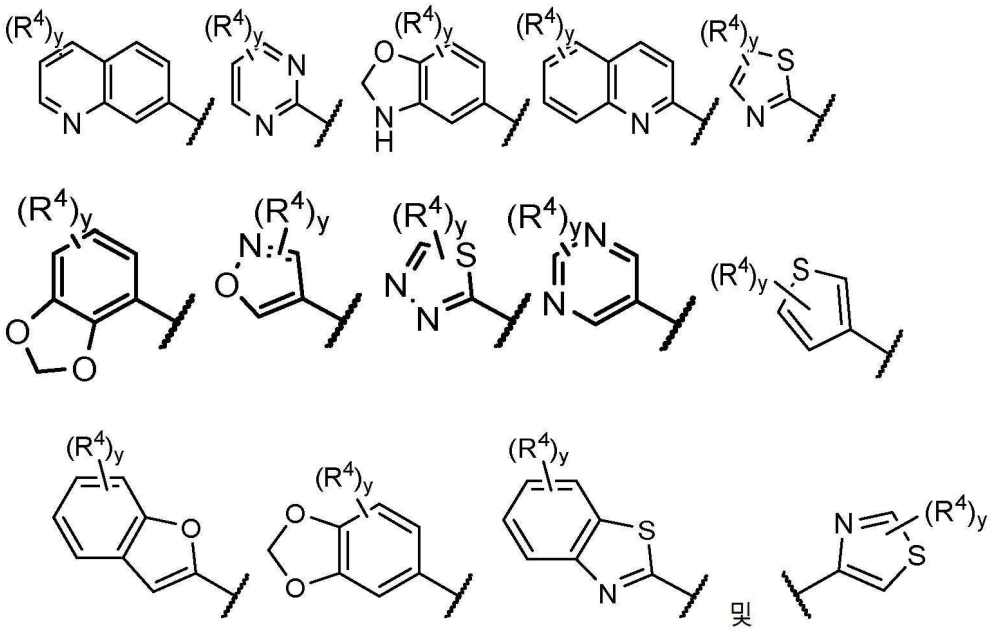
[0704] 로부터 선택되며;

[0705] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환된다.

[0706] 95. 고리 A는

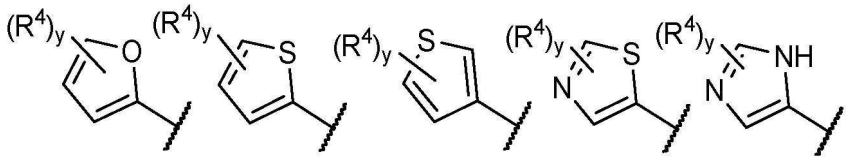
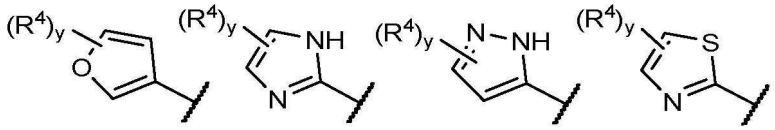
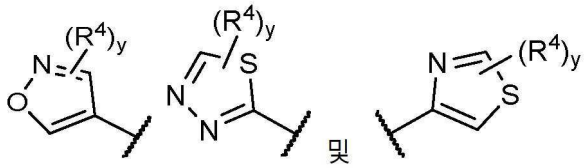


[0707]



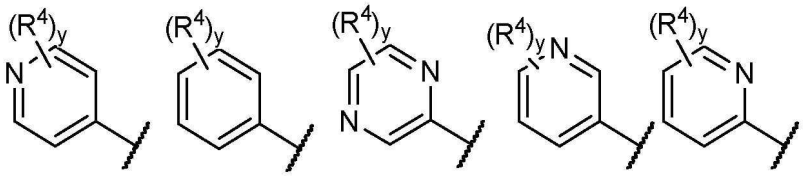
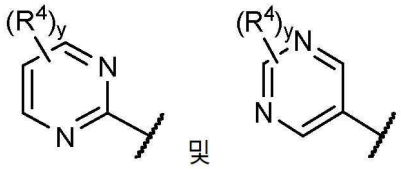
[0708] 로부터 선택된다.

[0709] 96. 고리 A는

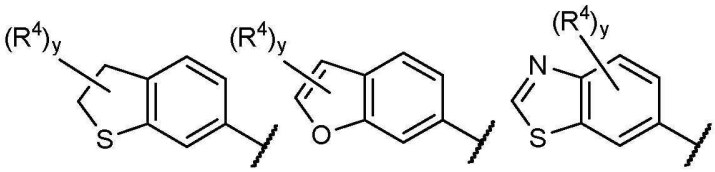
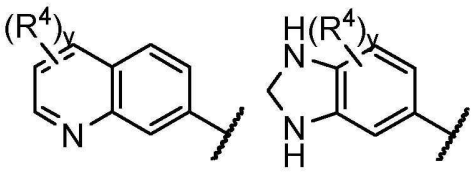
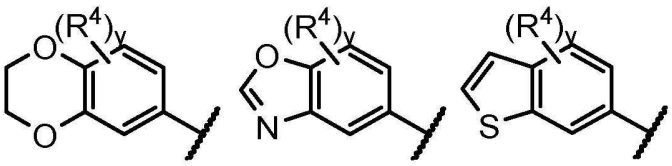
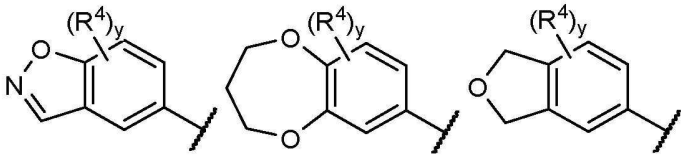
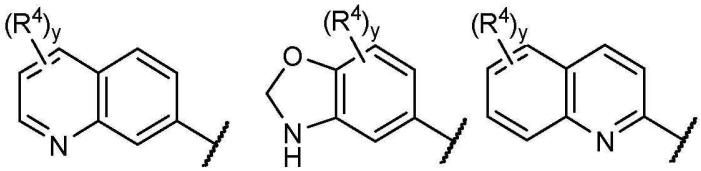
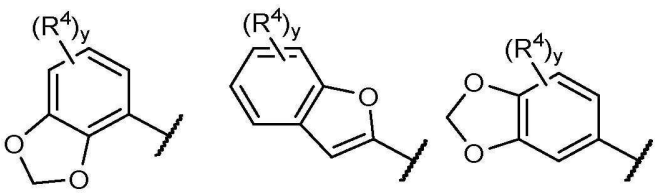
[0710] 로부터 선택된다.

[0711] 97. 고리 A는

[0712] 로부터 선택된다.

[0713] 98. 고리 A는



및

[0714] 로부터 선택된다.

[0715] 99. 고리 A는 95 내지 98 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 y는 화학적으로 가능한 경우에 0 내지 10의 정수이다.

[0716] 100. 고리 A는 95 내지 98 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 y는 화학적으로 가능한 경우에 0 내지 5의 정수이다.

[0717] 101. 고리 A는 95 내지 98 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 y는 화학적으로 가능한 경우에 0 내지 3의 정수이다.

[0718] 102. 고리 A는 95 내지 98 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 y는 0이다.

[0719] 103. 고리 A는 95 내지 98 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 y는 1이다.

[0720] 104. 고리 A는 95 내지 98 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 y는 2이다.

[0721] **105.** 40 내지 104 중 어느 하나에 정의된 고리 A가 NH 기를 포함하는 경우, 상기 NH 기는 R^4로 치환되어 NR^4를 제공할 수 있다.

[0722] **106.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로 선택된다.

[0723] 107. 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택된다. 따라서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택될 수 있다.

[0724] **108.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택된다.

[0725] **109.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택된다.

[0726] **110.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, =O, C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$으로부터 선택된다.

[0727] **111.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, C_{1-4} 알킬, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$으로부터 선택된다.

[0728] **112.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, C_{1-4} 알킬, $-C(O)R^5$ 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택된다.

[0729] **113.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), -CN, C_{1-3} 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬$)_2$로부터 선택된다.

[0730] **114.** 각각의 R^4는 독립적으로 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), -CN, C_{1-3} 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 알킬로부터 선택된다. 따라서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있다. 따라서, 각각의 R^4는 독립적으로 플루오로, 클로로, -CN, 메틸 및 메톡시로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 각각의 R^4는 독립적으로 플루오로, 클로로, -CN 및 메틸로부터 선택된다.

[0731] **115.** R^4는 106 내지 111 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 또는 2원 내지 8원 헤테로알킬은 1개 이상의 R^7로 치환된다

[0732] **116.** R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 및 Q^1로부터 선택된다.

[0733] **117.** R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬 및 Q^1로부터 선택된다.

[0734] **118.** R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

[0735] **119.** R^5 및 R^6은 **106** 내지 **118**에 정의된 바와 같으며, 여기서 상기 알킬은 1개 이상의 R^8로 치환된다.

[0736] **120.** R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 $-C(O)R^{7A}$, $-OC(O)R^{7A}$, $-C(O)OR^{7A}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7B}$ 및 $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$로부터 선택된다.

[0737] **121.** R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{7A}$, $-NR^{7A}R^{7B}$ 및 Q^2로부터 선택된다.

[0738] **122.** R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 할로, $-OR^{7A}$ 및 Q^2로부터 선택된다.

[0739] **123.** Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬 및 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0740] **124.** Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이다.

[0741] **125.** Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐 및 디하이드로피라닐로부터 선택된다.

[0742] **126.** Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택된다..

[0743] **127.** Q^1 및 Q^2는 **123** 내지 **126** 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 Q^1 및 Q^2는 1개 이상의 R^9로 치환된다.

[0744] **128.** 각각의 R^9는 독립적으로 할로, =O, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{9A}$, 및 $-NR^{9A}R^{9B}$로부터 선택된다.

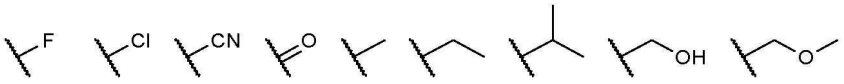
[0745] **129.** R^9는 **128**에 정의된 바와 같으며, 여기서 상기 C^{1-4} 알킬은, 할로, -CN, $-OR^{9C}$, $-NR^{9C}R^{9D}$ 및 $-SO_2R^{9C}$로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된다.

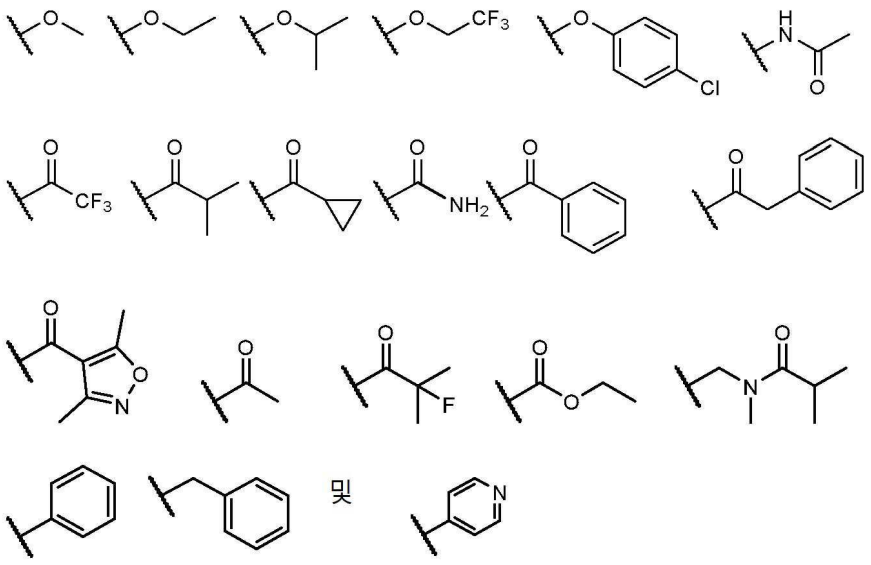
[0746] **130.** R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, 및 R^{9D}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0747] **131.** R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, 및 R^{9D}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 메틸, 및 에틸로부터 선택된다.

[0748] **132.** R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, 및 R^{9D}는 각각의 경우에 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0749] **133.** 각각의 R^4는 독립적으로

[0750] 

[0751]  로부터 선택된다.

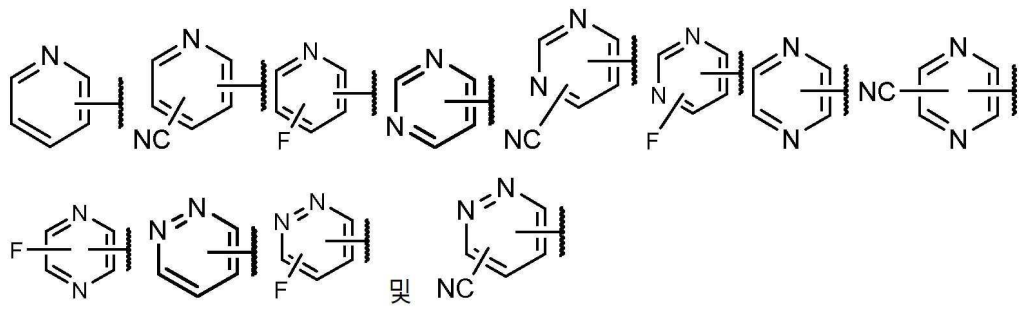
[0752] 134. 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, 메틸, 메톡시, $-NH_2$, -NH(Me), -NH(Et), $-N(Me)_2$ -C(O)Me, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(Me), $-C(O)N(Me)_2$, -C(O)OMe, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐 및 디하이드로피라닐로부터 선택된다.

[0753] 135. 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, 메틸, 메톡시, $-NH_2$, -NH(Me), -NH(Et), $-N(Me)_2$ -C(O)Me, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(Me), $-C(O)N(Me)_2$ 및 -C(O)OMe로부터 선택된다.

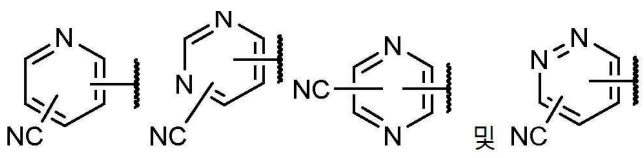
[0754] 136. 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 F, -CN, 메틸, -C(O)Me, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(Me) 및 $-C(O)N(Me)_2$로부터 선택된다.

[0755] 137. 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 할로(예를 들어, 플루오로), -CN 및 C_{1-3} 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 선택된다. 따라서, 각각의 R^4는 독립적으로 플루오로, -CN 및 메틸로부터 선택될 수 있다.

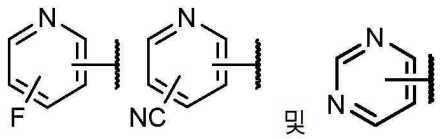
[0756] 138. 고리 A는

[0757]  로부터 선택된다.

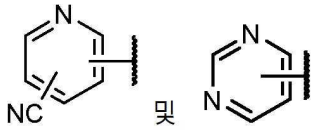
[0758] 139. 고리 A는

[0759]  로부터 선택된다.

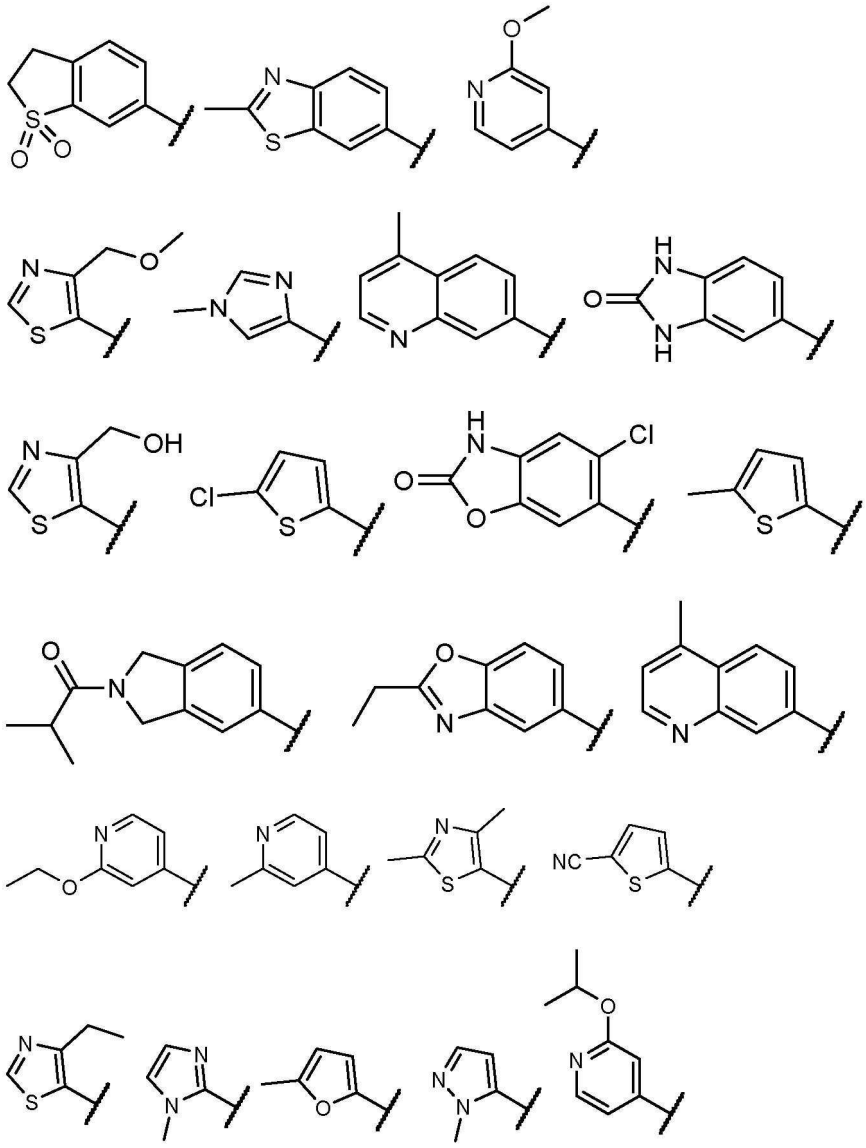
[0760] 140. 고리 A는

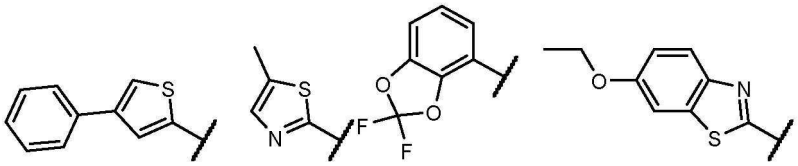
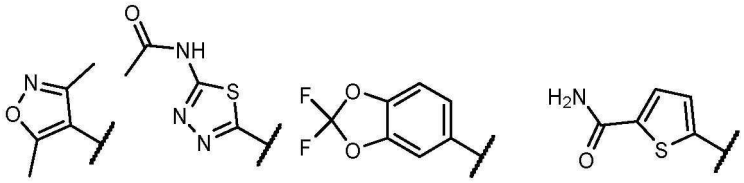
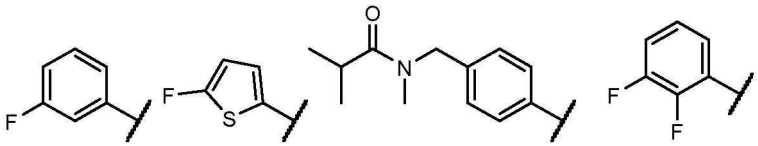
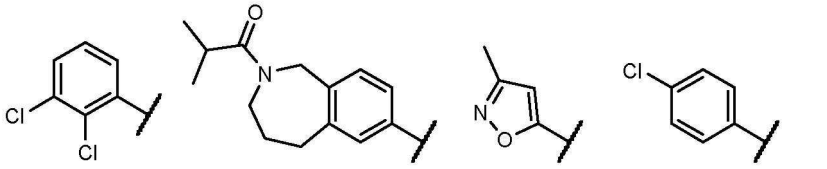
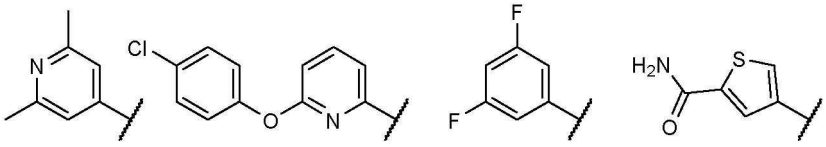
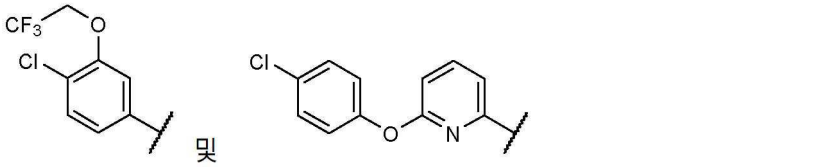
[0761]  로부터 선택된다.

[0762] 141. 고리 A는

[0763]  로부터 선택된다.

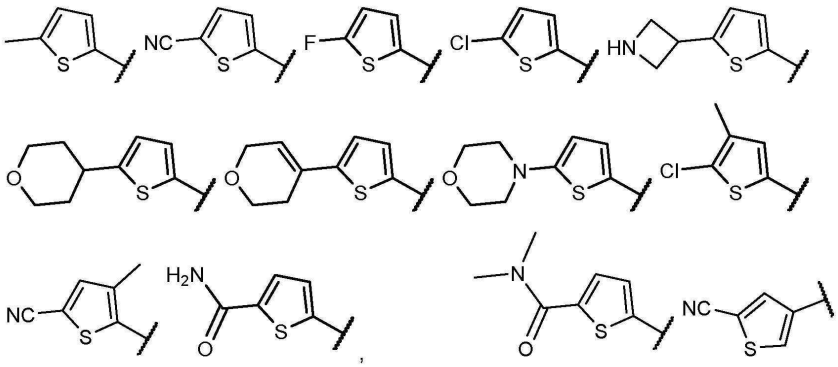
[0764] 142. 고리 A는

[0765] 

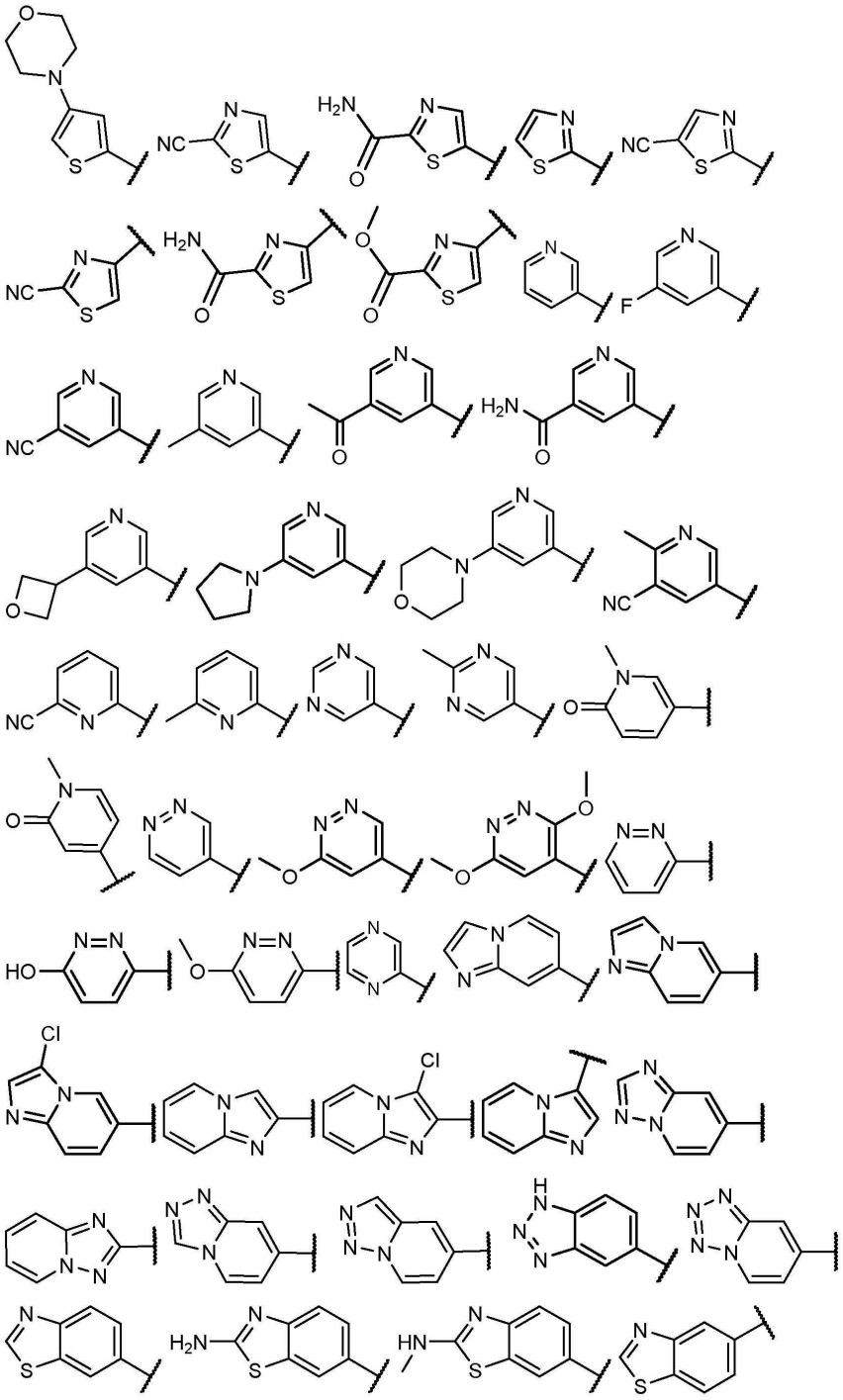







[0766] 로부터 선택된다.

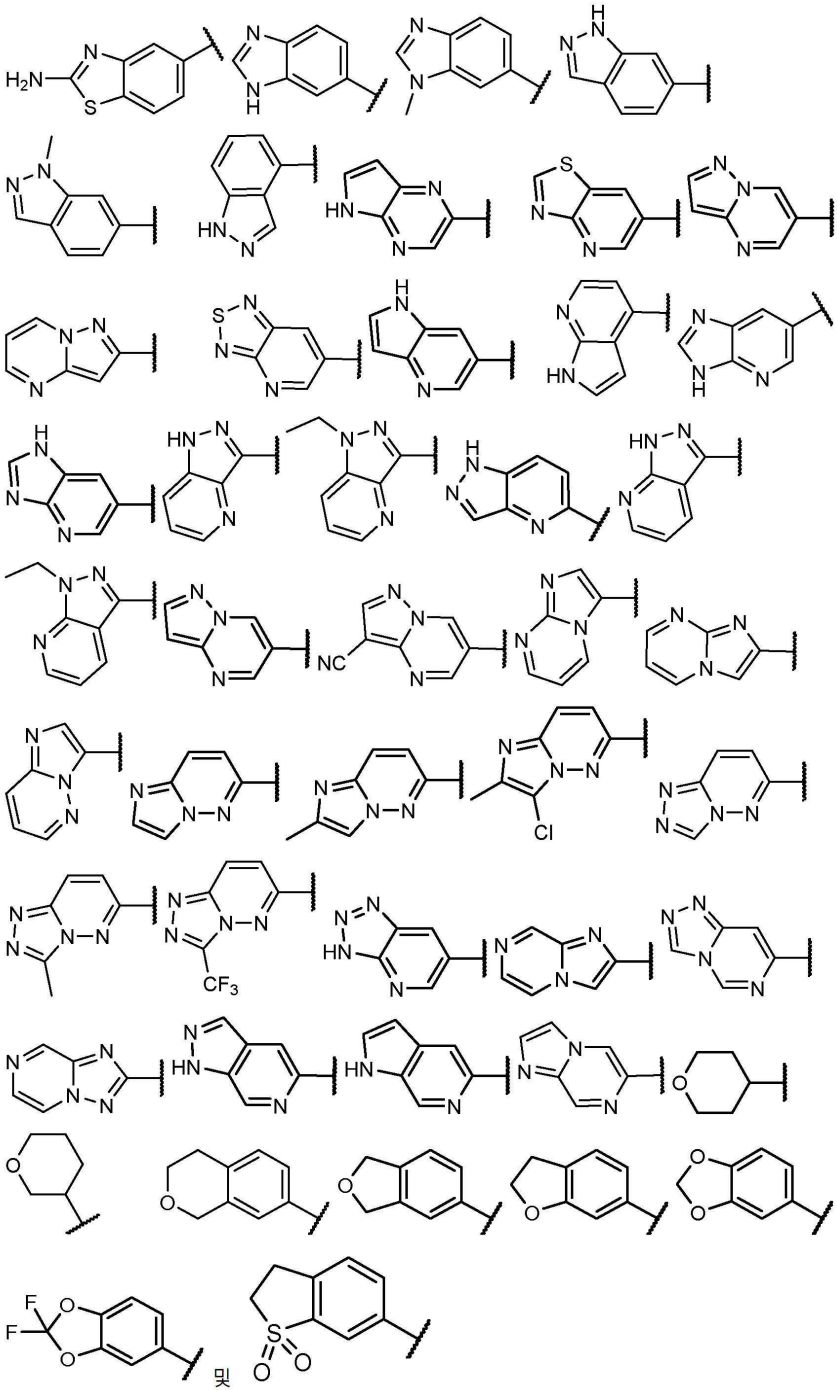
[0767] 143. 고리 A는



[0768]

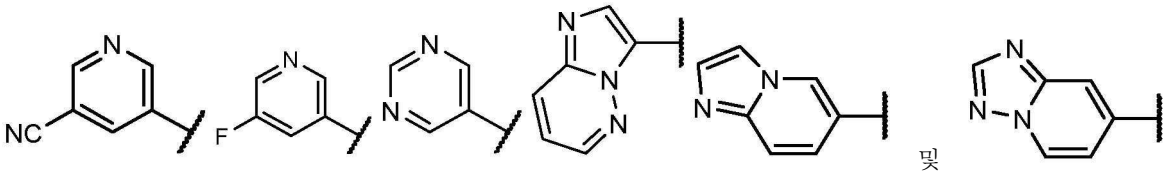
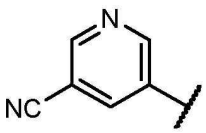
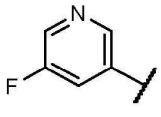


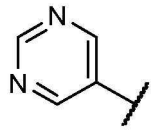
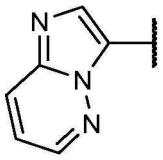
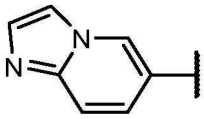
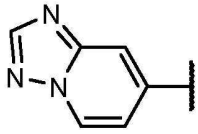
[0769]



[0770] 및 로부터 선택된다.

[0771] **144.** 고리 A는

[0772]  및 로부터 선택된다. 따라서, 고리 A는  일 수 있다. 고리 A는  일 수 있다. 고리 A는


일 수 있다. 고리 A는

일 수 있다. 고리 A는

일 수 있다. 고리 A는

일 수 있다.

[0773] **145.** a는 0 내지 5의 정수이다.

[0774] **146.** a는 0 내지 3의 정수이다.

[0775] **147.** a는 3이다.

[0776] **148.** a는 2이다.

[0777] **149.** a는 1이다.

[0778] **150.** a는 0이다.

[0779] **151.** x는 0이다.

[0780] **152.** x는 1이다.

[0781] **153.** x는 2이다.

[0782] **154.** R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택된다. 따라서, R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택될 수 있다.

[0783] **155.** 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택된다.

[0784] **156.** 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 할로, -CN, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, Q^1, $-OR^5$, , $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택된다.

[0785] **157.** 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택된다.

[0786] **158.** 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 독립적으로 할로, -CN, =O, C_{1-6} 알킬, Q^1, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, 및 $-NR^5C(O)R^6$으로부터 선택된다.

[0787] **159.** 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), -CN, C_{1-3} 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬$)_2$로부터 선택된다.

[0788] **160.** 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 할로(예를 들어, 플루오로), -CN 및 C_{1-3} 알킬(예를 들어, 메틸)로부터 선택된다.

[0789] **161.** R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 **154** 내지 **158** 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 1개 이상의 R^{7}로 치환된다.

[0790] **162.** 고리 B는 페닐 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0791] **163.** 고리 B는 6원 헤테로아릴이다.

[0792] **164.** 고리 B는 5원 헤테로아릴이다.

[0793] **165.** 고리 B는 푸라닐, 티에닐 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된다.

[0794] **166.** 고리 B는 푸라닐, 티에닐 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택된다.

[0795] **167.** 고리 B는 푸라닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 및 페닐로부터 선택된다.

[0796] **168.** 고리 B는 푸라닐이다.

[0797] **169.** 고리 B는 피라졸릴이다.

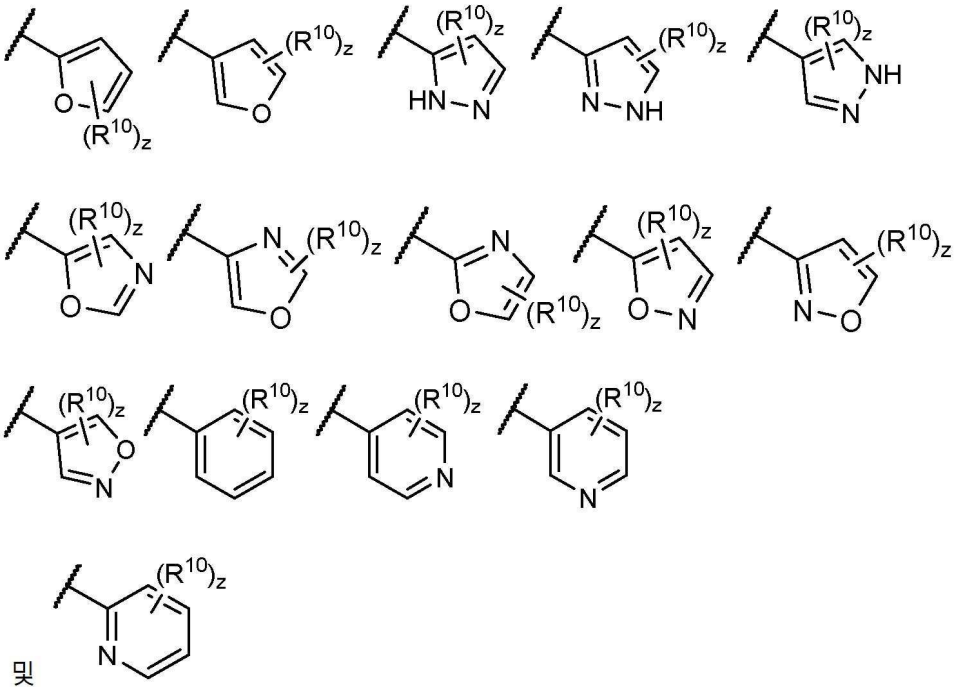
[0798] **170.** 고리 B는 옥사졸릴이다.

[0799] **171.** 고리 B는 이속사졸릴이다.

[0800] **172.** 고리 B는 페닐이다.

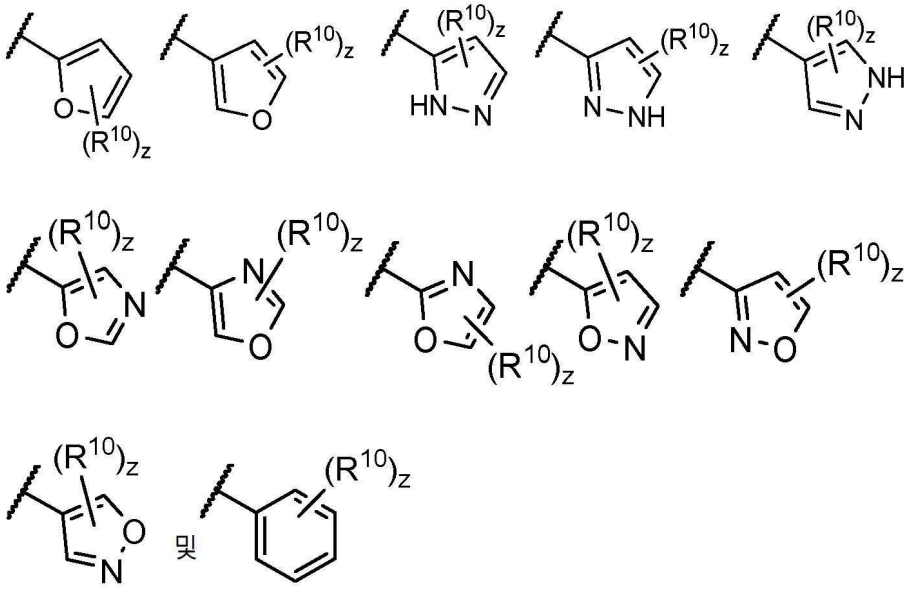
[0801] **173.** 고리 B는 **162** 내지 **172** 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 1개 이상의 R^{10}으로 치환된다.

[0802] **174.** 고리 B는

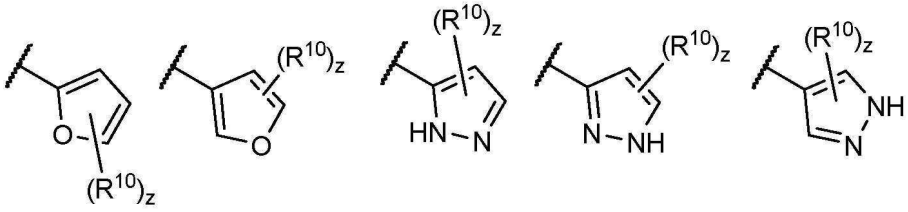


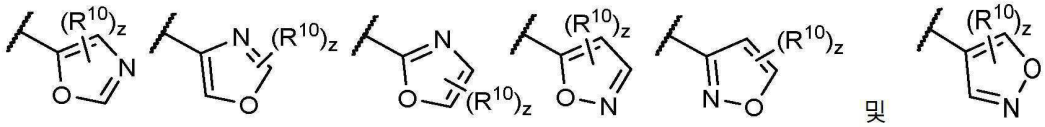
[0803] 및 로부터 선택된다.

[0804] **175.** 고리 B는

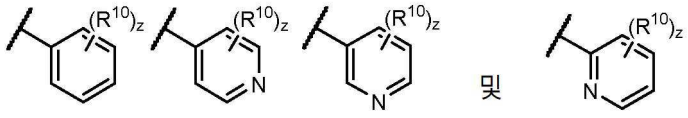
[0805]  로부터 선택된다.

[0806] 176. 고리 B는

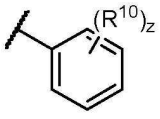
[0807] 

[0808]  로부터 선택된다.

[0809] 177. 고리 B는

[0810]  로부터 선택된다.

[0811] 178. 고리 B는

[0812]  이다.

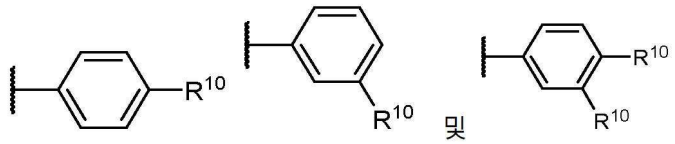
[0813] 179. 고리 B는 174 내지 178 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 z는 화학적으로 가능한 경우에 0 내지 5의 정수이다. 따라서, 고리 B는 174 내지 178 중 어느 하나에 정의된 바와 같을 수 있으며, 여기서 z는 0, 1 또는 2이다. 고리 B는 174 내지 178 중 어느 하나에 정의된 바와 같을 수 있으며, 여기서 z는 1 또는 2이다.

[0814] 180. 고리 B는 174 내지 178 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 z는 2이다.

[0815] 181. 고리 B는 174 내지 178 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 z는 1이다.

[0816] 182. 고리 B는 174 내지 178 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 z는 0이다.

[0817] 183. 고리 B는

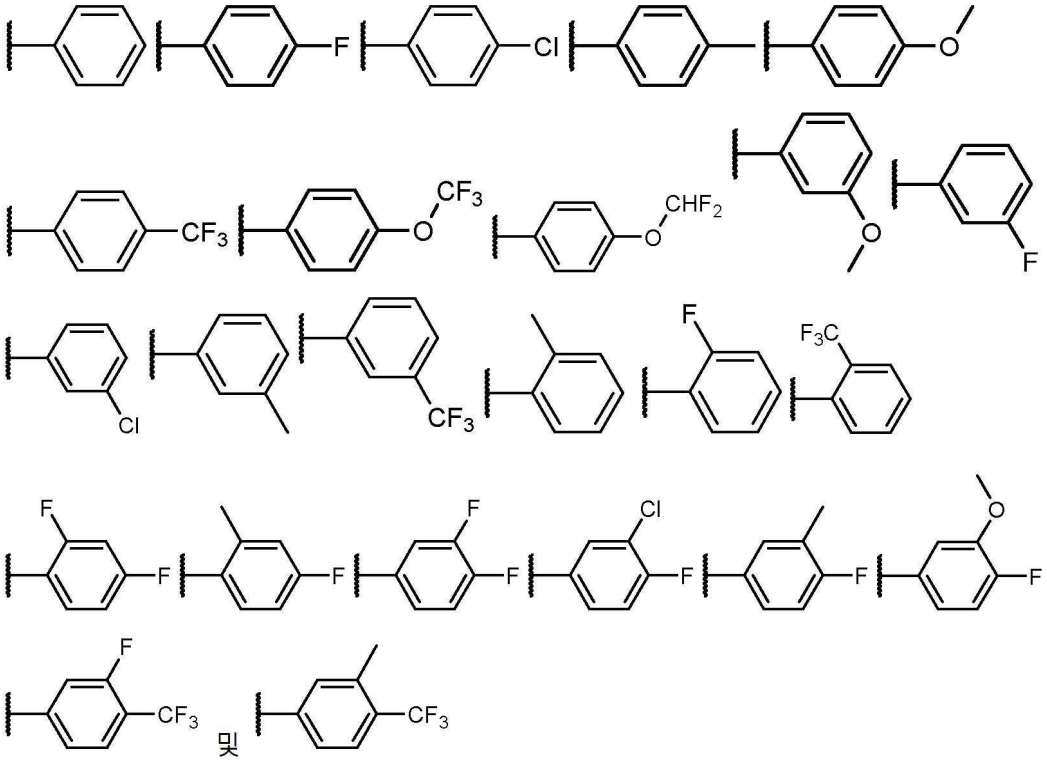
[0818]  로부터 선택된다.

[0819] 184. 고리 B는

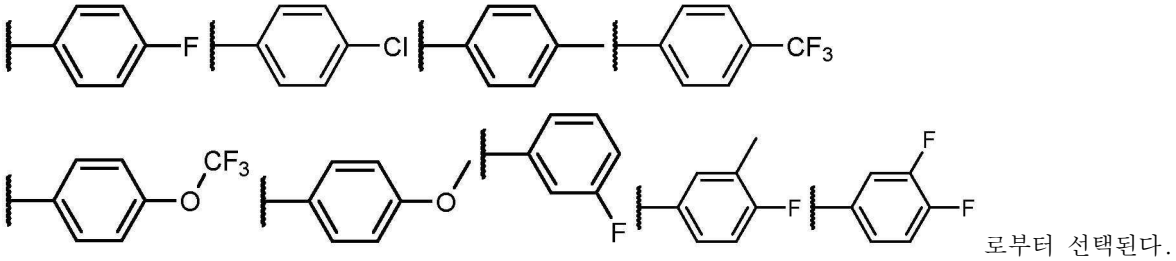
[0820]  로부터 선택된다. 고리 B는 일 수 있다.

[0821] 185. 고리 B는, 할로 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택되는 1개 또는 2개의 R^{10}으로 치환된 페닐이다. 따라서, 고리 B는 4-플루오로페닐 또는 4-트리플루오로메틸페닐일 수 있다. 고리 B는 4-플루오로페닐일 수 있다. 고리 B는 4-트리플루오로메틸페닐일 수 있다.

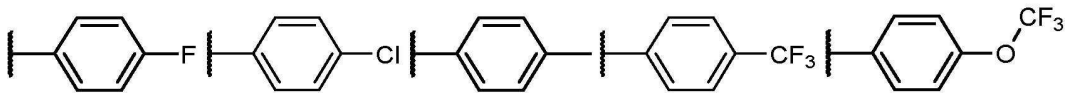
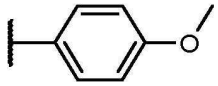
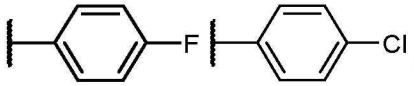
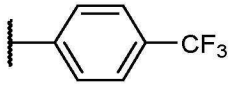
[0822] 186. 고리 B는

[0823]  로부터 선택된다.

[0824] 187. 고리 B는

[0825]  로부터 선택된다.

[0826] 188. 고리 B는

[0827]  및  로부터 선택된다. 따라서, 고리 B는  및  로부터 선택될 수 있다.

[0828] **189.** 162 내지 176 중 어느 하나에 정의된 고리 B가 NH 기를 포함하는 경우, 상기 NH 기는 R^{10}으로 치환되어 NR^{10}을 제공할 수 있다.

[0829] **190.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, 및 $-NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택된다.

[0830] **191.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택된다.

[0831] **192.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^{10A}$, 및 $-S(O)_xR^{10A}$로부터 선택된다.

[0832] **193.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OR^{10A}$, 및 $-S(O)_xR^{10A}$로부터 선택된다.

[0833] **194.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다.

[0834] **195.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

[0835] **196.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, 메틸, CF_3, -OH, -OMe, 및 $-S(O)_2$Me로부터 선택된다.

[0836] **197.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, -CN, $-NO_2$, 메틸, $-CF_3$, -OH, -OMe, 및 $-S(O)_2$Me로부터 선택된다.

[0837] **198.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-OCHF_2$로부터 선택된다.

[0838] **199.** 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 플루오로 및 메틸로부터 선택된다.

[0839] **200.** R^{10} 및 R^{10a}는 플루오로이다.

[0840] **201.** R^{10} 및 R^{10a}는 $-CF_3$이다.

[0841] **202.** R^{10} 및 R^{10a}는 190 및 192 내지 195 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 상기 알킬은 1개 이상의 R^{11}로 치환된다.

[0842] **203.** 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{11A}$, $-NR^{11A}R^{11B}$ 및 $-SO_2R^{11A}$로부터 선택되고;

[0843] **204.** 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{11A}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$로부터 선택된다.

[0844] 205. 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로 및 $-OR^{11A}$로부터 선택된다.

[0845] 206. R^{10A}, R^{10B}, R^{11A} 및 R^{11B}는 각각의 경우에 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다.

[0846] 207. R^{10A}, R^{10B}, R^{11A} 및 R^{11B}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 메틸, 및 에틸로부터 선택된다.

[0847] 208. R^{10A}, R^{10B}, R^{11A} 및 R^{11B}는 각각의 경우에 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0848] 209. c는 0 내지 5의 정수이다.

[0849] 210. c는 0 내지 4의 정수이다.

[0850] 211. c는 0 내지 3의 정수이다.

[0851] 212. c는 3이다.

[0852] 213. c는 2이다.

[0853] 214. c는 1이다.

[0854] 215. c는 0이다.

[0855] 216. 치환체 내의 임의의 $-NR^{5}R^{6}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$가 4원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

[0856] 217. 치환체 내의 임의의 $-NR^{5}R^{6}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$가 5원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

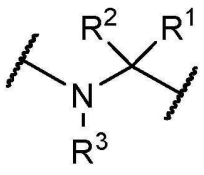
[0857] 218. 치환체 내의 임의의 $-NR^{5}R^{6}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$가 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

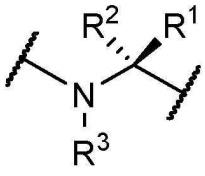
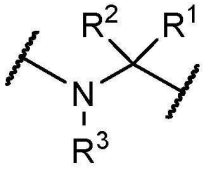
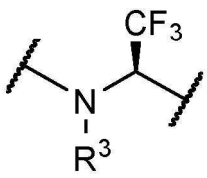
[0858] 219. 216 내지 218 중 어느 하나에 정의된 임의의 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이 할로, =O, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0859] 220. 216 내지 218 중 어느 하나에 정의된 임의의 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 치환된다.

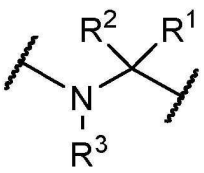
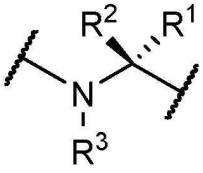
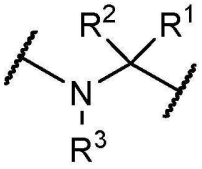
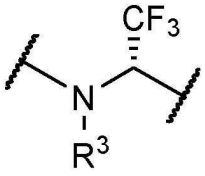
[0860] 221. 216 내지 218 중 어느 하나에 정의된 임의의 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이 할로 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 치환된다.

[0861] 222. 화학식:



[0862] 의 기는  이다. 따라서, 화학식:  의 기는  일 수 있다.

[0863] 223. 화학식:

[0864]  의 기는  이다. 따라서, 화학식:  의 기는  일 수 있다.

[0865] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나의 화합물이며, 여기서 L은 결합이다.

[0866] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나의 화합물이며, 여기서 L은 $-CH_2-$이다.

[0867] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나의 화합물이며, 여기서 L은 결합이고, R^3은 메틸, 에틸, 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다.

[0868] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나의 화합물이며, 여기서 L은 결합이고, R^3은 메틸 또는 에틸이다.

[0869] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I, Ia, III, IIIa, V, VII, VIIa, IX, IXa, XI, XIa, XIII, XIIIa, XV, XVa, XVII, XVIIa, XIX, XIXa, XXI, XXIa, XXIII, XXIIIa, XXV, XXVa, XXVII, XXVIIa, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIIa, XXXIII, XXXIIIa, XXXIV, XXXIVa, XXXV, XXXVa, XXXVI 및 XXXVIa 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$로부터 선택된다.

[0870] 적합하게는 이 구현예에서, R^2는 H이다. 적합하게는 이 구현예에서, L은 결합이고, R^3은 메틸, 에틸, 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다.

[0871] 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa X, Xa, XI, XIa, XII, XIIa, XIII, XIIIa, XIV, XIVa, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIIa , XVIII , XVIIIa, XIX, XIXa, XX, XXa, XXI, XXIa, XXII, XXIIa, XXIII, XXIIIa, XXIV 및 XXIVa의 화합물 중 어느 하나에서의 특정 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택되고; 고리 B는 162 내지 188 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0872] 이들 구현예에서, R^3은 메틸 또는 에틸일 수 있다.

[0873] 이들 구현예에서, R^3은 메틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 에틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 $-CH_2CH_2F$일 수 있다.

[0874] 이들 구현예에서, 고리 B는 비치환되거나, 1개 또는 2개의 R^{10}(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{10a})으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 190 내지 202 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 따라서, 고리 B는 비치환되거나, 1개 또는 2개의 R^{10}(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{10a})으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다.

[0875] 이들 구현예에서, 고리 B는 비치환된 페닐, 또는 1개 또는 2개의 R^{10}(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{10a})으로 치환된 페닐일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 190 내지 202 중 어느 하나에 정의

된 바와 같다. 예를 들어, 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다.

[0876] 이들 구현예에서, 고리 B는 1개 또는 2개의 R^{10}(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{10a})으로 치환된 페닐일 수 있으며, 여기서 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 **190** 내지 **202** 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며; R^3은 메틸 또는 에틸이다. 예를 들어, 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다. 따라서, 각각의 R^{10} 및 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 메톡시 및 $-OCF_3$로부터 선택될 수 있다.

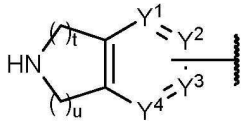
[0877] 화학식 I, Ia, II, IIa, XXV, XXVa, XXVI, XXVIa, XXVII, XXVIIa, XXVIII, XXVIIIa, XXIX, XXIXa, XXX 및 XXXa 중 어느 하나의 화합물 중 임의의 것에서의 특정 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택되고; 고리 A는 **40** 내지 **98** 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0878] 이들 구현예에서, 고리 A는 1개 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 R^4(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{4a})로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^5$, , $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택된다. 따라서, 고리 A는 1개 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 R^4(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{4a})로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, 메틸, 메톡시, $-NH_2$, -NH(Me), -NH(Et), $-N(Me)_2$ $-C(O)Me$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(Me), $-C(O)N(Me)_2$ 및 -C(O)OMe로부터 선택된다. 고리 A는 1개 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 R^4(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{4a})로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 R^4 또는 R^{4a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, 메틸 및 메톡시로부터 선택된다.

[0879] 이들 구현예에서, R^3은 메틸 또는 에틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 메틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 에틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 $-CH_2CH_2F$일 수 있다.

[0880] 화학식 I, Ia, II, IIa, XXV, XXVa, XXVI, XXVIa, XXVII, XXVIIa, XXVIII, XXVIIIa, XXIX, XXIXa, XXX 및 XXXa의 화합물 중 임의의 것에서의 특정 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택되고; 고리 A는 **138** 내지 **144** 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 이들 구현예에서, R^3은 메틸 또는 에틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 메틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 에틸일 수 있다. 이들 구현예에서, R^3은 $-CH_2CH_2F$일 수 있다.

[0881] 특정 구현예에서, 화학식 I, Ia, II, IIa, XXV, XXVa, XXVI, XXVIa, XXVII, XXVIIa, XXVIII, XXVIIIa, XIX, XIXa, XXX 및 XXXa 중 어느 하나의 화합물은 고리 A가 하기 구조에 따른 고리가 아닌 화합물이며:

[0882] 

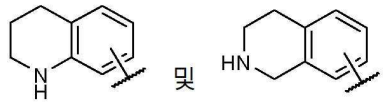
[0883] (상기 식에서,

[0884] Y^1, Y^2, Y^3 및 Y^4는 각각 독립적으로 CH 또는 N이되, 단, Y^1, Y^2, Y^3 및 Y^4 중 2개 이하는 N이고;

[0885] t 및 u는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3임);

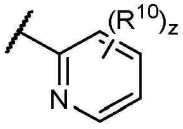
[0886] 선택적으로, 고리 시스템은 1개 이상의 R^4로 치환되며, 여기서 R^4는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

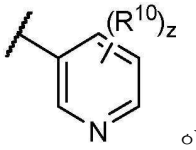
[0887] 특정 구현예에서, 화학식 I, Ia, II, IIa, XXV, XXVa, XXVI, XXVIa, XXVII, XXVIIa, XXVIII, XXVIIIa, XIX, XIXa, XXX 및 XXXa 중 어느 하나의 화합물은 고리 A가 하기로부터 선택되는 구조가 아니며:

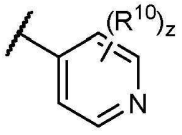
[0888] 

[0889] 선택적으로, 고리 시스템은 1개 이상의 R^4로 치환되며, 여기서 R^4는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0890] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa X, Xa, XI, XIa, XII, XIIa, XIII, XIIIa, XIV, XIVa, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIIa , XVIII , XVIIIa, XIX, XIXa, XX, XXa, XXI, XXIa, XXII, XXIIa, XXIII, XXIIIa, XXIV 및 XXIVa 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 고리 B는 피리딜이 아니다.

[0891] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa X, Xa, XI, XIa, XII, XIIa, XIII, XIIIa, XIV, XIVa, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIIa , XVIII , XVIIIa, XIX, XIXa, XX, XXa, XXI, XXIa, XXII, XXIIa, XXIII, XXIIIa, XXIV 및 XXIVa 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 고리 B는  이 아니다.

[0892] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa X, Xa, XI, XIa, XII, XIIa, XIII, XIIIa, XIV, XIVa, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIIa , XVIII , XVIIIa, XIX, XIXa, XX, XXa, XXI, XXIa, XXII, XXIIa, XXIII, XXIIIa, XXIV 및 XXIVa 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 고리 B는  이 아니다.

[0893] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa X, Xa, XI, XIa, XII, XIIa, XIII, XIIIa, XIV, XIVa, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIIa , XVIII , XVIIIa, XIX, XIXa, XX, XXa, XXI, XXIa, XXII, XXIIa, XXIII, XXIIIa, XXIV 및 XXIVa 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 고리 B는  이 아니다.

[0894] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, VIII, VIIIa, IX, IXa, X, Xa, XI, XIa, XII, XIIa, XIII, XIIIa, XIV, XIVa, XV, XVa, XVI, XVIa, XVII, XVIIa , XVIII , XVIIIa, XIX, XIXa, XX 및 XXa 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 각각의 R^{4a}는 독립적으로 154 내지 160 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0895] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

[0896] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XXV, XXVa, XXVI, XXVIa, XXVII, XXVIIa, XXVIII, XXVIIIa, XIX, XIXa, XXX, XXXa, XXXI, XXXIa, XXXIb, XXXIc, XXXII, XXXIIa, XXXIIb, XXXIIc, XXXIII, XXXIIIa, XXXIIIb, XXXIIIc, XXXIV, XXXIVa, XXXIVb, XXXIVc, XXXV, XXXVa, XXXVb, XXXVc, XXXVI, XXXVIa, XXXVIb 및 XXXVIc 중

어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 각각의 R^{10a}는 독립적으로 190 내지 201 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0897] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

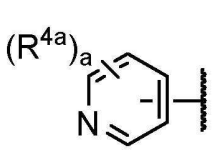
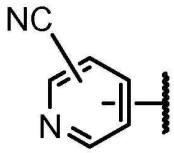
[0898] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XXXI, XXXIa, XXXIb, XXXIc, XXXII, XXXIIa, XXXIIb, XXXIIc, XXXV, XXXVa, XXXVb, XXXVc, XXXVI, XXXVIa, XXXVIb 및 XXXVIc 중 어느 하나에 따른 화합물이며, 여기서 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로), -CN, C_{1-3} 알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬$)_2$로부터 선택되고; 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다.

[0899] 이 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택될 수 있으며, 각각의 R^{10a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택될 수 있다.

[0900] 이 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, -CN, 메틸 및 -OMe로부터 선택될 수 있으며; 각각의 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-OCHF_2$로부터 선택될 수 있다.

[0901] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

[0902] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XXXII, XXXIIa, XXXIIb 또는 XXXIIc의 화합물이며, 여기서 화학식:

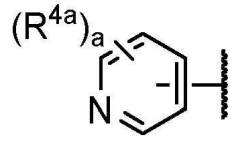
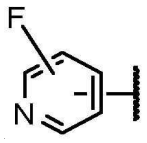
[0903]  의 기는  이다. 이 구현예에서, 각각의 R^{10a}는 독립적으로 190 내지 201 중 어느 하나에 정의된 바와 같을 수 있다.

[0904] 적합하게는 이들 구현예에서, 각각의 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-OCHF_2$로부터 선택될 수 있다.

[0905] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다.

[0906] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

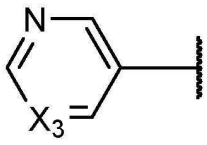
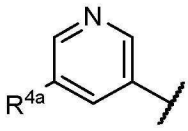
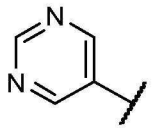
[0907] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XXXII, XXXIIa, XXXIIb 또는 XXXIIc의 화합물이며, 여기서 화학식:

[0908]  의 기는  이다. 이 구현예에서, 각각의 R^{10a}는 독립적으로 190 내지 201 중 어느 하나에 정의된 바와 같을 수 있다.

[0909] 적합하게는 이들 구현예에서, 각각의 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 메톡시, $-OCF_3$ 및 $-OCHF_2$로부터 선택될 수 있다.

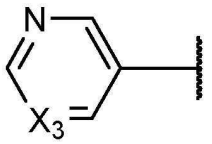
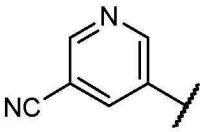
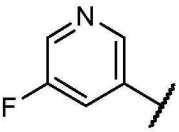
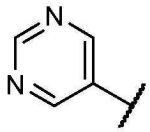
[0910] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

[0911] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XXI, XXIa, XII, XIIa, XXXIII, XXXIIIa, XXXIIIb, XXXIIIc, XXXIV, XXXIVa, XXXIVb 또는 XXXIVc의 화합물이며, 여기서 화학식:

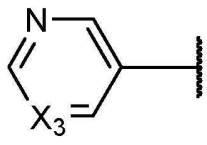
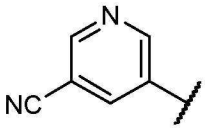
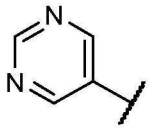
[0912]  의 기는  및  로부터 선택되며, 여기서 R^{4a}는 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, 및 $-C(O)NR^5R^6$으로부터 선택되고; 각각의 R^{10}(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{10a})은 독립적으로 190 내지 201 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0913] 적합하게는 이들 구현예에서, R^{4a}는 할로, -CN 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다. 예를 들어, R^{4a}는 F, -CN 및 메틸로부터 선택될 수 있다.

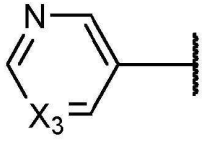
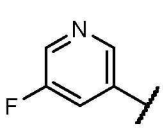
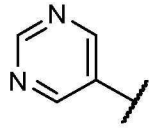
[0914] 따라서, 화학식:

[0915]  의 기는   및  로부터 선택될 수 있다.

[0916] 따라서, 화학식:

[0917]  의 기는  및  로부터 선택될 수 있다.

[0918] 적합하게는 이들 구현예에서, 화학식:

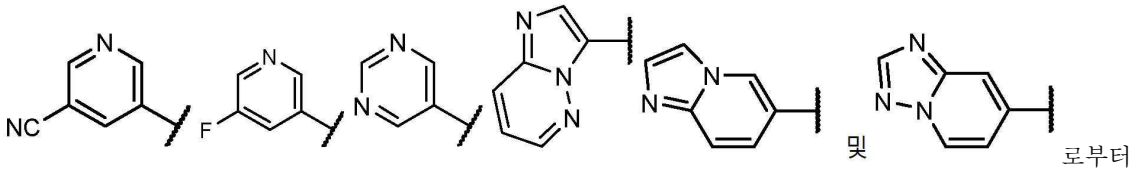
[0919]  의 기는  및  로부터 선택되고;

[0920] 각각의 R^{10}(또는 각각의 화학식에 대해 필요에 따라 R^{10a})은 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-3}$ 알

킬 및 $-OC_{1-3}$ 할로알킬로부터 선택된다. 따라서, 각각의 R^{10a}는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-CF_3$, 메톡시 및 $-OCF_3$로부터 선택될 수 있다.

[0921] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

[0922] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 I, (Ia, (II, (IIa, XXV, XXVa, XXVI, XXVIa, XXVII, XXVIIa, XXVIII, XXVIIIa, XXIX, XXX 및 XXXa의 화합물이며, 고리 A는

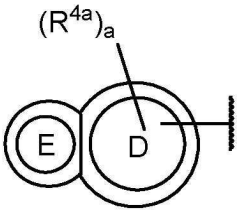
[0923] 

및 로부터 선택되고; L은 결합이다.

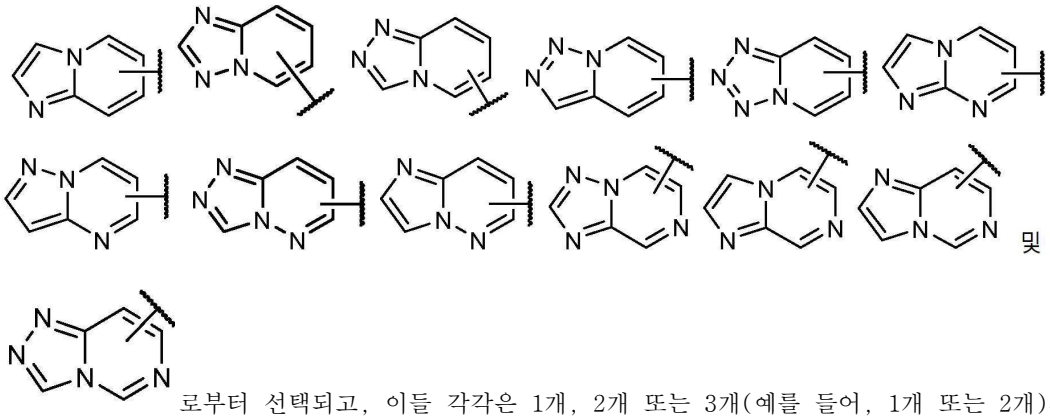
[0924] 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 에틸이다. 적합하게는 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 $-CH_2CH_2F$이다.

[0925] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XVII, XVIIa, XVIII 또는 XVIIIa의 화합물이며, 고리 D는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피리다진 및 피라진으로부터 선택되고, 고리 E는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸로부터 선택되고, 여기서 고리 D와 고리 E에 의해 형성되는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 고리 D 내의 고리 원자에 의해 -L-에 부착된다.

[0926] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XVII, XVIIa, XVIII 또는 XVIIIa의 화합물이며, 화학식:

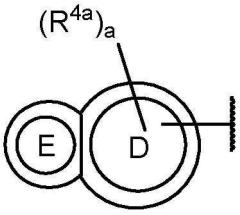
[0927] 

의 기는

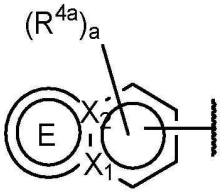

로부터 선택되고, 이들 각각은 1개, 2개 또는 3개(예를 들어, 1개 또는 2개)의 R^{4a}로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^{4a}는 독립적으로 154 내지 160 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 여기서 고리 D와 고리 E에 의해 형성되는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 고리 D 내의 고리 원자에 의해 -L-에

부착된다.

[0928] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XVII, XVIIa, XVIII 또는 XVIIIa의 화합물이며, 화학식:

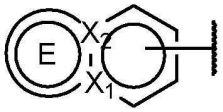


[0929] 의 기는

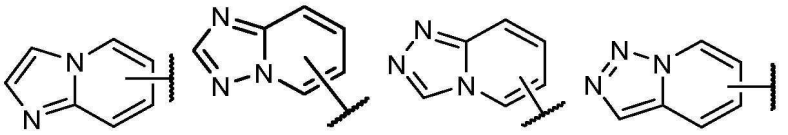


이며; 여기서 X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 N 또는 C이되, 단, X_1 및 X_2 중 적어도 1개는 N이고; 고리 E는 적어도 1개(예를 들어, 1개, 2개, 또는 3개)의 고리 질소를 함유하는 융합된 5원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 D와 고리 E에 의해 형성되는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 고리 D 내의 고리 원자에 의해 -L-에 부착된다.

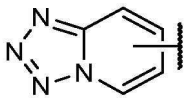
[0930] 따라서,



는

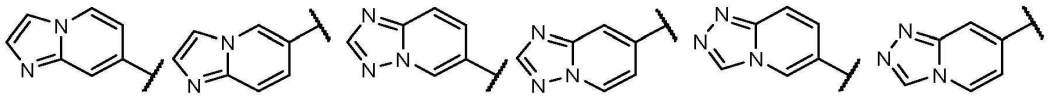


및

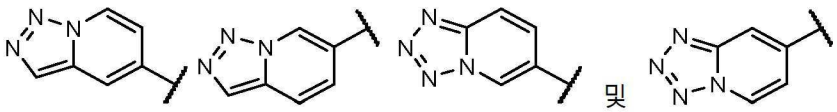


로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 1개, 2개 또는 3개(예를 들어, 1개 또는 2개)의 R^{4a}로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^{4a}는 독립적으로 **154** 내지 **160** 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 예를 들어, 고리 D와 고리 E에 의해 형성되는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는

[0931]



[0932]



및

로부터 선택되며, 이들 각각은 1개, 2개 또는 3개(예를 들어, 1개 또는 2개)의 R^{4a}로 선택적으로 치환되고, 여기서 각각의 R^{4a}는 독립적으로 **154** 내지 **160** 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0933] 적합하게는 화학식 XVII, XVIIa, XVIII 및 XVIIIa의 이들 구현예에서, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, C_{1-3} 알킬 및 $-OC_{1-3}$ 알킬로부터 선택된다. 예를 들어, 각각의 R^{4a}는 독립적으로 F, Cl, 메틸 및 메톡시로부터 선택된다.

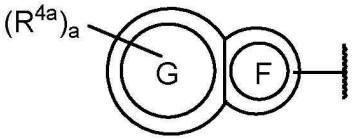
[0934] 적합하게는 화학식 XVII, XVIIa, XVIII 및 XVIIIa의 이들 구현예에서, 고리 D와 고리 E에 의해 형성되는 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴은 비치환된다.

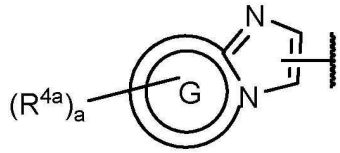
[0935] 적합하게는 화학식 XVII, XVIIa, XVIII 및 XVIIIa의 이들 구현예의 이들 구현예에서, L은 결합이고; R^2(존재하는 경우)는 H이고; R^3은 메틸, 에틸 및 $-CH_2CH_2F$로부터 선택된다. 따라서, L은 결합일 수 있고; R^2(존재하는 경우)는 H일 수 있고; R^3은 메틸일 수 있다. L은 결합일 수 있고; R^2(존재하는 경우)는 H일 수 있고; R^3은 에틸일 수 있다. L은 결합일 수 있고; R^2(존재하는 경우)는 H일 수 있고; R^3은 $-CH_2CH_2F$일 수 있다.

[0936] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XIX, XIXa, XX 또는 XXa의 화합물이며, 고리 F는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸로부터 선택되고, 고리 G는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피리다진 및 피라진으로부터 선택되

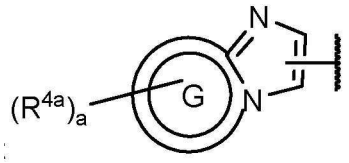
고, 여기서 고리 F와 고리 G에 의해 형성되는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 고리 F 내의 고리 원자에 의해 -L-에 부착된다.

[0937] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 XIX, XIXa, XX 또는 XXa의 화합물이며, 화학식:

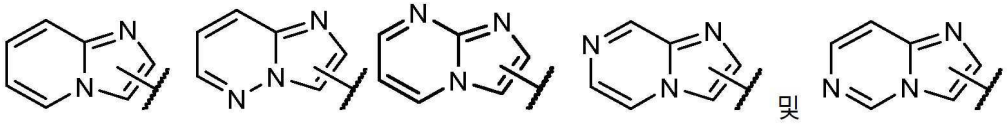


의 기는 

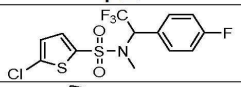
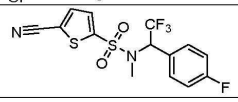
이며; 여기서 고리 G와 이미다졸 고리에 의해 형성되는 9원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 이미다졸 고리 내의 고리 원자에 의해 -L-에 부착된다.

[0938] 따라서, 

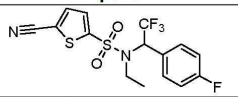
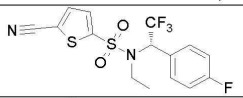
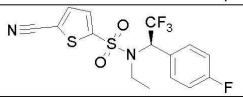
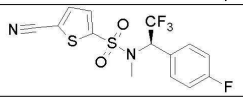
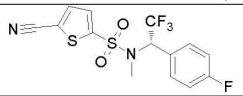
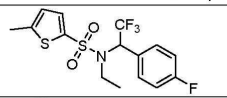
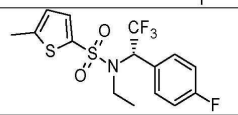
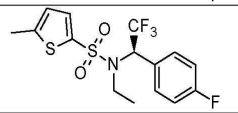
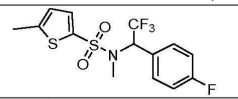
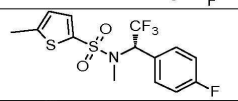
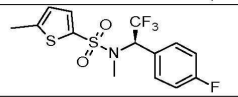
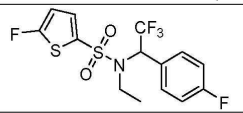
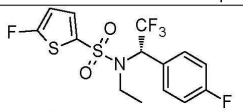
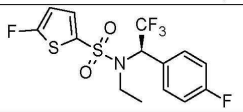
는


N
N
N

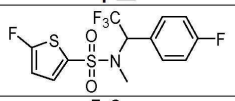
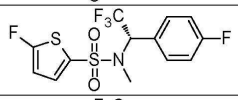
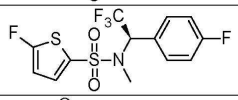
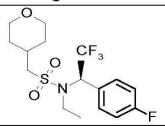
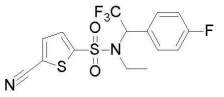
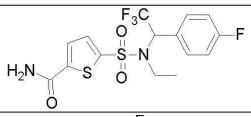
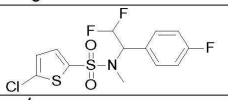
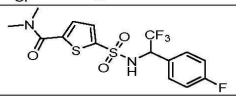
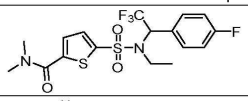
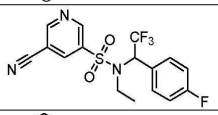
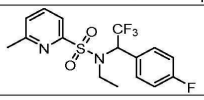
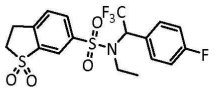
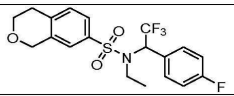
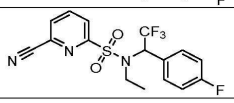
[0945] **화합물 목록 1**

실시예	구조	IUPAC 명칭
1		5-클로로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
2		5-시아노-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드

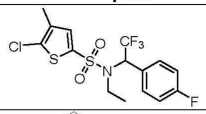
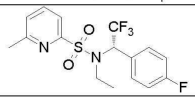
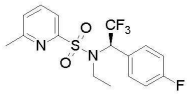
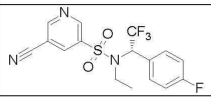
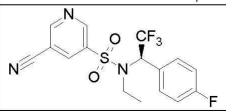
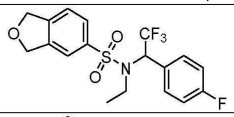
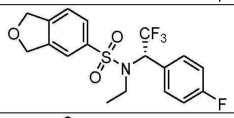
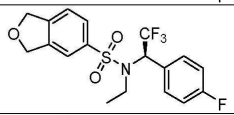
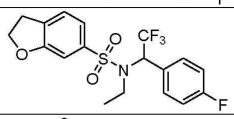
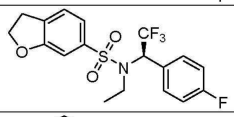
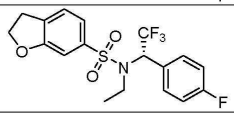
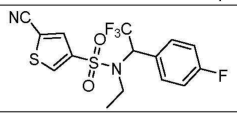
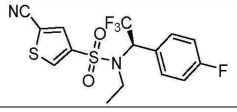
[0946]

실시예	구조	IUPAC 명칭
3		5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
4		(S)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
5		(R)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
6		(R)-5-시아노-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
7		(S)-5-시아노-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
8		N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
9		(S)-N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
10		(R)-N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
11		N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
12		(S)-N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
13		(R)-N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
14		N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
15		(S)-N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
16		(R)-N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드

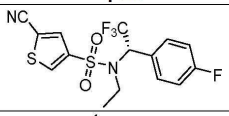
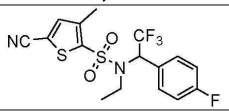
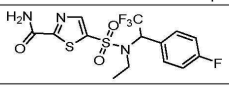
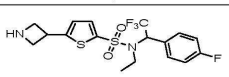
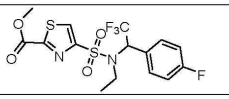
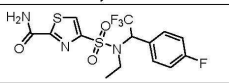
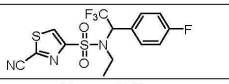
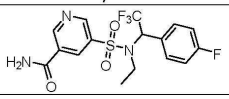
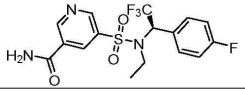
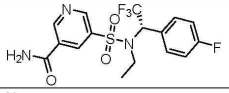
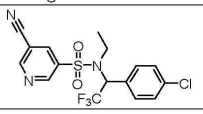
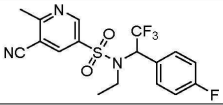
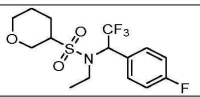
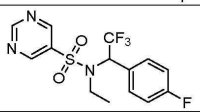
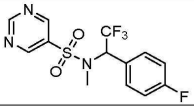
[0947]

실시예	구조	IUPAC 명칭
17		5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
18		(S)-5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
19		(R)-5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
20		(R)-N-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)메탄설폰아미드
21		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
22		5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-카르복스아미드
23		5-클로로-N-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-N-메틸티오펜-2-설폰아미드
24		N,N-디메틸-5-(N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-카르복스아미드
25		5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-N,N-디메틸티오펜-2-카르복스아미드
26		5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
27		N-에틸-6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드
28		N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰아미드 1,1-디옥사이드
29		N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이소크로만-7-설폰아미드
30		6-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드

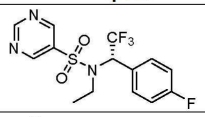
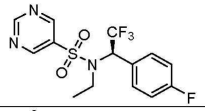
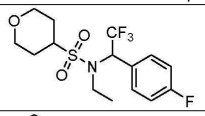
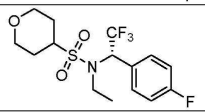
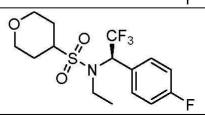
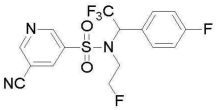
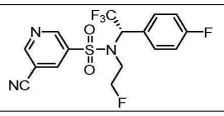
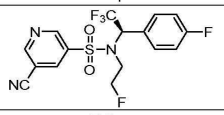
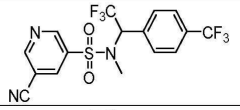
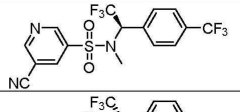
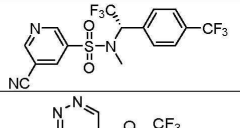
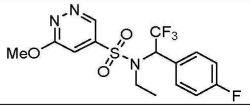
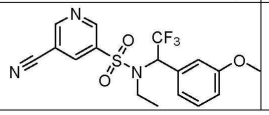
[0948]

실시예	구조	IUPAC 명칭
31		5-클로로-N-에틸-4-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
32		(S)-N-에틸-6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드
33		(R)-N-에틸-6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드
34		(S)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
35		(R)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
36		N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드
37		(S)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드
38		(R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드
39		N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드
40		(R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드
41		(S)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드
42		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드
43		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드

[0949]

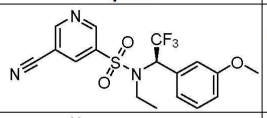
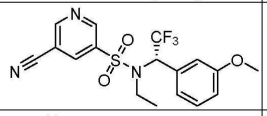
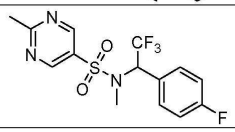
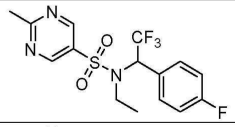
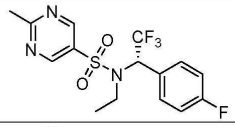
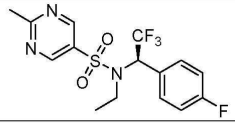
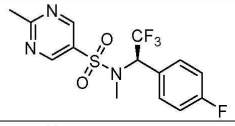
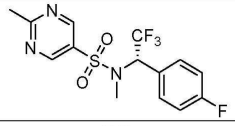
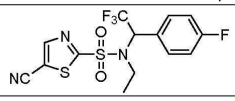
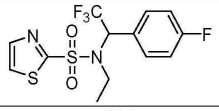
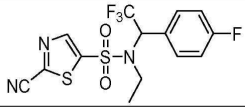
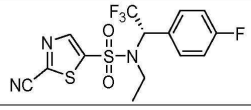
실시예	구조	IUPAC 명칭
44		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드
45		5-시아노-*N*-에틸-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
46		5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드
47		5-(아제티딘-3-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
48		메틸 4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트
49		4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드
50		2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-4-설폰아미드
51		5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)니코틴아미드
52		(R)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)니코틴아미드
53		(S)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)니코틴아미드
54		*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
55		5-시아노-N-에틸-6-메틸-N-[2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸]피리딘-3-설폰아미드
56		*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드
57		*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
58		*N*-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드

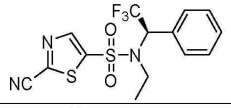
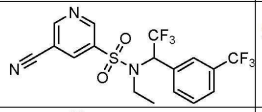
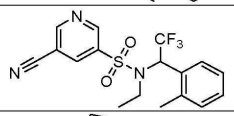
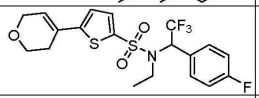
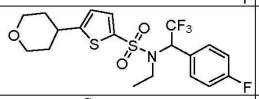
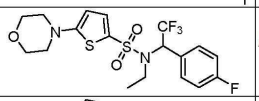
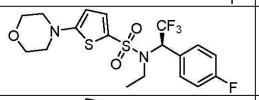
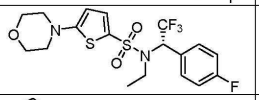
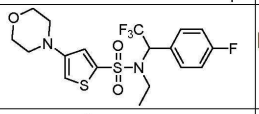
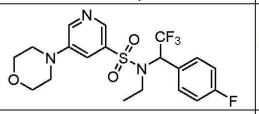
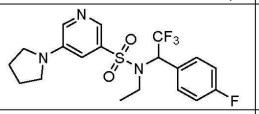
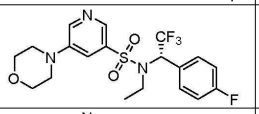
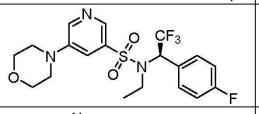
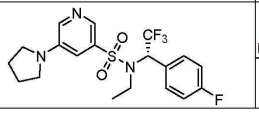
[0950]

실시예	구조	IUPAC 명칭
59		(S)-*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
60		(R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
61		*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
62		(S)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
63		(R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
64		5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
65		(S)-5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
66		(R)-5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
67		5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
68		(R)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
69		(S)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
70		*N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드
71		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

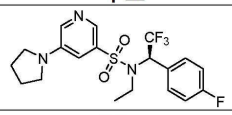
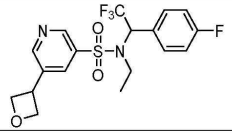
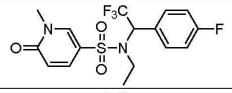
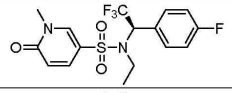
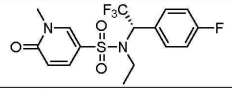
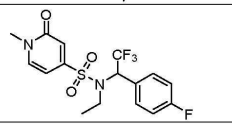
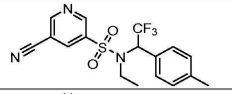
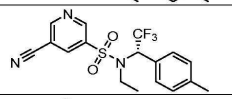
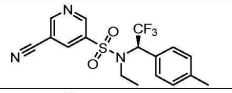
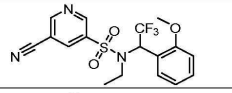
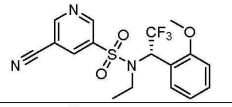
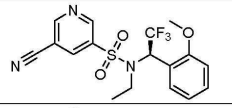
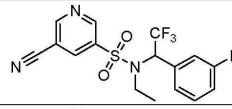
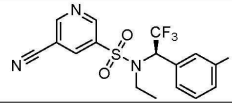
[0951]

[0952]

실시예	구조	IUPAC 명칭
72		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
73		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
74		*N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
75		*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
76		(S)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
77		(R)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
78		(R)-*N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
79		(S)-*N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
80		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드
81		*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드
82		2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-5-설폰아미드
83		(S)-2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-5-설폰아미드

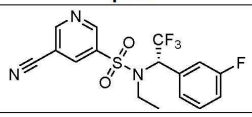
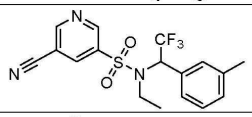
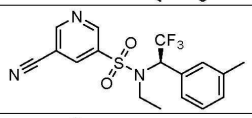
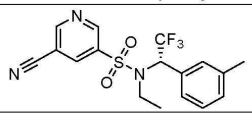
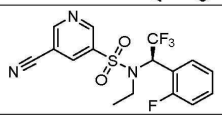
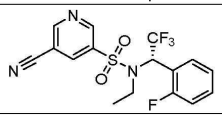
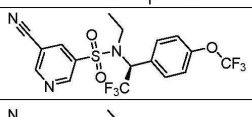
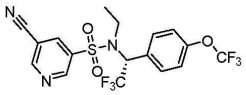
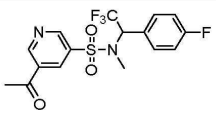
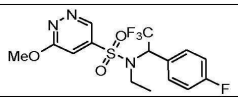
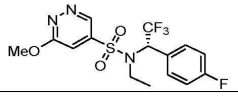
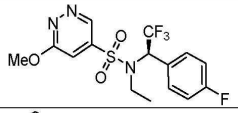
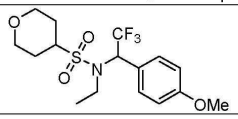
실시예	구조	IUPAC 명칭
84		(R)-2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-5-설폰아미드
85		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
86		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(o-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
87		5-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
88		*N*-에틸-5-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
89		*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
90		(R)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
91		(S)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
92		N-에틸-4-모르폴리노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드
93		*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
94		*N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
95		(S)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
96		(R)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
97		(S)-*N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

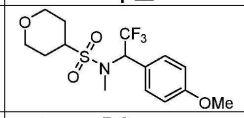
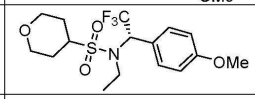
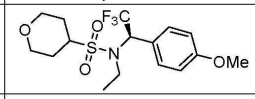
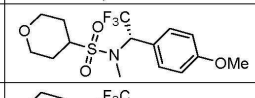
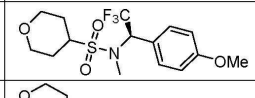
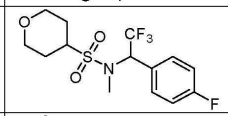
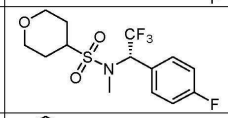
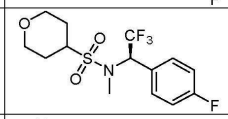
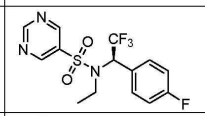
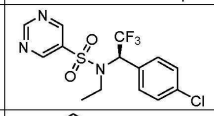
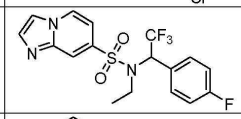
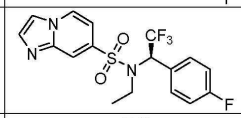
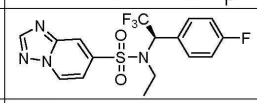
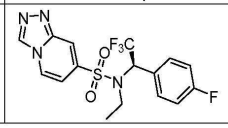
[0953]

실시예	구조	IUPAC 명칭
98		(R)-*N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
99		*N*-에틸-5-(옥세탄-3-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
100		*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드
101		(*R*)-*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드
102		(*S*)-*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드
103		*N*-에틸-1-메틸-2-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2-디하이드로피리딘-4-설폰아미드
104		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
105		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
106		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
107		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
108		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
109		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
110		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
111		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

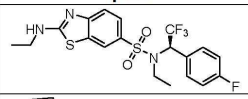
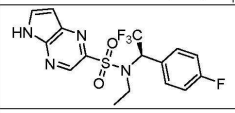
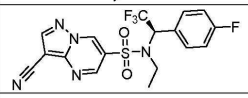
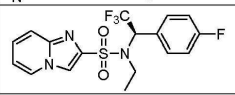
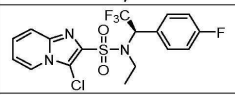
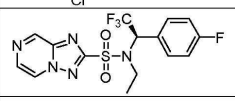
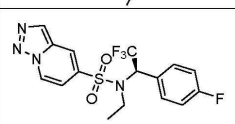
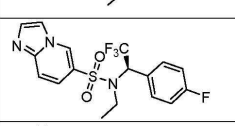
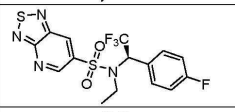
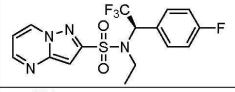
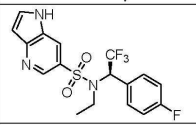
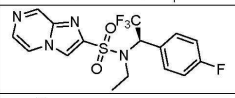
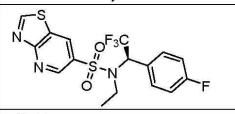
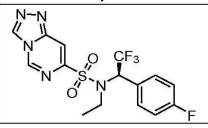
[0954]

[0955]

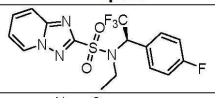
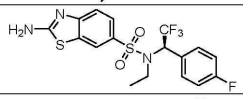
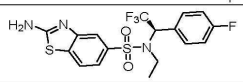
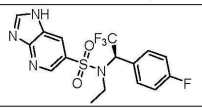
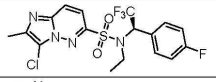
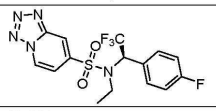
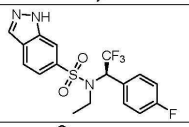
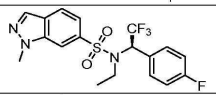
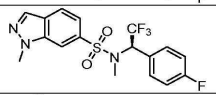
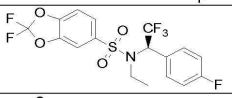
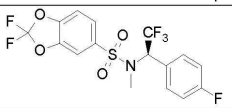
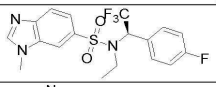
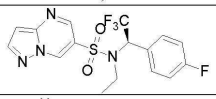
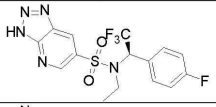
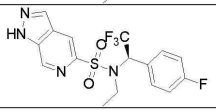
실시예	구조	IUPAC 명칭
112		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
113		5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
114		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
115		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
116		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
117		(S)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
118		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
119		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
120		5-아세틸-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
121		*N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드
122		(S)-*N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드
123		(R)-*N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드
124		*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드

실시예	구조	IUPAC 명칭
125		*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
126		(S)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
127		(R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
128		(S)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
129		(R)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
130		*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
131		(S)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
132		(R)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드
133		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
134		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-에틸피리미딘-5-설폰아미드
135		*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드
136		(R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드
137		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드
138		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-설폰아미드

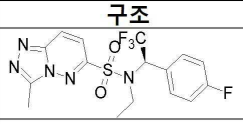
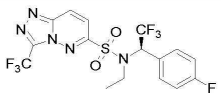
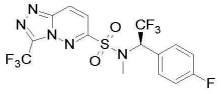
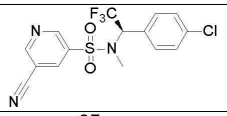
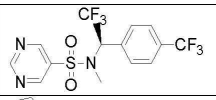
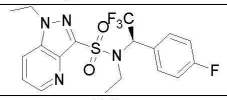
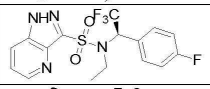
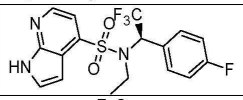
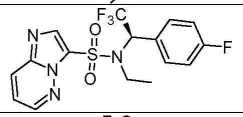
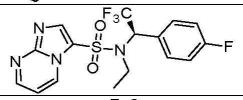
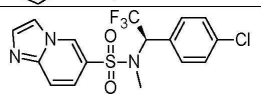
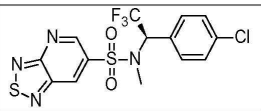
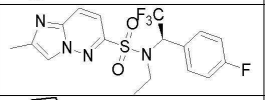
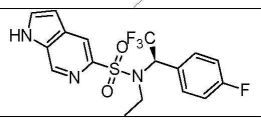
[0956]

실시예	구조	IUPAC 명칭
139		(*R*)-*N*-에틸-2-(에틸아미노)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드
140		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-5*H*-피롤로[2,3-b]피라진-2-설폰아미드
141		(*R*)-3-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드
142		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드
143		(*R*)-3-클로로-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드
144		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-설폰아미드
145		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드
146		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드
147		(*R*)-*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드
148		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드
149		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-6-설폰아미드
150		(*R*)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드
151		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드
152		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드

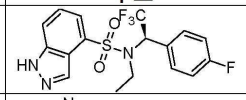
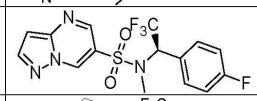
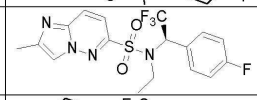
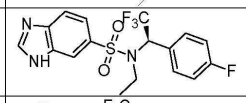
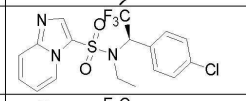
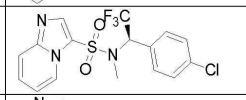
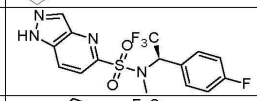
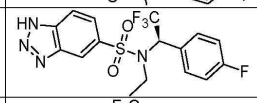
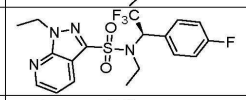
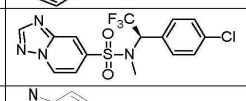
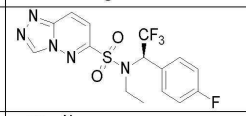
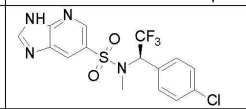
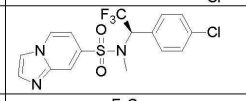
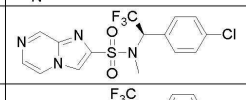
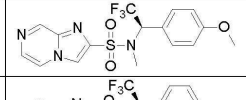
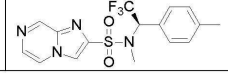
[0957]

실시예	구조	IUPAC 명칭
153		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-설폰아미드
154		(*R*)-2-아미노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드
155		(*R*)-2-아미노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-5-설폰아미드
156		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드
157		(*R*)-3-클로로-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드
158		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드
159		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드
160		(*R*)-*N*-에틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드
161		(*R*)-*N*-메틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드
162		(*R*)-*N*-에틸-2,2-디플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-설폰아미드
163		(*R*)-*N*-에틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드
164		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드
165		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드
166		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드
167		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2, 2, 2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐) 에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-c]피리딘-5-설폰아미드

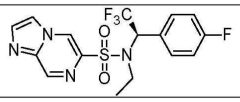
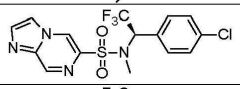
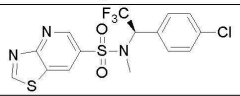
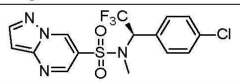
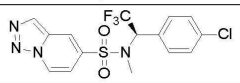
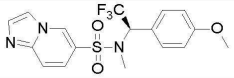
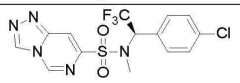
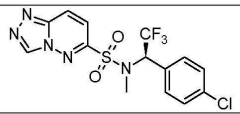
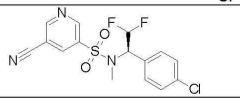
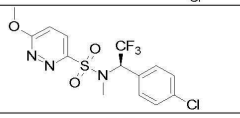
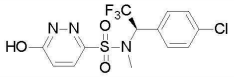
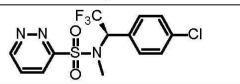
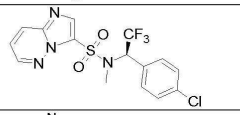
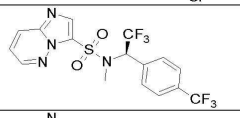
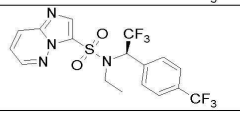
[0958]

실시예	구조	IUPAC 명칭
168		(*R*)-*N*-에틸-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드
169		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드
170		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드
171		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
172		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
173		(R)-N,1-디에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-설폰아미드
174		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-설폰아미드
175		(R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-설폰아미드
176		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드
177		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드
178		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드
179		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드
180		(*R*)-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드
181		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-5-설폰아미드

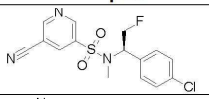
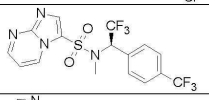
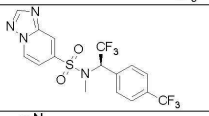
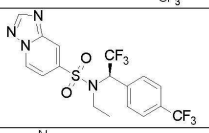
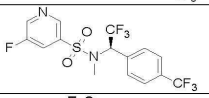
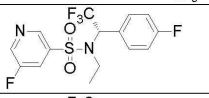
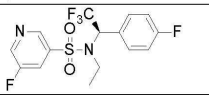
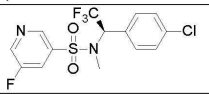
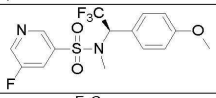
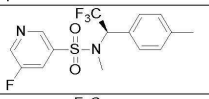
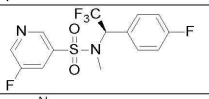
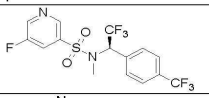
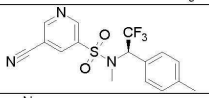
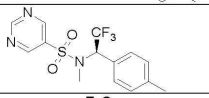
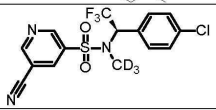
[0959]

실시예	구조	IUPAC 명칭
182		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-4-설폰아미드
183		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드
184		(*R*)-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드
185		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드
186		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드
187		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드
188		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-설폰아미드
189		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-설폰아미드
190		(*R*)-*N*,1-디에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-설폰아미드
191		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드
192		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드
193		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드
194		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드
195		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드
196		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드
197		(R)-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-

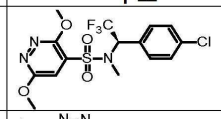
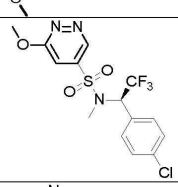
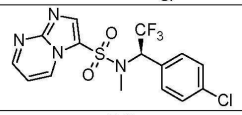
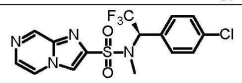
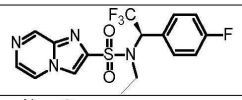
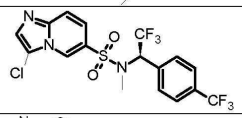
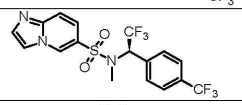
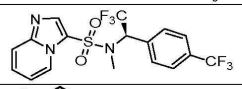
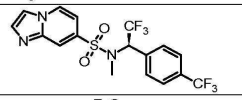
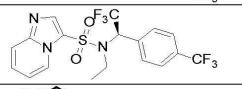
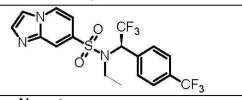
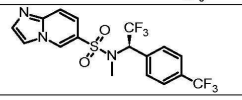
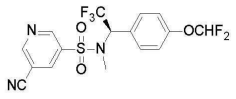
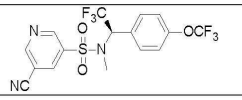
[0960]

실시예	구조	IUPAC 명칭
		설폰아미드
198		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드
199		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드
200		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드
201		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드
202		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드
203		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드
204		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드
205		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드
206		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
207		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드
208		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-하이드록시-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드
209		(R)-N-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-메틸피리다진-3-설폰아미드
210		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드
211		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드
212		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드

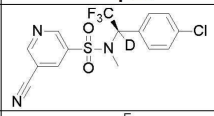
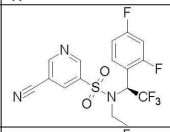
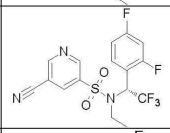
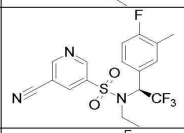
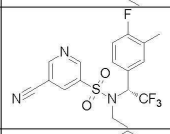
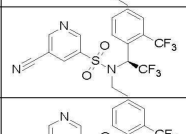
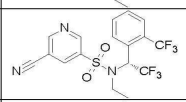
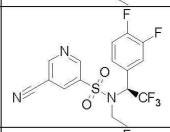
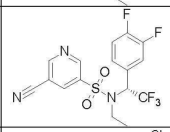
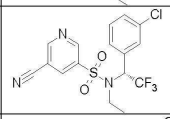
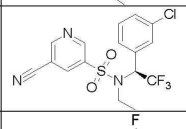
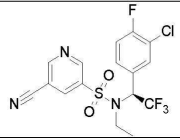
[0961]

실시예	구조	IUPAC 명칭
213		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
214		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드
215		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드
216		(R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드
217		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
218		(S)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
219		(R)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
220		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
221		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
222		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
223		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
224		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
225		(R)-5-시아노-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드
226		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리미딘-5-설폰아미드
227		(R)-N-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-N-(메틸-d3)피리딘-3-설폰아미드

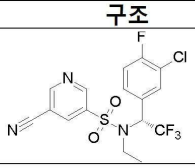
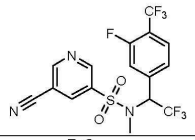
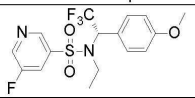
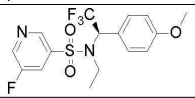
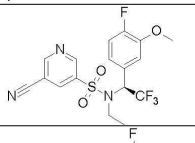
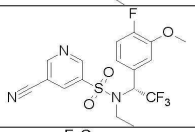
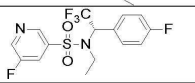
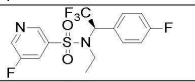
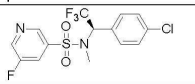
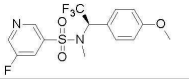
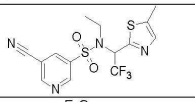
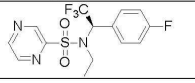
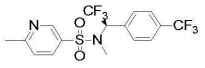
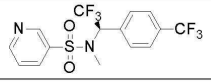
[0962]

실시예	구조	IUPAC 명칭
228		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3,6-디메톡시-*N*-메틸피리다진-4-설폰아미드
229		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시-N-메틸피리다진-4-설폰아미드
230		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드
231		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드
232		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드
233		(*R*)-3-클로로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드
234		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드
235		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드
236		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드
237		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드
238		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드
239		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드설폰아미드
240		(*R*)-5-시아노-*N*-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
241		(*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

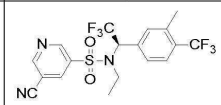
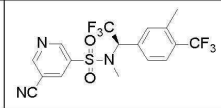
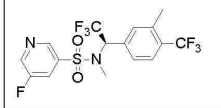
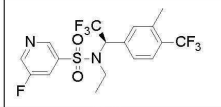
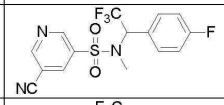
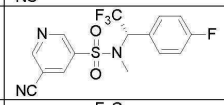
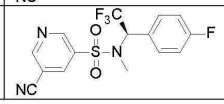
[0963]

실시예	구조	IUPAC 명칭
242		*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸-1-d)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
243		(S)-5-시아노-*N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
244		(R)-5-시아노-*N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
245		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
246		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
247		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
248		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
249		(S)-5-시아노-*N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
250		(R)-5-시아노-*N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
251		(R)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
252		(S)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
253		(S)-*N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드

[0964]

실시예	구조	IUPAC 명칭
254		(R)-*N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드
255		5-시아노-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
256		(S)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
257		(R)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
258		(S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
259		(R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
260		(S)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
261		(R)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
262		(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드
263		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
264		5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸)피리딘-3-설폰아미드
265		(*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라진-2-설폰아미드
266		(*R*)-*N*,6-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
267		(*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

[0965]

실시예	구조	IUPAC 명칭
268		(*R*)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
269		(*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
270		(*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
271		(*R*)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
272		5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
273		(*S*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드
274		(R)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

[0966]

[0967] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서의 실시예 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0968] 본 발명의 특정 화합물은 실시예에 기재된 인간 Cav2.3 채널 칼슘-유입 검정에서 측정될 때, pIC_{50}이 5.5 초과인 것들, 바람직하게는 pIC_{50}이 6인 것들, 더욱 더 바람직하게는 pIC_{50}이 7 이상인 것들이다.

[0969] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 유리한 약동학적 및/또는 약력학적 프로파일, 예를 들어 유리한 경구 생체이용률, 대사 안정성, 혈장 반감기 중 하나 이상을 나타낸다.

[0970] **약제학적 조성물**

[0971] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0972] 약제학적 조성물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 따른 화합물 및 화합물 A 또는 화합물 B으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.

[0973] 약제학적 조성물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 따른 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있되, 단, 화합물 A 및 화합물 B는 제외된다.

[0974] 약제학적 조성물은 화합물 A 또는 화합물 B를 포함할 수 있다.

[0975] 적합한 약제학적 조성물의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는, 예를 들어 문헌["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.

[0976] 본 발명의 조성물은 경구용으로(예를 들어, 정제, 로젠지(lozenge), 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀젼, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서(elixir)로서), 설하용으로, 국소용으로(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여용으로(예를 들어, 미분화된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입(insufflation)에 의한 투여용으로(예를 들어, 미분화된 분말로서) 또는 비경구 투여용으로(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 복막내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌제로서) 적합한 형태일 수 있다.

[0977] 본 발명의 조성물은 당업계에 잘 알려진 통상적인 약제학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용으로 의도된 조성물은, 예를 들어 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 방부제

를 함유할 수 있다.

[0978] 질환의 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 온혈 동물, 특히 인간에서 그러한 질환의 증상을 대증적으로 완화시키거나 그러한 질환의 진행을 둔화시키기에 충분한 양이다.

[0979] 단회 투여 형태를 생성하기 위하여 하나 이상의 부형제와 배합되는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정 투여 경로에 따라 필연적으로 달라진다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여용으로 의도된 제형은 일반적으로, 총 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%로 다양할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 배합된, 예를 들어 0.1 mg 내지 0.5 g(더 적합하게는 0.5 내지 100 mg, 예를 들어 1 내지 30 mg)의 활성제를 함유할 것이다.

[0980] 본 발명의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 용량의 크기는 본래 의약품의 잘 알려진 원리에 따라 질환의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다.

[0981] 치료적 또는 예방적 목적을 위하여 본 발명의 화합물을 사용함에 있어서, 예를 들어 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 75mg/kg, 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 20 mg/kg 또는 5 mg/kg 내지 10 mg/kg 체중으로부터 선택되는 일일 용량의 범위로 일일 용량이 제공되도록 일반적으로 투여될 것이며, 이때 필요하다면 분할 용량으로 제공된다. 일반적으로, 비경구 경로가 사용되는 경우 더 낮은 용량이 투여될 것이다. 따라서, 예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 복막내 투여의 경우, 예를 들어 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중 범위의 용량이 적합할 수 있다. 유사하게, 흡입에 의한 투여의 경우, 예를 들어 0.05 mg/kg 체중 내지 25 mg/kg 체중 범위의 용량이 적합할 수 있다. 경구 투여되는 경우, 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은, 예를 들어 1 mg 내지 1000 mg, 5 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 750 mg 또는 25 mg 내지 500 mg으로부터 선택될 수 있다. 통상적으로, 단위 투여 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 비경구 투여되며, 예를 들어 정맥내 투여에 의해 투여된다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구 투여된다.

[0982] **치료적 용도 및 응용**

[0983] 치료적 용도를 기재하는 이 섹션에서, 치료의 응용 및 방법과 관련하여 “본 발명의 화합물”은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하되, 화합물 A 및 화합물 B 1이 제외되지 않는다는 것을 예외로 한다. 따라서, 이 섹션에서 “본 발명의 화합물”은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 따른 화합물, 화합물 A 및 화합물 B 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0984] 그러나, 이 섹션에서의 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있되, 단, 화합물 A 및 화합물 B는 제외된다는 것이 이해되어야 한다. 이 섹션에서의 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화합물 A 및 화합물 B로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0985] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0986] 본 발명의 추가의 양태는 Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0987] 대상체에서 Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0988] Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.

[0989] 본 출원의 하기 섹션에서는, 특정 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해 언급한다. 특정 사용을 위한 화합물에 대한 본 명세서에서의 임의의 언급은 또한, (i) 그러한 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도; 및 (ii) 대상체에서 질병 또는 장애의 치료를 위한 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법에 대한 언급이고자 함이 이해되어야 한다.

[0990] 특정 구현예에서, Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애는 신경퇴행성 질병, 신경발달성 장애, 간질,

내분비 장애, 뇌 혈관경련, 및 통증으로부터 선택된다.

[0991] 특정 구현예에서, 신경퇴행성 질병, 신경발달성 장애, 간질, 내분비 장애, 뇌 혈관경련, 및 통증으로부터 선택되는 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0992] 신경퇴행성 질병

[0993] 일부 구현예에서, 질병 또는 의학적 장애는 신경퇴행성 질병이다. 예를 들어, 질병 또는 의학적 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근긴장이상증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 다발성 경화증, 및 연령-관련 신경퇴행으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0994] 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병을 갖는 대상체에서 신경보호 효과를 제공할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병(예를 들어, 파킨슨병)의 신경보호 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병과 관련된 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병과 관련된 신경퇴행을 예방하거나 감소시키는 데 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0995] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병(예를 들어, 파킨슨병)을 갖는 대상체에서 도파민성 뉴런의 퇴행을 예방하거나 억제하는 데 사용하기 위한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 파킨슨병을 갖는 대상체에서 도파민성 흑색질(SN) 뉴런의 퇴행의 예방 또는 억제에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0996] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질병의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 화합물은 하기로부터 선택되는 파킨슨병의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다: 진전, 운동완만증, 근긴장이상증, 경직, 균형, 협응, 인지 장애, 및 구어 장애.

[0997] 신경발달성 장애

[0998] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 신경발달성 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 신경발달성 장애는 *CACNA1E* 기능 획득 증후군(DEE69), *CDKL5* 결핍(DEE2), 취약성 X 증후군, 다운 증후군, 레트 증후군, 엔젤만(Angelman) 증후군, 자폐증, 운동 장애(예를 들어, 발달성 협응 장애, 상동성 운동 장애 및 틱 장애), 및 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)로부터 선택된다.

[0999] 도입부에 논의된 바와 같이, Cav2.3 채널은 발달성 및 간질성 뇌병증(DEE)과 관련되어 있다. 용어 "DEE"는 (a) 종종 난치성인 조발성(early-onset) 발작, (b) 뇌파 비정상, (c) 발달 지연 또는 퇴행 및 및 (d) 일부 경우에 조기 사망을 특징으로 하는 희귀 신경발달성 장애의 이질적 군을 지칭한다. DEE는 2017 ILAE(International League Against Epilepsy) 간질 분류(Classification of the Epilepsies)에 의해 기저 병인(발달성 뇌병증) 및 혼합형 간질성 활동(간질성 뇌병증) 둘 모두에 기인할 수 있는 발달성 손상과 관련된 간질로 분류된다(문헌 [Scheffer et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia. 2017;58:512-21]).

[1000] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 발달성 및 간질성 뇌병증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단일유전자 발달성 및 간질성 뇌병증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 *CACNA1E* 기능 획득 증후군(DEE69), *CDKL5* 결핍(DEE2), DEE9(*PCDH19* 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기됨), DEE11(*SCN2A* 기능 획득), DEE13(*SCN8A* 기능 획득), 드라베 증후군(DEE6A), 또는 GABAa 수용체의 기능 손실에 의해 야기되거나 그와 관련된 DEE(예를 들어, DEE19, DEE43, DEE45, DEE59, DEE74, DEE78, DEE79 또는 DEE92)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.

[1001] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 드라베 증후군(DEE6A)인 DEE의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 *CACNA1E* 기능 획득 증후군(DEE69) 또는 *CDKL5* 결핍(DEE2)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.

[1002] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 GABAa 수용체의 기능 손실에 의해 야기되거나 그와 관련된 DEE의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 DEE19, DEE43, DEE45, DEE59, DEE74, DEE78, DEE79 및 DEE92로부터 선택되는 DEE의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[1003] 본 명세서에 기재된 DEE의 유전자적 표현형 및 임상 특징이 OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man® 데이터베이스(https://www.omim.org/about)에서 엔트리 #30008에 기재되어 있다.

[1004] 간질

[1005] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 간질의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[1006] 간질은 비유발성 간질성 발작이 우세한 특징인 만성 뇌 질병이다. 간질성 발작은 짧고 거의 감지 불가능한 기간의 격렬한 떨림부터 긴 기간의 것에 이르기까지 다양할 수 있다. 간질 및 이의 관련된 증후군은 발작이 부분성인지 전신성인지에 따라, 그리고 병인이 특발성인지 증후성인지 잠원성(cryptogenic)인지에 따라 분류될 수 있다. 용어 "간질"은 전신성 형태 및 병소성 형태 둘 모두를 포함하며, 이때 전신성 간질은 양쪽 반구체에 영향을 미치는 반면, 병소성 간질은 단일병소성 및 다병소성 장애뿐만 아니라 한쪽 반구체를 침범하는 발작을 포함한다.

[1007] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 특발성 간질, 잠원성 간질 및 증후성 간질로부터 선택되는 간질의 치료에 사용하기 위한 것이다. 특발성 간질은 명백한 원인이 없는 간질이다. 잠원성 간질은 시험연구중에도 불구하도 대상체에서의 간질의 원인이 확인되지 않았을 때를 지칭한다. 징후성 간질은 알려진 원인을 갖는 간질이다. 징후성 간질의 원인은, 예를 들어 뇌 손상, 세균성 또는 바이러스성 감염(예를 들어, 수막염), 뇌졸중 또는 종양을 포함한다.

[1008] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 간질 증후군의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 소아기 결신 간질(childhood absence epilepsy), 양성 롤란드 간질, 두세(Doose) 증후군, 드라베 증후군, 조기 근간대성 뇌병증, 이동성 병소성 발작을 갖는 영유아기 간질, 지본스(Jeavons) 증후군, 근간대 결신을 갖는 간질, 전신성 긴장성-간대성 발작을 갖는 간질, 수면 동안 연속 극서파(spike and wave)를 갖는 간질성 뇌병증, 열병-관련 간질 증후군, 열성 발작 플러스를 갖는 유전자적 간질, 웨스트 증후군, 청소년기(juvenile) 결신 간질, 청소년기 근간대성 간질, 란다우-클레프너(Landau-Kleffner) 증후군, 레녹스-가스토(Lennox-Gastaut) 증후군, 영아기의 근간대성 간질, 오타하라(Ohtahara) 증후군, 파나이오토포울로스(Panayiotopoulos) 증후군, 진행성 근간대성 간질, 반사성 간질, 자기-한정성 가족성 및 비가족성 신생아-영유아기 발작, 가스토 증후군, 수면-관련 과운동 간질, 및 측두엽 간질로부터 선택되는 간질 증후군의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[1009] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 약물-저항성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 약물-저항성 간질("비제어성", "난치성" 또는 "불응성" 간질로도 알려짐)은 항간질 요법에 반응하지 않거나 그에 의한 치료 후에 재발하는 간질을 지칭한다. 따라서, 약물-저항성 간질을 갖는 대상체에서는, 하나 이상의 항간질 요법에 의한 치료에도 불구하고 발작이 지속된다. 예를 들어, 대상체는 하나 이상의 항간질 요법에 반응하지 않거나 그에 의한 치료 후에 재발할 수 있다(예를 들어, 대상체는 적어도 2가지의 항간질 요법에 반응하지 않거나 그들에 의한 치료 후에 재발한다). 특정 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 항간질 약물(AED), 예를 들어 병용 요법과 관련하여 본 명세서에 열거된 AED 중 하나 이상에 반응하지 않거나 그에 의한 치료 후에 재발한다. 약물-저항성 간질은 하나 이상(예를 들어, 적어도 2가지)의 항간질 요법이거나 그에 의한 치료에 저항성이게 된 본 명세서에 기재된 임의의 간질 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 약물-저항성 간질은 약물-저항성 병소성 간질이다.

[1010] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 발작을 예방하거나 치료하는 데 사용하기 위한 것이다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 간질성 발작을 예방하거나 치료하는 데 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 간질성 발작의 발생을 감소시키거나, 간질성 발작의 중증도 및/또는 지속시간을 감소시키거나, 발작 빈도를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 부분성, 전신성, 경련성 및 비경련성 발작의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 긴장성-간대성, 긴장성, 간대성, 근간대성, 결신, 및 무긴장성 발작으로부터 선택되는 발작을 예방하거나 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.

[1011] 내분비 장애

[1012] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 내분비 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 당뇨병(예를 들어, 글루코스-유도 인슐린 방출, 글루코스-매개 글루카곤 억제, 또는 글루코스-매개 소마토스타틴-방출에 의한 치료), 말단비대증,

[1013] 애디슨병, 쿠싱 증후군, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 갑상선 기능항진증, 갑상선 기능저하증(활동이 불충분한 갑상선), 및 프로락틴종으로부터 선택되는 내분비 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[1014] 통증

[1015] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 통증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증(예를 들어, 말초 신경병증성 통증 또는 중추 신경병증성 통증), 또는 침해수용성 통증의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[1016] 뇌 혈관경련

[1017] 뇌 혈관경련 또는 동맥류 지주막하 출혈(뇌의 표면 상에 출혈함)을 앓고 있는 대상체는 종종 초기 외상을 견뎌낸다. 그러나, 종종 수일 내지 2주 이내에 대상체는 뇌에서의 동맥의 혈관경련, 협착(constriction), 또는 수축(tightening)을 겪는다. 뇌 혈관경련은 뇌로의 혈류를 제한하고, 후속으로, 뇌경색을 초래하는 혈액-기아 뇌 조직의 사멸로 이어질 수 있다. 뇌 혈관경련 또는 동맥류 지주막하 출혈 후 Cav2.3의 발현이 증가될 수 있으며, 뇌 혈관경련에 관여할 수 있다(문헌[Wang et al., 상기 참조])). 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 뇌 혈관경련의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 뇌 혈관경련 또는 동맥류 지주막하 출혈을 겪은 대상체에서 뇌 혈관경련의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 뇌 경색의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.

[1018] 선택성

[1019] 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, Cav2.3의 선택적 조절은 비선택적 Cav2.3 길항제와 관련된 부작용을 피하거나 최소화하면서 바람직한 치료적 효과를 갖는 화합물을 제공할 것으로 예상된다.

[1020] 특정 구현예에서, 그러한 선택적 화합물은 본 명세서에 기재된 임의의 질병 또는 의학적 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[1021] **병용 요법**

[1022] 본 발명의 화합물은 치료적 효과를 제공하기 위해 단독으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 추가적인 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.

[1023] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다:

[1024] ● 항간질 약물(AED), 예를 들어 아세타졸아미드, 벤조디아제핀, 카나바디올, 카르바마제핀, 클로바잠, 클로나제팜, 디아제팜, 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에토석시미드, 에토토인, 펠바메이트, 펜플루라민, 포스페니토인, 가바펜틴, 가낙솔론, 후퍼진 A, 라코사미드, 라모트리진, 레베티라세탐, 니트라제팜, 옥스카르바제핀, 페람파넬, 피라세탐, 페노바르비탈, 페니토인, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 루피나미드, 발프로산, 나트륨 발프로에이트, 소티클레스타트, 스티리펜톨, 티아가빈, 토피라메이트, 비가바트린, 또는 조니사미드.

[1025] ● 파킨슨병의 치료를 위한 약물, 예를 들어 도파민 모방체(도파민 대사를 조절/조정하는 물질, 예를 들어 레보도파 또는 카르비도파), 도파민 수용체 효능제(agonist)(예를 들어, 프라미펙솔, 로피니롤, 로티고틴 또는 아포모르핀); 모나미녹시다제 억제제, 예를 들어 MAO B 억제제(예를 들어, 셀레길린, 라사길린 또는 사피나미드); 카테콜 **O-메틸트랜스퍼라제(COMT) 억제제(예를 들어, 엔타카폰, 오피카폰 또는 톨카폰**); 항콜린제(예를 들어, 벤즈트로핀 또는 트리헥시페니딜); 아다만탄; 또는 아데노신 A2A 수용체 길항제(예를 들어, 이스트라데필린).

[1026] 그러한 병용 치료는 치료제의 개별 성분들의 동시적, 순차적 또는 개별적 투여에 의해 달성될 수 있다. 그러한 병용물 제품은 상기에 기재된 치료적 유효 투여량 범위 이내의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여량 범위 이내의 기타 다른 약제학적 활성제를 사용한다.

[1027] 본 명세서에서, 용어 "병용물"이 사용되는 경우, 이것은 동시적, 개별적 또는 순차적 투여를 지칭함이 이해되어야 한다. 본 발명의 일 양태에서, “병용물”은 동시적 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, “병용물”은 개별적 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 양태에서, “병용물”은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차적 또는 개별적인 경우, 제2 성분을 투여할 때의 지연은 병용물의 유익한 효과를 손실시킬 그러한 것이어서는 안 된다.

[1028] 병용 치료가 사용되는 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물의 양 및 기타 다른 약제학적 활성제(들)의 양은, 병용될 때, 환자에서 표적화된 장애를 치료하는 데 치료적으로 유효하다. 이와 관련하여, 병용량은, 그들이 병용될 때, 장애의 증상 또는 기타 다른 해로운 효과를 감소시키거나 완전히 경감시키거나; 장애를 치유하거나; 장애를 역전시키거나, 완전히 정지시키거나, 또는 이의 진행을 둔화시키거나; 또는 장애가 점점 더 악화될 위험을 감소시키기에 충분하다면 "치료적 유효량"이다. 통상적으로, 그러한 양은, 예를 들어 본 발명의 화합물에 대해

본 명세서에 기재된 투여량 범위, 및 기타 다른 약제학적으로 활성인 화합물(들)의 승인된 또는 달리 공개된 투여량 범위(들)로 출발함으로써 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[1029] **생물학적 검정**

[1030] 인간 Cav2.3 채널을 통한 세포 내로의 칼슘 이온 유입을 억제하는 데 대한 본 발명의 화합물의 효과가 실시예 섹션에 기재된 인간 Cav2.3 채널 칼슘-유입 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 시험관내에서의 Cav2.3 이온 채널의 기능을 억제하는 데 대한 본 발명의 화합물의 효과가, 예를 들어, 실시예 섹션에 기재된 것과 같은 전세포 패치 클램프 방법을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1031] 생체외(*ex vivo*) 뇌 슬라이스에서의 흑색질 도파민 뉴런에서 전세포 패치 클램프 전기생리학을 사용하여, R형 칼슘 전류를 차단하는 화합물의 효과가 문헌[Siller et al., Elife, 11:e67464 (2022) https://doi.org/10.7554/eLife.67464]에 기재된 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[1032] Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애에 대한 화합물의 효과가 그러한 질병 및 의학적 장애에 적합한 시험관내 및 생체내 모델을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 파킨슨병에 대한 본 발명의 화합물의 효과가 WO2018/228692에 기재된 방법 및 모델을 사용하여 평가될 수 있다. 파킨슨병에 적합한 기타 다른 모델은, 예를 들어 문헌[Galter et al. (Genes Brain Behav. 2010 March 1; 9(2): 173-181)]에 기재된 MitoPark 마우스 모델; 및 문헌[Janezic et al. (Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, September, 201309143 DOI: 10.1073/pnas.1309143110)]에 기재된 *SNCA*-OVX 유전자도입 마우스 모델을 포함한다.

[1033] 발작 또는 간질의 치료를 위한 본 발명의 화합물을 시험하기에 적합한 모델은, 예를 들어 문헌[Löscher (Seizure, 2011, (20), 359-368)]에 기재된 모델 중 하나 이상을 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 문헌[Kehne et al, Neurochemistry Research 42 :1894-1903 (2017)](https://doi.org/10.1007/s11064-017-2275-z)에 기재된 최대 전기충격 자극(Maximal Electroshock Stimulation, MES) 모델에서 시험될 수 있다.

[1034] **합성**

[1035] 하기에 기재된 합성 방법의 설명에서 그리고 출발 물질을 제조하는 데 사용되는 언급된 합성 방법에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험의 지속시간, 및 후처리(workup) 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건이 당업자에 의해 선택될 수 있음이 이해되어야 한다.

[1036] 분자의 다양한 일부분 상에 존재하는 작용성이, 이용되는 시약 및 반응 조건과 양립가능해야 함이 유기 합성 기술분야에서의 당업자에 의해 이해된다.

[1037] 필요한 출발 물질은 유기 화학의 표준 절차에 의해 수득될 수 있다. 그러한 출발 물질의 제조는 하기의 대표적인 공정 변형과 관련하여 그리고 첨부된 실시예에 설명되어 있다. 대안적으로, 필요한 출발 물질은 유기 화학자의 통상적인 기술 내에 있는 예시된 것들과 유사한 절차에 의해 수득 가능하다.

[1038] 하기에 정의된 공정에서 본 발명의 화합물의 합성 동안, 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 특정 치환기의 원치 않는 반응을 방지하기 위해 특정 치환기를 보호하는 데 바람직할 수 있음이 이해될 것이다. 숙련된 화학자는 그러한 보호가 언제 요구되는지, 그리고 어떻게 그러한 보호기가 정위치에 배치되고 나중에 제거될 수 있는지를 이해할 것이다.

[1039] 보호기의 예에 대해서는, 본 주제에 대한 많은 일반적인 교재 중 하나를 참조한다(예를 들어, 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]). 보호기는 대상이 되는 보호기의 제거에 적절하다고 문헌에 기재되거나 숙련된 화학자에게 알려진 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 그러한 방법은 분자 내의 어딘가 다른 곳에 있는 기의 최소한의 교란으로 보호기의 제거를 달성하도록 선택된다.

[1040] 따라서, 반응물질(reactant)이, 예를 들어 아미노, 카르복시 또는 하이드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본 명세서에서 언급된 반응 중 일부에서는 이러한 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[1041] 예로서, 아미노 또는 알킬아미노 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸 또는 트리플루오로아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 *t*-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 변동된다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알

칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨에 의한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 *tert*-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산에 의한 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해, 또는 루이스 산, 예를 들어 $BF_3.OEt_2$에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다. 1차 아미노 기에 적합한 대안적인 보호기는, 예를 들어 프탈로일 기이며, 이는 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민에 의한, 또는 하이드라진에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다.

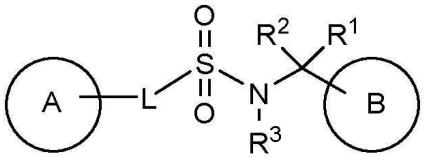
[1042] 하이드록시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 변동될 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨, 또는 암모니아에 의한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해 제거될 수 있다.

[1043] 카르복시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예를 들어 메틸 또는 에틸 기(이는, 예를 들어 염기, 예컨대 수산화나트륨에 의한 가수분해에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 t-부틸 기(이는, 예를 들어 산, 예를 들어 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산에 의한 처리에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 벤질 기(이는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해 제거될 수 있음)이다.

[1044] 수지는 또한 보호기로서 사용될 수 있다.

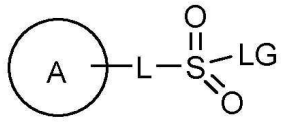
[1045] **일반적인 합성 경로**

[1046] [화학식 I]

[1047] 

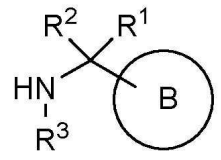
[1048] 화학식 I의 화합물은 일반적으로 화학식 Ia'의 화합물:

[1049] [화학식 Ia']

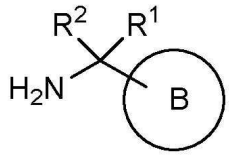
[1050] 

[1051] (상기 식에서, 고리 A 및 고리 L은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 대해 상기에 정의된 바와 같으며, LG는 이탈기임)을 화학식 Ib의 화합물 또는 화학식 Ic의 화합물:

[1052] [화학식 Ib]

[1053] 

[1054] [화학식 Ic]



[1055]

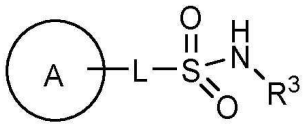
[1056] (상기 식에서, R^1, R^2, R^3, 및 고리 B는 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 대해 상기에 정의된 바와 같되, 단, 필요하다면 임의의 작용기가 보호됨)과 반응시키고;

[1057] 이후에, 선택적으로, 다음 절차 중 하나 이상을 수행함으로써 제조될 수 있다:

[1058] 화학식 I의 화합물을 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계; 임의의 보호기를 제거하는 단계; 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및/또는 이의 입체화학적으로 이성질체인 형태를 제조하는 단계.

[1059] 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 Id의 화합물:

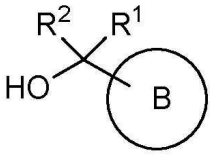
[1060] [화학식 Id]



[1061]

[1062] (상기 식에서, 고리 A, L, 및 R^3은 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 대해 상기에 정의된 바와 같음)을 화학식 (Ie)의 화합물:

[1063] [화학식 Ie]



[1064]

[1065] (상기 식에서, 고리 B, R^1, 및 R^2는 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 대해 상기에 정의된 바와 같되, 단, 필요하다면 임의의 작용기가 보호됨)과 반응시키고;

[1066] 이후에, 선택적으로, 다음 절차 중 하나 이상을 수행함으로써 제조될 수 있다:

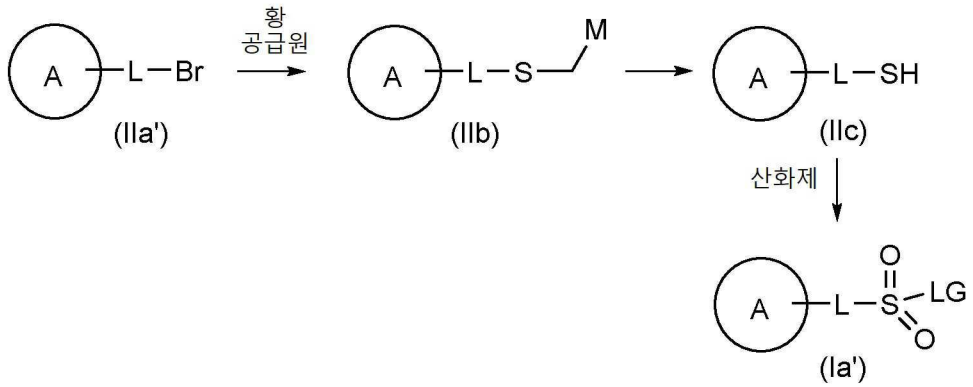
[1067] 화학식 I의 화합물을 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계; 임의의 보호기를 제거하는 단계; 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및/또는 이의 입체화학적으로 이성질체인 형태를 제조하는 단계.

[1068] 화학식 Ia'의 화합물과 화학식 Ib/Ic의 화합물의 반응은 반응-불활성 용매, 예를 들어 DCM, THF, 아세토니트릴 중에서, 그리고 선택적으로, 적어도 하나의 이의 적합한 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 그러한 반응 촉진제의 비제한적인 예에는 DIPEA, TEA, 피리딘, NMM, 2,6-루티딘, DMAP 또는 이의 기능성 유도체가 포함된다.

[1069] 화학식 Ia의 화합물에서, LG는 적절한 이탈기, 예컨대 할로, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 등이다.

[1070] 화학식 Ia'의 화합물과 화학식 Ib의 화합물의 반응은 반응-불활성 용매, 예컨대 DCM, THF, 아세토니트릴, 피리딘 중에서, 그리고 선택적으로, 적합한 염기, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 트리메틸아민, DIPEA, 피리딘의 존재 하에서 수행될 수 있다. 교반은 반응 속도를 향상시킬 수 있다. 반응은 편리하게는 물의 동결 온도(0℃)와 반응 혼합물의 환류 온도의 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[1071] 화학식 Ia'의 화합물은 하기 반응식(일반 반응식 1)에 따라 제조될 수 있다:



[1072]

[1073] 설파이드 화합물(IIb)은 Pd 촉매의 존재 하에서 불활성 분위기에서 황-탄소 결합 형성 반응으로 각각의 브로모 유도체(IIa')들의 반응에 의해 수득될 수 있다. 그러한 반응의 예에는 방향족 브로모, 클로로 또는 요오도 화합물과 황 화합물, 예를 들어 페닐메탄티올, (4-메톡시페닐)메탄티올 및 2-에틸헥실 3-메르캅토프로파노에이트의 반응이 포함된다. 이 반응은, 바람직하게는 실온 내지 150℃의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 1,4-디옥산, 톨루엔, 벤젠, DMF, DME, DMA 용액 중에서 수행될 수 있다. 팔라듐-촉매된 커플링 반응에서, 활성팔라듐 촉매는 Pd(0) 착물인 것으로 여겨지며, 이는 다양한 방법으로 생성될 수 있다. 적합한 Pd(0) 공급원, 예컨대 $Pd(PPh_3)_4$ 또는 $Pd(dba)_2$는 리간드 해리를 거쳐서 활성종을 형성할 수 있다. 포스핀이 무-리간드(ligandless) 팔라듐(0)에 첨가될 수 있다.

[1074] 설파이드 화합물(IIc)은 염기의 존재 하에서 불활성 분위기에서 황-탄소 결합 절단 반응으로 각각의 설파이드 유도체(IIb)들의 반응에 의해 수득될 수 있다. 사용되는 이러한 전환 유형에 적합한 염기는, 예를 들어 NaOEt, NaOMe, K_2CO_3, Na_2CO_3, tBuONa 및 tBuOK를 포함한다. 이러한 전환 유형에 적합한 용매는, 바람직하게는 -78℃ 내지 실온의 온도에서, 예를 들어 EtOH, MeOH, THF, DCE, DCM, MeCN을 포함한다.

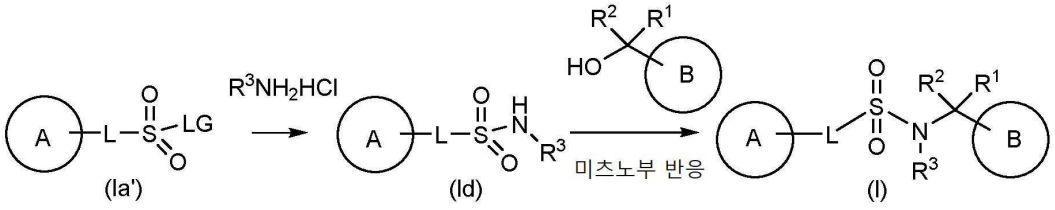
[1075] 설포닐 클로라이드(Ia')는 황-산소 및 황-염소 결합 형성 반응으로 각각의 티올 유도체(IIc)들의 반응에 의해 수득될 수 있다. 그러한 반응의 비제한적인 예에는 하기가 포함된다:

[1076] - 산성수의 존재 하에서 할로겐 또는 염소 공급원, 예컨대 염소 가스, NaOCl, NCS, NBS, 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 옥손, 이소시아누르산 클로라이드 또는 이의 유도체와의 반응;

[1077] - 산소 공급원, 예컨대 질산암모늄, AcOH, HCl 및 HBr의 수용액, 및 최종 산화제로서 그 공정에서 발생된 산소와의 반응.

[1078] 이 반응을, 바람직하게는 -20℃ 내지 실온의 온도에서 적합한 용매, 예컨대 DCM, 테트라하이드로푸란, 아세트산, 디에틸 에테르, 톨루엔 중에서 수행될 수 있다.

[1079] 화학식 Id의 화합물(여기서, 고리 A, R^3, L의 의미는 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나에 대해 상기에 정의된 바와 같으며, LG는 이탈기임)은 화학식 II로부터 단일 단계 절차를 통해 제조될 수 있으며, 하기 반응식(일반 반응식 2)에 언급된 바와 같은 미츠노부 반응을 사용하여 화학식 I의 표제 화합물로 전환될 수 있다:



[1080]

[1081] 열적 조건 하에서, 바람직하게는 0℃ 내지 실온의 온도에서 염기의 존재 또는 부재 하에서의 화학식 Ia'의 화합물과 아민 또는 이의 염의 반응. 이 반응은 반응-불활성 용매 중에서, 그리고 선택적으로, 적어도 하나의 이의 적합한 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 그러한 반응 촉진제의 비제한적인 예에는 DIPEA, TEA, 피리딘,

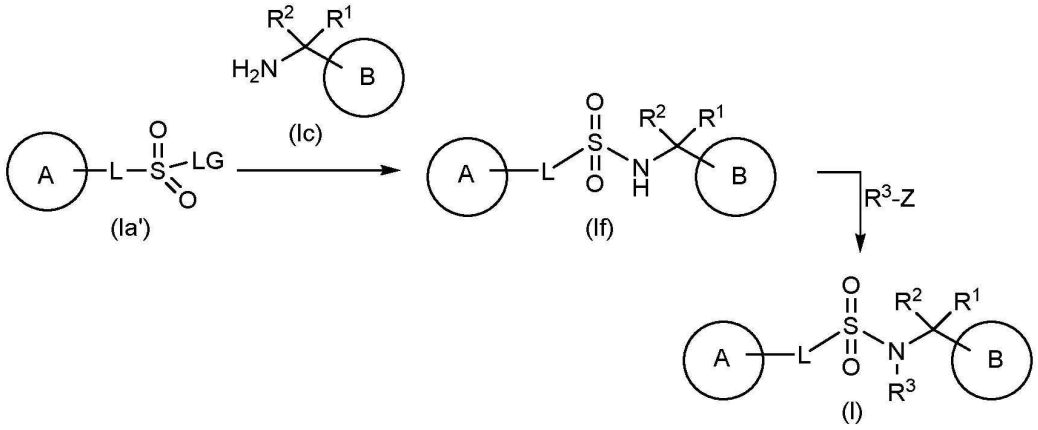
NMM, 2,6-루티딘, DMAP 또는 이의 기능성 유도체가 포함된다.

[1082] 화학식 Ia'의 화합물에서의 LG는 적절한 이탈기, 예컨대 할로, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 등이다.

[1083] 화학식 Id의 화합물과 화학식 Ie의 유형의 치환된 벤질 알코올 시약의 반응:

[1084] 일반적으로 사용되는 이러한 전환 유형의 포스핀 공급원은 트리페닐포스핀, 트리사이클로헥실포스핀, 트리부틸포스핀, tri헥실포스핀 또는 이의 기능성 유도체이다. 일반적으로 사용되는 이러한 반응 유형의 아조 화합물 공급원은 DEAD, DIAD, DTAB, ADDP 또는 이의 기능성 유도체이다. 이러한 전환은 바람직하게는 반응-불활성 용매, 예컨대 디옥산, THF, 디에틸 에테르 중에서 수행될 수 있다.

[1085] 화학식 If의 화합물은 일반적으로, 상기에 기재된 프로토콜을 사용하여 화학식 Ia'의 화합물과 화학식 Ic의 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 If로부터 출발하여 하기 반응식(일반 반응식 3)에서 하기에 언급된 바와 같이 N-알킬화를 사용하여 단일 단계 절차로부터 화학식 I에 따른 화합물이 제조될 수 있다:



[1086]

[1087] (상기 식에서, 알킬화 화합물(R^3-Z)에서의 Z는 적절한 이탈기, 예컨대 할로, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 등임).

[1088] 열적 조건 하에서의, 바람직하게는 50℃ 내지 120℃의 온도에서의 화학식 If의 화합물과 알킬화 시약, 바람직하게는 무기 염기의 반응. 화학식 If의 화합물의 반응은 적어도 하나의 반응-불활성 용매 중에서, 그리고 선택적으로, 적어도 하나의 이의 적합한 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 그러한 반응 촉진제의 비제한적인 예에는 K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaH 또는 이의 기능성 유도체가 포함되며; 반응-불활성 용매, 예컨대 DMF, DMSO, 아세토니트릴 중에서 수행될 수 있다.

[1089] 본 명세서에 기재된 특정 중간체, 예를 들어 중간체 (if) 및 이의 염은 본 발명의 추가의 양태를 형성한다. 화학식 If의 중간체에서, 고리 A, 고리 B, R^1, R^2 및 L은 상기 넘버링된 단락 1 내지 223에서의 임의의 값을 포함하여 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 특정 구현예에서, 화학식 If의 중간체는 본 명세서의 임의의 실시예에 기재된 바와 같은 화학식 If의 화합물 또는 이의 염이다.

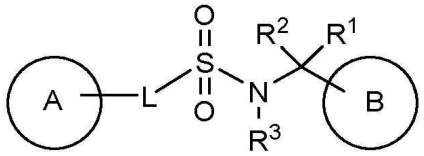
[1090] 화학식 If의 화합물 중 일부는 Cav2.3 길항제로서의 활성을 갖는다. 따라서, 또 다른 구현예에서, R^3이 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되는 화학식 I 내지 화학식 XXXVIc 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 적합하게는 이 구현예에서, R^3은 H이다. 이들 구현예에서, 고리 A, 고리 B, R^1, R^2 및 L은 상기 넘버링된 단락 1 내지 223에서의 임의의 값을 포함하여 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 따라서, 화합물은 상기 화학식 If의 화합물, 예를 들어 본 명세서에서의 임의의 실시예의 제조에 사용되는 사용되는 화학식 If의 화합물 중 하나일 수 있다.

[1091] **추가의 구현예**

[1092] 본 발명은 하기 구현예에 의해 추가로 예시된다.

[1093] P1. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[1094] [화학식 I]



[1095]

[1096] (상기 식에서,

[1097] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬-C_{1-6} 알킬-로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환되고;

[1098] R^2는 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되거나;

[1099] R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

[1100] R^3은 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[1101] L은 결합 및 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

[1102] 고리 A는 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 및 C_{6-10} 아릴로부터 선택되고; 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되고;

[1103] 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[1104] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[1105] R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 Q^1로부터 선택되고,

[1106] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 1개 이상의 R^8로 선택적으로 치환되고;

[1107] 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{7A}$, $-S(O)_xR^{7A}$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $C(O)R^{7A}$, $-OC(O)R^{7A}$, $-C(O)OR^{7A}$, $-NR^{7A}C(O)R^{7B}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$ 및 Q^2로부터 선택되고;

[1108] 각각의 Q^1 및 Q^2는 독립적으로 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴로부터 선택되고,

[1109] 여기서 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클릴, 페닐 및 5원 또는 6원 헤테로아릴은 1개 이상의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[1110] 각각의 R^9는 독립적으로 할로, =O, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $-OR^{9A}$, $-S(O)_2R^{9A}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-C(O)R^{9A}$, $-OC(O)R^{9A}$, $-C(O)OR^{9A}$, $-NR^{9B}C(O)R^{9A}$, $-C(O)NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9B}C(O)OR^{9A}$, $-OC(O)NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ 및 $-SO_2NR^{9A}R^{9B}$로부터 선택되고,

[1111] 여기서 상기 C_{1-4} 알킬은 할로, -CN, $-OR^{9C}$, $-NR^{9C}R^{9D}$ 및 $-SO_2R^{9C}$로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[1112] 고리 B는 페닐 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 고리 B는 1개 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환되고;

[1113] 각각의 R^{10}은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, $-C(O)R^{10A}$, $-OC(O)R^{10A}$, $-C(O)OR^{10A}$, $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$, $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$, $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$, $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$, 및 $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되고,

[1114] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환되고;

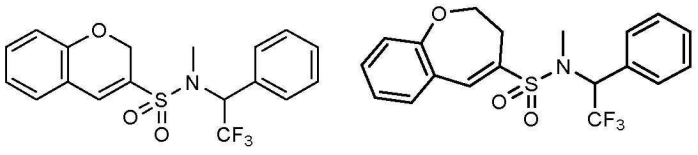
[1115] 각각의 R^{11}은 독립적으로 할로, -CN, $-OR^{11A}$, $-NR^{11A}R^{11B}$ 및 $-SO_2R^{11A}$로부터 선택되고;

[1116] R^{7A}, R^{7B}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A} 및 R^{11B}는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고;

[1117] 여기서 치환체 내의 임의의 $-NR^5R^6$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^{9A}R^{9B}$, $-NR^{9C}R^{9D}$, $-NR^{10A}R^{10B}$, 및 $-NR^{11A}R^{11B}$는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성할 수 있으며, 상기 4원 내지 6원 헤테로사이클릴은 할로, =O, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[1118] 각각의 x는 독립적으로 0, 1, 또는 2이되;

[1119] 단, 화합물 A 및 화합물 B는 제외됨:

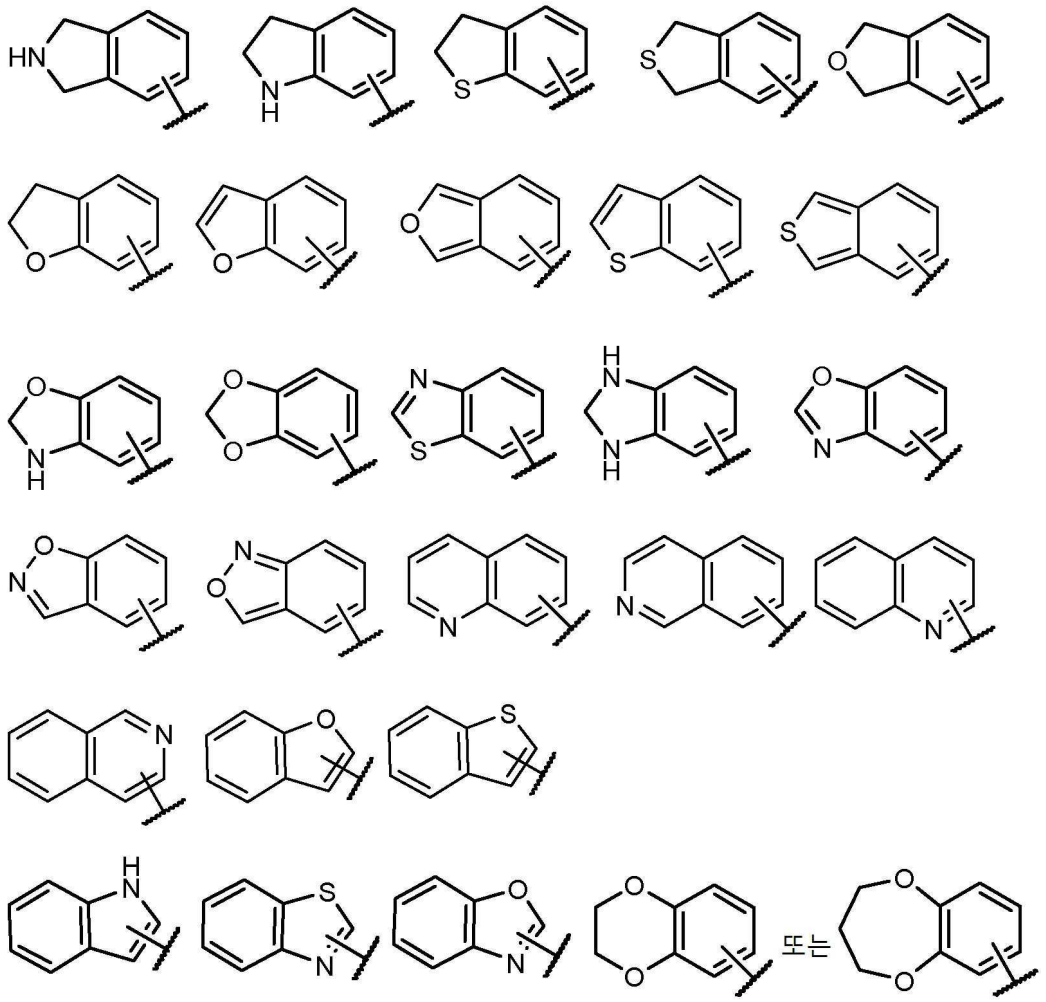
[1120] 

A

B

-).

[1121] P2. 구현예 1에 있어서, 고리 A는 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 하기 구조의 화합물:

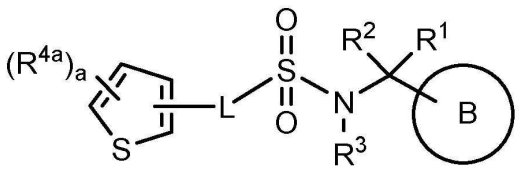
[1122]  로부터 선택되고;

[1123] 여기서, 고리 A는 1개 이상의 R^4로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[1124] P3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 각각의 R^4는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되는, 화합물.

[1125] P4. 구현예 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[1126] [화학식 III]

[1127] 

[1128] (상기 식에서,

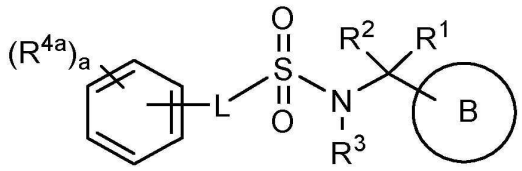
[1129] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[1130] 여기서, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[1131] a는 0 내지 3의 정수임).

[1132] P5. 구현예 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[1133] [화학식 VII]



[1134]

[1135] (상기 식에서,

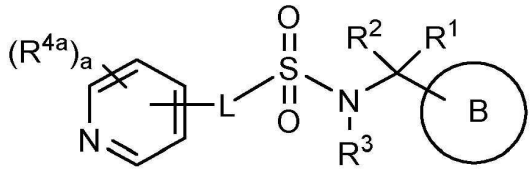
[1136] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[1137] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[1138] a는 0 내지 5의 정수임).

[1139] P6. 구현예 1에 있어서, 상기 화합물은 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물:

[1140] [화학식 XI]



[1141]

[1142] (상기 식에서,

[1143] 각각의 R^{4a}는 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, Q^1, $-OR^5$, $-S(O)_xR^5$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)OR^6$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, 및 $-SO_2NR^5R^6$으로부터 선택되고,

[1144] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, 2원 내지 8원 헤테로알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 1개 이상의 R^7로 선택적으로 치환되고;

[1145] a는 0 내지 4의 정수임).

[1146] P7. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 하나에 있어서, L은 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되는, 화합물.

[1147] P8. 구현예 1 내지 구현예 6 중 어느 하나에 있어서, L은 결합인, 화합물.

[1148] P9. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 하나에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 R^1은 적어도 1개의 플루오린으로 치환되는, 화합물.

[1149] P10. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 하나에 있어서, R^1은 CH_2F, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택되는, 화합물.

[1150] P11. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 하나에 있어서, R^1은 $-CF_3$인, 화합물.

[1151] P12. 구현예 1 내지 구현예 8 중 어느 하나에 있어서, R^1과 R^2는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 적어도 1개의 플루오린으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

[1152] P13. 구현예 1 내지 구현예 12 중 어느 하나에 있어서, R^2는 H 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

[1153] P14. 구현예 1 내지 구현예 12 중 어느 하나에 있어서, R^2는 H인, 화합물.

[1154] P15. 구현예 1 내지 구현예 14 중 어느 하나에 있어서, R^3은 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고; 상기 알킬은 선택적으로 1개 이상의 할로 기로 치환되는, 화합물.

[1155] P16. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 푸라닐, 티에닐 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 페닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택되고; 여기서 고리 B는 선택적으로 1개 이상의 R^{10}으로 치환되는, 화합물.

[1156] P17. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는 1개 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물.

[1157] P18. 구현예 1 내지 구현예 17 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 할로, -CN, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-OR^{10A}$, $-S(O)_xR^{10A}$, 및 $-NR^{10A}R^{10B}$로부터 선택되는, 화합물.

[1158] P19. 구현예 1 내지 구현예 17 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 할로 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1159] P20. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 하나에 있어서, 고리 B는, 예를 들어 할로 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 1개 또는 2개의 R^{10}으로 치환된 페닐이며, 여기서 고리 B는 4-플루오로페닐인, 화합물.

[1160] P21. 본 명세서에서의 화합물 목록 1로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1161] P22. 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[1162] P23. 약제로서 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1163] P24. Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1164] P25. Cav2.3에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질병 또는 의학적 질환을 치료하는 방법으로서,

[1165] 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1166] P26. 신경퇴행성 질병, 신경발달성 장애, 간질, 내분비 장애, 뇌 혈관경련, 및 통증으로부터 선택되는 질병 또는 의학적 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1167] P27. 신경퇴행성 질병의 신경보호 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외

로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1168] P28. 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1169] P29. 파킨슨병을 갖는 대상체에서 도파민성 뉴런의 퇴행을 예방 또는 억제하는 데 사용하기 위한, 화합물 A 및 화합물 B가 제외되지 않는다는 것을 예외로 한, 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[1170] **실시예**

[1171] **약어:**

[1172] Ac - 아세틸

[1173] BINAP - 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸

[1174] Bn - 벤질

[1175] Boc - tert-부톡시카르보닐

[1176] CBz - 벤질옥시카르보닐

[1177] CPME - 사이클로펜틸 메틸 에테르

[1178] dba - 디벤질리덴아세톤

[1179] DCM - 디클로로메탄

[1180] DIEA - N,N-디이소프로필에틸아민

[1181] DIPA - 디이소프로필아민

[1182] DMAc - 디메틸아세트아미드

[1183] DMF - N,N-디메틸포름아미드

[1184] DMSO - 디메틸설폭사이드

[1185] EDCI - 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 염

[1186] ee - 거울상 이성질체 과잉률

[1187] eq. - 당량

[1188] 고세즈(Ghosez) 시약 - 1-클로로-N,N-2-트리메틸-1-프로페닐아민

[1189] HATU - 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[1190] HOAt - 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸

[1191] HPLC - 고성능 액체 크로마토그래피

[1192] IPA - 이소프로판올

[1193] KHMDS - 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드

[1194] LC-MS - 액체 크로마토그래프-질량 분석계

[1195] LDA - 리튬 디이소프로필아미드

[1196] mCPBA - 3-클로로퍼벤조산

[1197] MeCN - 아세토니트릴

[1198] MS - 질량 분석법

[1199] Ms - 메실

[1200] MTBE - 메틸 tert-부틸 에테르

[1201] MW - 마이크로파

[1202] NBS - N-브로모석신이미드

[1203] NMM - N-메틸모르폴린

[1204] NMP - N-메틸-2-피롤리돈

[1205] NMR - 핵자기 공명

[1206] o/n - 밤새

[1207] Pd/C - 탄소 상의 팔라듐

[1208] Piv - 피발로일

[1209] Prep - 분취용

[1210] pTSA - p-톨루엔 설폰산

[1211] Py - 피리딘

[1212] rt - 체류 시간

[1213] RT - 실온

[1214] RM - 반응물

[1215] SFC - 초임계 유체 크로마토그래피

[1216] SEM - 트리메틸실릴에톡시메틸

[1217] SPE - 고상 추출

[1218] Su - 석신이미드

[1219] TBAB - 테트라부틸암모늄 브로마이드

[1220] TBAF - 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[1221] TEA - 트리에틸아민

[1222] TFA - 트리플루오로아세트산

[1223] TFAA - 트리플루오로아세트산 무수물

[1224] THF - 테트라하이드로푸란

[1225] TLC - 박층 크로마토그래피

[1226] **시약 및 조건**

[1227] 합성이 제공되지 않는다면, 시약 및 출발 물질을 상업적 공급원으로부터 입수하였다. 모든 반응은 달리 언급되지 않는다면, 질소 또는 아르곤 중 어느 하나의 불활성 분위기 하에서 수행되었다.

[1228] **화합물명**

[1229] 새로운 화합물은 CambridgeSoft의 ChemDraw Ultra 14.0을 사용하여 명명하였다. 기타 다른 화합물, 특히 시판 시약은 ChemDraw Ultra 14.0에 의해 생성된 명칭을 사용하거나, 온라인 데이터베이스 및 카탈로그에서 일반적으로 확인되는 명칭을 사용한다.

[1230] **분석 방법**

[1231] TCGLS LCMS 방법

[1232] 방법 1(K84-3분)

[1233] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하

여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 분할하여 MS 분석계에 유입되게 하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.800 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 10% B로부터 출발하여, 0.25분만에 10%에서 50% B까지, 그리고 1.00분만에 50%에서 98% B까지, 0.25분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.35분만에 10% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.40분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1234] 방법 2(K84/K92-5분)

[1235] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.800 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.75분만에 5%에서 25% B까지, 그리고 1.50분만에 25%에서 95% B까지, 1.00분 동안 95% B, 그리고 0.50분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.60분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1236] 방법 3(K70/71/55/63 3분)

[1237] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters ZQ SQD)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 1000회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.1 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 2% B로부터 출발하여, 0.25분만에 2%에서 10% B까지, 그리고 1.00분만에 10%에서 98% B까지, 0.50분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.40분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1238] 방법 4(K03/04/05/06/07/08/72/78 5분)

[1239] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 이중 채널 UV 검출기, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Shimadzu HPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 800회 스캐닝함으로써 획득하였다. 이온 분무 전압은 양이온 이온화 모드에서 5500 V이고 음이온 이온화 모드에서 4500 V였으며, 공급원 온도를 300℃로 유지하고, 디클러스터링 전위(Declusturing Potential)를 화합물에 따라 8 내지 50 V로 유지하였다. Analyst 1.6.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: ACN], 이들을 사용하여 1.50분만에 10% B에서 30% B까지, 그리고 1.50분만에 30%에서 90% B까지, 1.00분 동안 90% B, 그리고 1.00분만에 10% B까지의 구배 조건을 전개하고, 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다. 전개 전 평형 시간 = 0.50분(총 전개 시간 = 5.10분). (샘플 농도에 따라) 1 μl 내지 3 μl의 주입

부피를 사용하였다.

[1240] 방법 5(K03/04/05/06/07/08/72/78 5분 비극성)

[1241] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 이중 채널 UV 검출기, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Shimadzu HPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 800회 스캐닝함으로써 획득하였다. 이온 분무 전압은 양이온 이온화 모드에서 5500 V이고 음이온 이온화 모드에서 4500 V였으며, 공급원 온도를 300℃로 유지하고, 디클러스터링 전위를 화합물에 따라 8 내지 50 V로 유지하였다. Analyst 1.6.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: ACN], 이들을 사용하여 1.50분만에 50% B에서 95% B까지, 그리고 2.50분 동안 95% B, 그리고 1.00분만에 50% B까지의 구배 조건을 전개하고, 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다. 전개 전 평형 시간 = 0.50분(총 전개 시간 = 5.10분). (샘플 농도에 따라) 1 μl 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1242] 방법 6 (K03/04/05/06/07/08/72/78 12분)

[1243] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 이중 채널 UV 검출기, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Shimadzu HPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 800회 스캐닝함으로써 획득하였다. 이온 분무 전압은 양이온 이온화 모드에서 5500 V이고 음이온 이온화 모드에서 4500 V였으며, 공급원 온도를 300℃로 유지하고, 디클러스터링 전위를 화합물에 따라 8 내지 50 V로 유지하였다. Analyst 1.6.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: ACN], 이들을 사용하여 1.00분 동안 5% B부터 출발하여, 6.00분만에 5% B에서 50% B까지, 그리고 3.00분만에 50%에서 90% B까지, 그리고 1.00분 동안 90% B, 그리고 1.00분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다. 전개 전 평형 시간 = 0.50분(총 전개 시간 = 12.10분). (샘플 농도에 따라) 1 μl 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1244] 방법 7(K70/71/55/63 12분)

[1245] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters ZQ SQD)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 1000회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.1 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 Waters YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 1.00분 동안 5% B로부터 출발하여, 4.00분만에 5%에서 50% B까지, 그리고 3.00분만에 50%에서 90% B까지, 2.00분 동안 90% B, 그리고 이어서 1.50분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.50분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 12.00분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1246] 방법 8(K83 3분)

[1247] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로 Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm) 상에서

수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.25분만에 5%에서 30% B까지, 그리고 1.00분만에 30%에서 98% B까지, 0.25분 동안 98% B, 그리고 0.50분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.25분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1248] 방법 9(K83 5분)

[1249] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로 Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.50분만에 5%에서 15% B까지, 1.25분만에 15%에서 70% B까지, 그리고 1.25분만에 70%에서 98% B까지, 0.50분 동안 98% B, 그리고 0.25분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.60분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1250] 방법 10(K83 12분)

[1251] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 1.00분 동안 2% B로부터 출발하여, 4.00분만에 2%에서 50% B까지, 그리고 3.00분만에 50%에서 98% B까지, 2.00분 동안 98% B, 그리고 2.00분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 12.10분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1252] 방법 11(K84 12분)

[1253] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.800 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 1.00분 동안 5% B로부터 출발하여, 4.00분만에 5%에서 50% B까지, 그리고 3.00분만에 50%에서 90% B까지, 2.00분 동안 90% B, 그리고 이어서 1.50분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.50분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 12.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1254] 방법 12(K79 3분)

[1255] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Agilent 1260 Infinity II UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Agilent SQD)는 전기분무 이

온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 100 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 4.00 kV였으며, 공급원 온도는 350℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 12 L/분이었다. Open Lab CDS를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.1% HCOOH; 이동상 B: ACN 중 0.1% HCOOH], 이들을 사용하여 0.50분 동안 2% B로부터 출발하여, 0.50분만에 2%에서 30% B까지, 그리고 1.00분만에 30%에서 98% B까지, 0.25분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.75분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1256] 방법 13(K83 3분-BEH)

[1257] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 30 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 0.50분 동안 2% B로부터 출발하여, 1.00분만에 2%에서 98% B까지, 1.00분 동안 98% B, 그리고 0.25분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.25분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1258] 방법 14(K83 12분)-OLD

[1259] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.50 ml/분의 유량으로 Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 0.75분 동안 2% B로부터 출발하여, 0.50분만에 2%에서 15% B까지, 1.25분만에 15%에서 70% B까지, 그리고 1.25분만에 70%에서 98% B까지, 0.75분 동안 98% B, 그리고 0.50분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1260] 방법 15(K83 12분)-OLD

[1261] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로 Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 1.00분 동안 2% B로부터 출발하여, 4.00분만에 2%에서 50% B까지, 3.00분만에 50%에서 90% B까지, 그리고 2.00분 동안 90% B, 그리고 2.00분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 12.10분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1262] 방법 16

[1263] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters ZQ)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 Sunfire C18 컬럼(5 μm, 100 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 1.00분 동안 2% B로부터 출발하여, 4.00분만에 2%에서 50% B까지, 그리고 4.00분만에 50%에서 95% B까지, 3.00분 동안 95% B, 그리고 이어서 0.50분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하였다. (총 전개 시간 = 12.50분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1264] 방법 17

[1265] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 이중 채널 UV 검출기, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Shimadzu HPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 800회 스캐닝함으로써 획득하였다. 이온 분무 전압은 양이온 이온화 모드에서 5500 V이고 음이온 이온화 모드에서 4500 V였으며, 공급원 온도를 300℃로 유지하고, 디클러스터링 전위를 화합물에 따라 8 내지 50 V로 유지하였다. Analyst 1.6.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax Ext C18 컬럼(5 μm, 100 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: ACN], 이들을 사용하여 2.00분 동안 50% B로부터 출발하여, 6.00분만에 50% B에서 95% B까지, 그리고 3.00분 동안 95% B, 그리고 3.00분만에 50% B까지의 구배 조건을 전개하고, 이들 조건을 4.00분 동안 유지하였다. 전개 전 평형 시간 = 4.00분(총 전개 시간 = 18.00분). (샘플 농도에 따라) 1 μl 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1266] 방법 18(K84 3분)-OLD

[1267] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 2% B로부터 출발하여, 0.25분만에 2%에서 10% B까지, 그리고 1.00분만에 10%에서 98% B까지, 0.50분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.40분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1268] 방법 19(K84 3분)-OLD BEH POLAR

[1269] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.80 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 2% B로부터 출발하여, 0.25분만에 2%에서 10% B까지, 그리고 1.00분만에 10%에서 98% B까지, 0.50분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.40분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고,

컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1270] 방법 20(K43 6분)

[1271] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Agilant HPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 800회 스캐닝함으로써 획득하였다. 이온 분무 전압은 양이온 이온화 모드에서 5500 V이고 음이온 이온화 모드에서 4500 V였으며, 공급원 온도를 300℃로 유지하고, 디클러스터링 전위를 화합물에 따라 8 내지 50 V로 유지하였다. Analyst 1.6.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.20 ml/분의 유량으로Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 10 mm 아세트산암모늄; 이동상 B: ACN], 이들을 사용하여 1.50분만에 10% B에서 30% B까지, 그리고 1.50분만에 30%에서 90% B까지, 1.00분 동안 90% B, 그리고 1.00분만에 10% B까지의 구배 조건을 전개하고, 이들 조건을 1.00분 동안 유지하였다. 전개 전 평형 시간 = 0.50분(총 전개 시간 = 6.00분). (샘플 농도에 따라) 1 μl 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1272] 방법 22(K91 12분)

[1273] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.60 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 1.00분 동안 2% B로부터 출발하여, 4.00분만에 2%에서 50% B까지, 3.00분만에 50%에서 98% B까지, 그리고 2.00분 동안 98% B, 그리고 1.00분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 1.00분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 12.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1274] 방법 23(K91 3분)

[1275] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(40℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.60 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.25분만에 5%에서 30% B까지, 1.00분만에 30%에서 98% B까지, 그리고 0.25분 동안 98% B, 그리고 0.25분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.50분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1276] 방법 24(K91 5분)

[1277] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(40℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질

소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.60 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 5 Mm NH_4OAc; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 5 Mm NH_4OAc], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.50분만에 5%에서 15% B까지, 1.25분만에 15%에서 70% B까지, 1.25분만에 70%에서 98% B까지, 0.50분 동안 98% B, 그리고 0.25분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.60분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1278] 방법 25(K92-3분)

[1279] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.600 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 10% B로부터 출발하여, 0.25분만에 10%에서 50% B까지, 그리고 1.00분만에 50%에서 98% B까지, 0.25분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.35분만에 10% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.40분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1280] 방법 26(TM)

[1281] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 이중 채널 UV 검출기, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Shimadzu HPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 800회 스캐닝함으로써 획득하였다. 이온 분무 전압은 양이온 이온화 모드에서 5500 V이고 음이온 이온화 모드에서 4500 V였으며, 공급원 온도를 300℃로 유지하고, 디클러스터링 전위를 화합물에 따라 8 내지 50 V로 유지하였다. Analyst 1.6.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 Gemini NX C18(5 μm, 100 x 4.6 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.1% NH_3; 이동상 B: ACN], 이들을 사용하여 1.50분 동안 2% B부터 출발하여, 3.50분만에 2% B에서 40% B까지, 그리고 3.00분만에 40%에서 95% B까지, 그리고 6.00분 동안 95% B, 그리고 1.00분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 이들 조건을 4.00분 동안 유지하였다. 전개 전 평형 시간 = 4.00분(총 전개 시간 = 19.00분). (샘플 농도에 따라) 1 μl 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1282] 방법 27(K92-3분-YMC)

[1283] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 2% B로부터 출발하여, 0.25분만에 2%에서 10% B까지, 그리고 1.00분만에 10%에서 98% B까지, 0.50분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.40분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1284] 방법 28(K92-5분-YMC)

[1285] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기

DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters SQ 검출기 2)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 160 내지 1200회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.75분만에 5%에서 25% B까지, 그리고 1.50분만에 25%에서 95% B까지, 1.75분 동안 95% B, 그리고 이어서 0.25분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1286] 방법 29(K70/71/55/63 5분-YMC)

[1287] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters ZQ SQD)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 1000회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.1 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 1.00 ml/분의 유량으로 YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.75분만에 5%에서 25% B까지, 그리고 1.50분만에 25%에서 95% B까지, 1.75분 동안 95% B, 그리고 이어서 0.25분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.10분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1288] 방법 30(K71 5분-BEH)

[1289] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters ZQ SQD)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 1000회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.1 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.50 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.50분 동안 2% B로부터 출발하여, 1.00분만에 2%에서 30% B까지, 그리고 1.50분만에 30%에서 95% B까지, 1.00분 동안 95% B, 그리고 이어서 0.50분만에 2% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.60분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 5.10분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1290] 방법 31(K71 3분-BEH)

[1291] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 바이너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters ZQ SQD)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.40초만에 100 내지 1000회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 3.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 750 L/hr이었다. Mass Lynx 4.1 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.60 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 5% B로부터 출발하여, 0.45분만에 5%에서 50% B까지, 그리고 0.80분만에 50%에서 98% B까지, 0.25분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.35분만에 5% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화

하기 위해 이들 조건을 0.50분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.10분). (샘플 농도에 따라) 0.5 내지 3 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1292] 방법 32(K103-3분)

[1293] HPLC 측정은 탈기제를 갖는 쿼터너리 펌프, 샘플 관리기, 컬럼 오븐(50℃로 설정됨), 다이오드-어레이 검출기 DAD, 및 하기에서 각각의 방법들에서 명시된 바와 같은 컬럼을 포함하는 Waters Acquity H Class UPLC를 사용하여 수행하였다. 컬럼으로부터의 유동을 MS 분석계에 대해 분할하였다. MS 검출기(Waters QDA)는 전기분무 이온화 공급원으로 구성되었다. 질량 스펙트럼은 0.20초만에 100 내지 1000회 스캐닝함으로써 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 양이온 및 음이온 이온화 모드에서 1.50 kV였으며, 공급원 온도는 150℃로 유지하였다. 질소를 탈용매화 가스로서 사용하였으며, 유량은 600 L/hr이었다. Mass Lynx 4.2 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다. 역상 HPLC를 0.600 ml/분의 유량으로 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm) 상에서 수행하였다. 2개의 이동상을 사용하였으며[이동상 A: 물 중 0.05% HCOOH; 이동상 B: ACN:물(90:10) 중 0.05% HCOOH], 이들을 사용하여 0.75분 동안 10% B로부터 출발하여, 0.25분만에 10%에서 50% B까지, 그리고 1.00분만에 50%에서 98% B까지, 0.25분 동안 98% B, 그리고 이어서 0.35분만에 10% B까지의 구배 조건을 전개하고, 컬럼을 재평형화하기 위해 이들 조건을 0.40분 동안 유지하였다(총 전개 시간 = 3.00분). 0.5 μl의 주입 부피를 사용하였다.

[1294] **NMR**

[1295] 모든 NMR 스펙트럼은 Topspin 소프트웨어를 실행하여 Bruker Avance 400 MHz 분광계를 사용하여 획득하였다.

[1296] **GCMS**

[1297] GCMS-METHOD-1:

[1298] GC-MS를 Agilent 6890 및 5973 N MSD 시리즈 기기에서 획득하였다.

[1299] 컬럼: HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm)

[1300] 캐리어 가스: 헬륨

[1301] 입구 온도: 250℃

[1302] 분할비: 5:1

[1303] 캐리어 가스 유량: 1.0 ml/분

[1304] 용매 지연: 3분

[1305] 질량 범위: 50 내지 550 amu

[1306] 주입 부피: 1 ul

[1307] 램프(ramp) 프로파일:

[1308] 오븐 온도를 초기에 100ºC에서 2분 동안 유지하고, 이어서 35ºC의 속도로 310ºC까지 증가시키고, 6분 동안 유지. 총 전개 시간은 14분이다.

[1309] GCMS-METHOD-2:

[1310] GC-MS를 Agilent 7890B 및 5977B MSD 시리즈 기기에서 획득하였다.

[1311] 컬럼: HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm)

[1312] 캐리어 가스: 헬륨

[1313] 입구 온도: 250℃

[1314] 분할비: 20:1

[1315] 캐리어 가스 유량: 1.0 ml/분

[1316] 램프 프로파일:

[1317] 오븐 온도를 초기에 60ºC에서 2분 동안 유지하고, 이어서 20ºC의 속도로 100ºC까지 증가시키고, 2분 동안 유

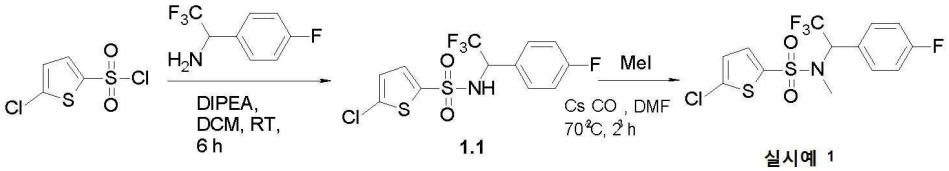
지하고, 40 º C의 속도로 310 º C까지 증가시키고, 4분 동안 유지함. 총 전개 시간은 15.25분이다.

[1318] **SFC**

[1319] WATERS SFC 분석 기기에서 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 분석을 수행하였다. 컬럼: Chiralpak IG 250 × 4.6 mm, 입자 크기: 5 μm. 방법: 이동상: A: 이산화탄소, 이동상 B: 헥산/IPA/메탄올 = 2/1/1(0.3% 이소프로필 아민), 등용매 유량 = 4.0 mL/분; 20%의 B; 파장: 240 nm.

[1320] **실시예 1**

[1321] 5-클로로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드



반응식 1

[1322]

[1323] **설폰아미드 형성을 위한 일반적 방법(방법 A)**:

[1324] DCM(5 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(528.8 mg, 2.3 mmol)의 현탁액에, DIPEA를 첨가하고(1.2 mL, 6.9 mmol), 용액을 0℃에서 냉각시켰다. DCM(0.3 mL) 중 5-클로로티오펜-2-설포닐 클로라이드(500 mg, 2.3 mmol)의 용액을 그것에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(RT)에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질(crude)을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **1.1**을 무색의 끈적끈적한 검(140 mg, 16% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ä 9.68 (d, J=9.96 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.76 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H).

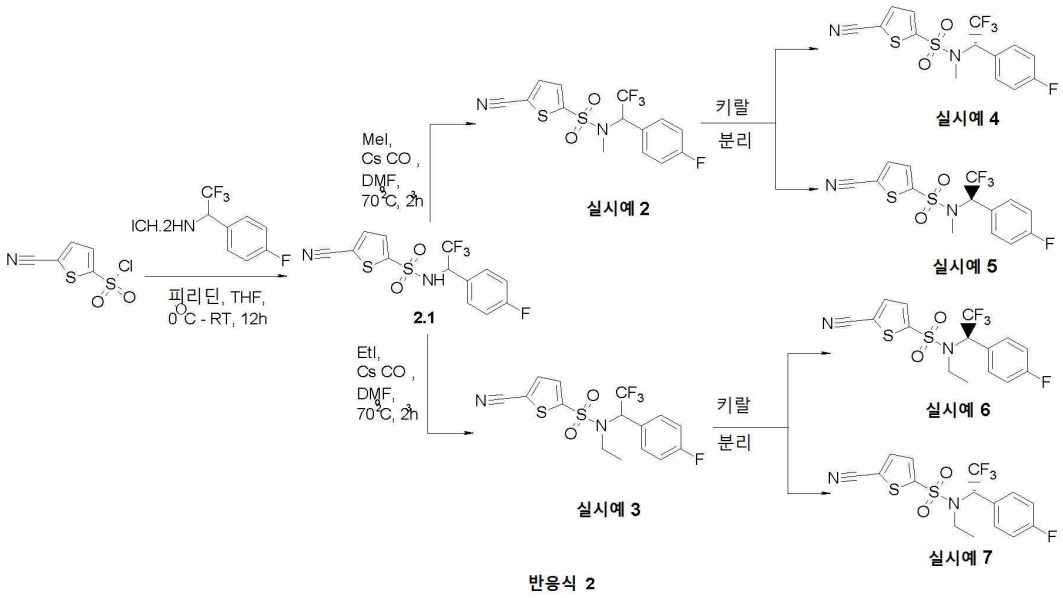
[1325] 5-클로로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 1**):

[1326] **설폰아미드 N-알킬화를 위한 일반적 방법(방법 B)**:

[1327] DMF(2 ml) 중 2차 설폰아미드(0.307 mmol) 및 MeI(3.067 mmol)의 교반된 용액에, K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3를 첨가하고(0.46 mmol), 반응물(RM)을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 물(10 ml) 및 염수(10 ml)로 세척하고, 건조시키고(무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 원하는 화합물을 수득하였다.

[1328] 70℃에서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **1.1**의 메틸화를 수행하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **실시예 1**을 밝은 황색 검(22 mg, 42% 수율, 95.04% 순도)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ä 7.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

[1329] **실시예 2 내지 실시예 7**



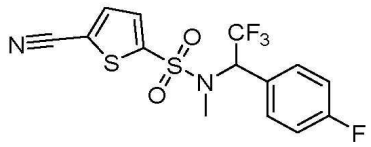
[1330] 반응식 2

[1331] 5-시아노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**2.1**):

[1332] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 및 5-시아노티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 본질적으로 **방법 A**에 기재된 바와 같이 중간체 **2.1**의 합성을 수행하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 40% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체(90 mg, 51% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.10 - 9.94 (m, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.59 - 5.43 (m, 1H).

[1333] **실시예 2**

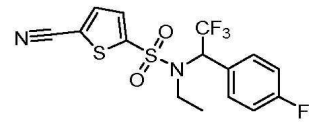
[1334] 5-시아노-*N*-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드:

[1335] 

[1336] 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **2.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(**실시예 2**)을 황색 오일(15 mg, 48% 수율, 99.40% 순도)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.07 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).

[1337] **실시예 3**

[1338] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드

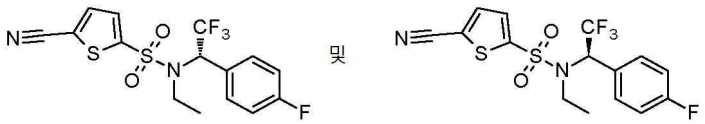
[1339] 

[1340] 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **2.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(**실시예 3**)을 황색 오일(15 mg, 46% 수율, 99.73% 순도)로서 단리하였다. GCMS: *m/z* 실측치:

392.1(CHE 300- 방법-1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1341] **실시예 4 및 실시예 5**

[1342] (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 4**) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 5**):



실시예 4 **실시예 5**

[1343]

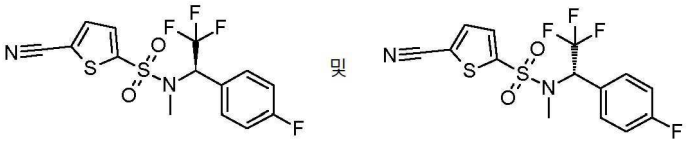
[1344] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 3**)의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법 1: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5 u, 유량 - 18 ml/분, 이동상 - 헥산/EtOH - 95/05, 용해도 - DCM, 파장 - 268 nm, 전개 시간 - 22분.

[1345] (**실시예 4**): 황색 오일(4 mg, 99.41% 순도). GCMS: *m/z* 실측치: 392.0(CHE 300- 방법-3); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1346] (**실시예 5**): 황색 오일(5 mg, 99.15% 순도). GCMS: *m/z* 실측치: 392.0(CHE 300- 방법-3); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.04 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1347] **실시예 6 및 실시예 7**

[1348] (R)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 6**) 및 (S)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 7**)



실시예 6 **실시예 7**

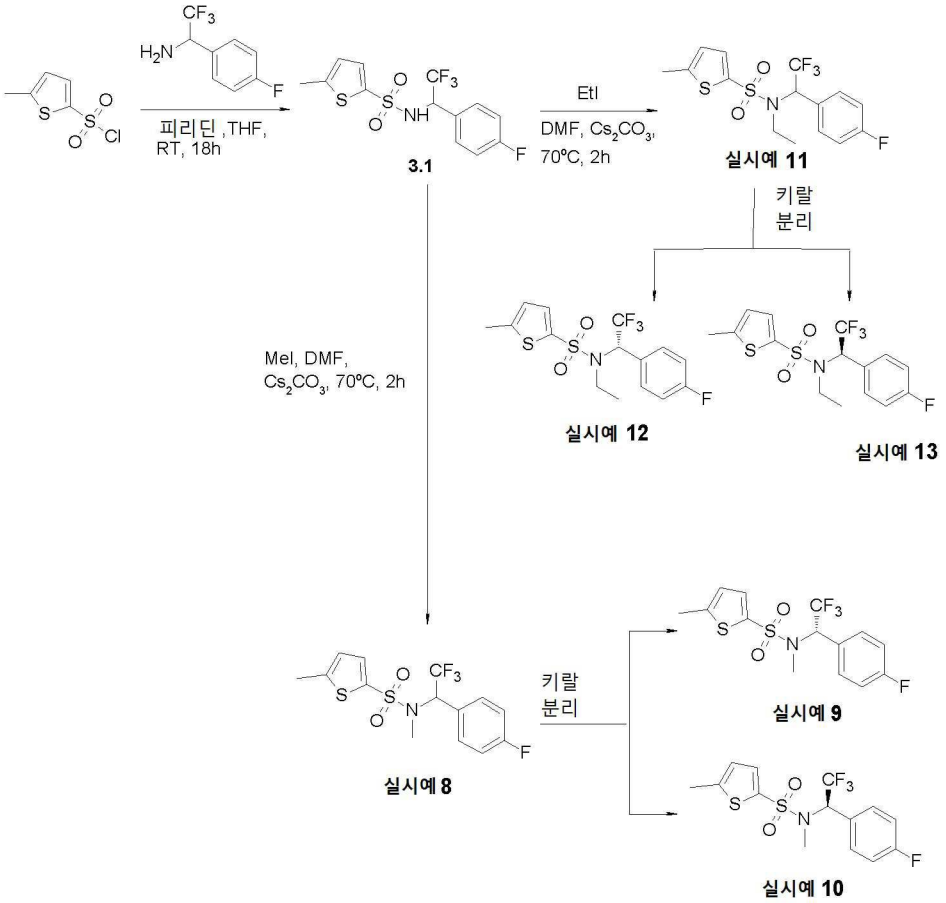
[1349]

[1350] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 2**)의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: CHIRALPAK IG(250 x 21 mm) 5 u, 유량 - 21 ml/분, 이동상 - 헥산/MeOH/MTBE - 96/02/02, 용해도 - DCM, 파장 - 268 nm, 전개 시간 - 25분.

[1351] (**실시예 6**): 황색 오일(4 mg, 99.35% 순도). GCMS: *m/z* 실측치: 377.9(CHE 300- 방법-2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.07 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).

[1352] (**실시예 7**): 황색 오일(4 mg, 98.51% 순도). GCMS: *m/z* 실측치: 378.1(CHE 300- 방법-2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.07 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).

[1353] **실시예 8 내지 실시예 13**



반응식 3

[1354]

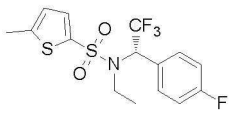
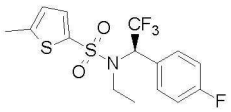
[1355] 5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**3.1**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민을 사용하고, 염기로서 피리딘을 사용하여 **방법 A**에 기재된 절차에 따라 5-메틸티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **3.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 오일(100 mg, 56% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.03 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

[1356] **실시예 8**

[1357] N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드.

[1358] 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **3.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 8**)을 밝은 황색 검(15 mg, 55% 수율, 98.88% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 382.1[M+H]$^+$, rt = 3.85분(방법 1) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.42 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 1.1, 3.8 Hz, 1H), 5.74 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1359] (S)- N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 9**) 및 (R)-N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 10**):

실시예 9 및 실시예 10

[1360]

[1361] N-에틸-5-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralcel OJ-H(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상: 95% 헥산과 5% 에탄올의 혼합물; 이 등용매 혼합물을 264 nm의 파장으로 최대 35분까지 유지함.

[1362] **실시예 9:** 무색의 끈적끈적한 고체(10 mg, 99.26% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 382.1 $[M+H]^+$, rt = 3.73분(방법 1) [Xbridge C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 1.2, 3.7 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1363] **실시예 10:** 무색의 끈적끈적한 고체(10 mg, 98.33%). LCMS: *m/z* 실측치: 382.2 $[M+H]^+$, rt = 3.74분(방법 1) [Xbridge C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.43 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 8.4 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

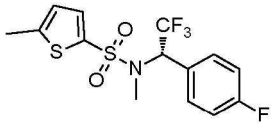
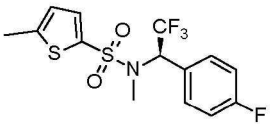
[1364] **실시예 11**

[1365] N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드.

[1366] 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **3.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 11**)을 밝은 황색 검(15 mg, 57% 수율, 96.26% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 368.0 $[M+H]^+$, rt = 3.72분(방법 1) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 5.80 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[1367] **실시예 12 및 실시예 13**

[1368] (S)-N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 12**) 및 (R)-N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 13**)

실시예 12 및 실시예 13

[1369]

[1370] N,5-디메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralcel OJ-H(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상: 95% 헥산과 5% 에탄올의 혼합물; 이 등용매 혼합물을 264 nm의 파장으로 최대 20분까지 유지함.

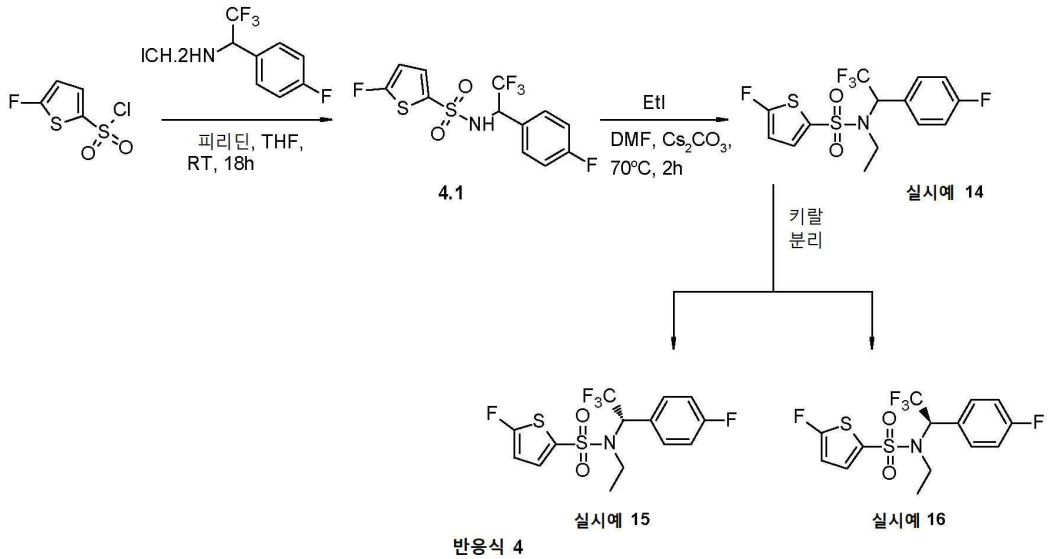
[1371] (**실시예-12**): 무색의 끈적끈적한 고체(10 mg, 99.09% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 367.9 $[M+H]^+$, rt = 3.64분 (방법 1) [Xbridge C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.42 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.2, 8.5 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.79 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[1372] (**실시예-13**): 무색의 끈적끈적한 고체(10 mg, 99.63% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 368.0$[M+H]^+$, rt = 3.74분(방

법 1) [Xbridge C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 5.79 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[1373] **실시예 14 내지 실시예 16**

[1374] N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 14**), (S)-N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 15**) 및 (R)-N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 16**)



반응식 4

[1375]

[1376] 5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**4.1**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 절차에 따라 5-플루오로티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **4.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(300 mg, 42% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

[1377] **실시예 14**

[1378] N-에틸-5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드:



[1379]

[1380] 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **4.1**의 에틸화를 수행하였다. 화합물(**실시예 14**)을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 오일(25 mg, 50% 수율, 93.93% 순도)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 5.95 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1381] 라세미 **실시예 14**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralcel OJ-H(250 x 20 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상: 85% 헥산과 15% 에탄올의 혼합물 중 0.1% 이소프로필 아민; 이 등용매 혼합물을 258 nm의 파장으로 최대 30분까지 유지함.

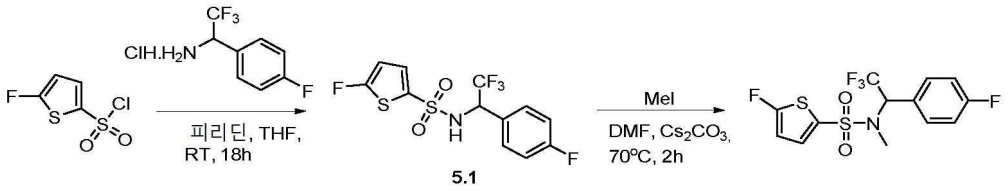
[1382] **실시예 15:** 담황색 액체(20 mg, 98.35% 순도). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H),

7.44 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 5.95 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1383] **실시예 16:** 밝은 황색 오일(20 mg, 97.94% 순도). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 5.95 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1384] **실시예 17**

[1385] 5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드



5.1

반응식 5

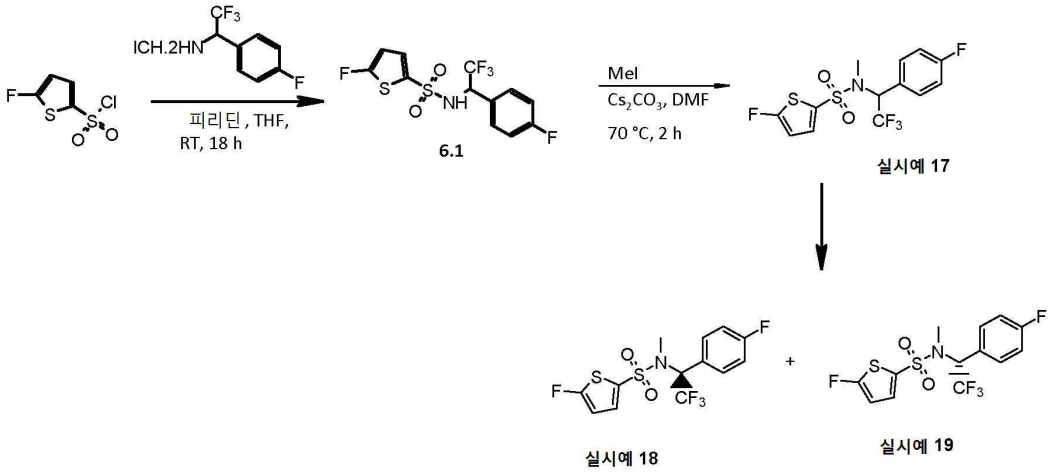
[1386]

[1387] 5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**5.1**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 절차에 따라 5-플루오로티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **5.1**을 합성하였다. THF 용매 중 피리딘을 염기로서 사용하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(300 mg, 42% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.78 - 9.53 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.08 (m, 4H), 5.54 - 5.29 (m, 1H).

[1388] 5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 17**): 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **5.1**의 메틸화를 수행하였다. 화합물(**실시예 17**)을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(20 mg, 43% 수율, 99.40% 순도)로서 단리하였다. LCMS: m/z 실측치: 371.2 $[M+H]^+$, rt = 3.67분 (방법 1) [Xbridge C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

[1389] **실시예 18 및 실시예 19**

[1390] 5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 18**) 및 5-플루오로-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 19**)



반응식 6

[1391]

[1392] 5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**6.1**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 절차에 따라 5-플루오로티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **6.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(300 mg, 42% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

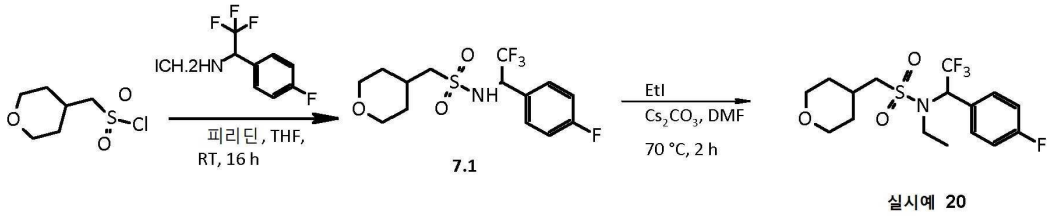
[1393] 라세미 화합물(**실시예 17**)의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralcel OJ-H(250 x 20 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18 mL/분. 이동상: 98% 헥산과 2% 에탄올의 혼합물; 이 등용매 혼합물을 256 nm의 파장으로 최대 25분까지 유지함.

[1394] **실시예 18**: 무색의 끈적끈적한 검(10 mg, 99.35% 순도). GCMS: *m/z* 실측치: 371.1(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

[1395] **실시예 19**: 무색의 끈적끈적한 검(10 mg, 99.35% 순도). GCMS: *m/z* 실측치: 371.1(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

[1396] **실시예 20**

[1397] N-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)메탄설폰아미드



반응식 7

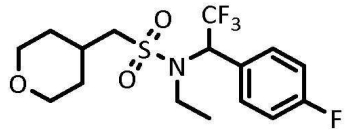
[1398]

[1399] 1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)메탄설폰아미드(**7.1**):

[1400] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민을 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄설포닐 클로라이드로부터 중간체 **7.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그

리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(45 mg, 50% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.50 - 5.17 (m, 1H), 3.91 - 3.49 (m, 2H), 3.23 - 2.67 (m, 4H), 1.86 - 1.55 (m, 2H), 1.36 - 0.97 (m, 3H).

[1401] N-에틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)메탄설폰아미드:

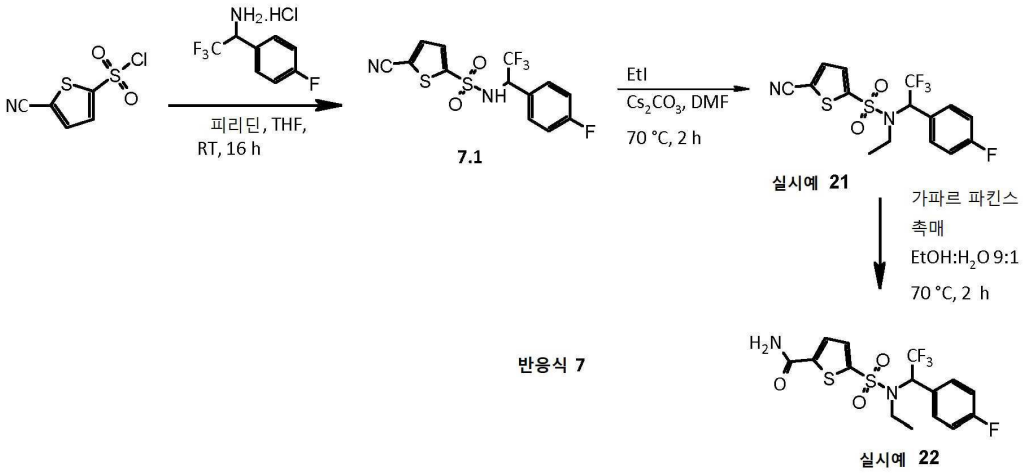


[1402]

[1403] 70℃에서 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **7.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 20**)을 무색 검(19 mg, 45% 수율, 98.81% 순도)으로서 단리하였다. GCMS: m/z 실측치: 383.1 [CHE 300- 방법: HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (dd, J = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.81 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 4H), 2.18 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 3H), 1.42 - 1.27 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1404] **실시예 21 및 실시예 22**

[1405] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 21**) 및 5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(**실시예 22**)



반응식 7

[1406]

[1407] 5-시아노-*N*-(1-(4-플루오로페닐)-2,2-디메틸프로필)티오펜-2-설폰아미드(**7.1**):

[1408] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 및 5-시아노티오펜-2-설포닐 클로라이드를 사용하여 본질적으로 **방법 A**에 기재된 바와 같이 중간체 **7.1**의 합성을 수행하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 40% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체(90 mg, 51% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.10 - 9.94 (m, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.59 - 5.43 (m, 1H).

[1409] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 21**)

[1410] 70℃에서 염기로서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **7.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(**실시예 21**)을 황색 오일(15 mg, 46% 수율, 99.73% 순도)로서 단리하였다. GCMS: m/z 실측치: 392.1(CHE 300- 방법-1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz,

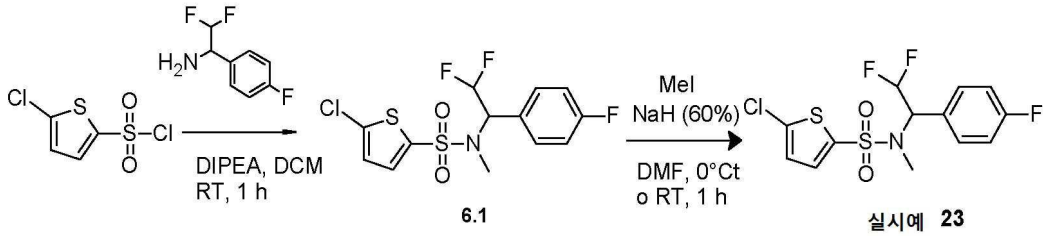
1H), 7.44 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1411] 5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(**실시예 22**)

[1412] 니트릴의 가수분해: **방법 N:** 에탄올:물(9:1)(2 mL) 중 **실시예 21**(55 mg, 0.14 mmol)의 교반된 용액에 가파르 파킨스(Ghaffar Parkins) 촉매(6 mg, 0.014 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 화합물(**실시예 22**)을 백색의 끈적끈적한 고체(39 mg, 68% 수율, 99.10% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 409.11[M-H], rt = 2.70분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(3.5 µm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.97 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1413] **실시예 23**

[1414] 5-클로로-N-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-N-메틸티오펜-2-설폰아미드



반응식 6

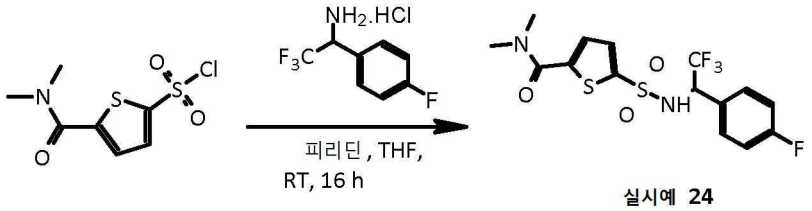
[1415]

[1416] 5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**6.1**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 절차에 따라 5-플루오로티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **6.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(300 mg, 42% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.78 - 9.53 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.08 (m, 4H), 5.54 - 5.29 (m, 1H).

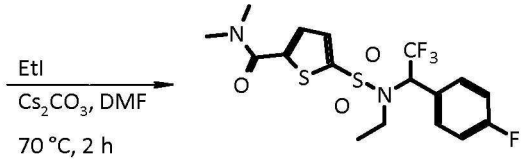
[1417] **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **6.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 23**)을 밝은 갈색 오일(50mg, 48% 수율, 99.51% 순도)로서 단리하였다. GCMS: m/z 실측치: 369.0(CHE 300- 방법); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 6.92 - 6.54 (m, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).

[1418] **실시예 24 및 실시예 25**

[1419] N,N-디메틸-5-(N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(**실시예 24**) 및 5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-N,N-디메틸티오펜-2-카르복스아미드(**실시예 25**)



실시예 24



실시예 25

반응식 8

[1420]

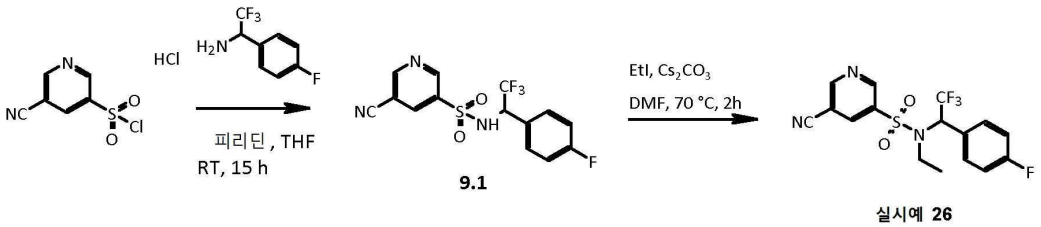
[1421] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-(디메틸카르바모일)티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 원하는 화합물(**실시예 24**)을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체(150 mg, 33% 수율, 95.06% 순도)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 2.98 (s, 6H).

[1422] 5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-N,N-디메틸티오펜-2-카르복스아미드(**실시예 25**):

[1423] 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체(**실시예 24**)의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 25**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(70 mg, 52% 수율, 98.7% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 439.0[M+H]$^+$, rt = 3.48분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.99 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.21 - 2.95 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1424] **실시예 26**

[1425] 5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



실시예 26

반응식 9

[1426]

[1427] 5-시아노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드:

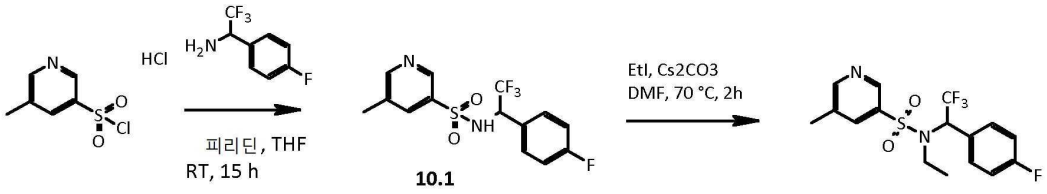
[1428] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **9.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(300 mg, 34% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96 - 9.65 (m, 1H), 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 2.1 Hz, 1H),

7.44 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H).

[1429] 70℃에서 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **9.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 26**)을 무색 검(25 mg, 28% 수율, 97.40% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 388.1[M+H]$^+$, rt = 3.62분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (dd, *J* = 1.9, 9.8 Hz, 2H), 8.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.07 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.32 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1430] **실시예 27**

[1431] N-에틸-6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드



반응식 10 실시예 27

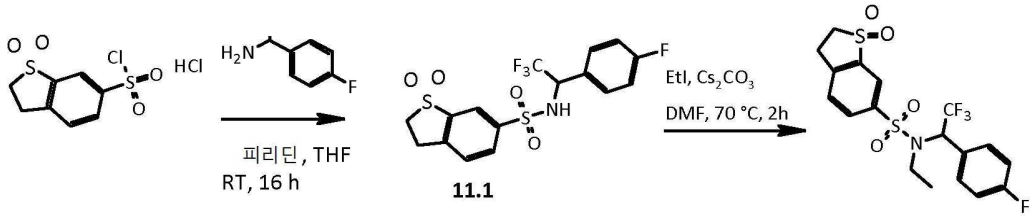
[1432]

[1433] 6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드(**10.1**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 6-메틸피리딘-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **10.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(300 mg, 34% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.3, 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.45 - 5.15 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[1434] **실시예 27**: 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **6.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 27**)을 황백색(off-white) 고체(10 mg, 23% 수율, 99.70% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 377.31[M+H]$^+$, rt 3.20분(방법 2) [Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1435] **실시예 28**

[1436] N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰아미드 1,1-디옥사이드



반응식 11 실시예 28

[1437]

[1438] N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조[b]티오펜-6-설폰아미드 1,1-디옥사이드(**11.1**):

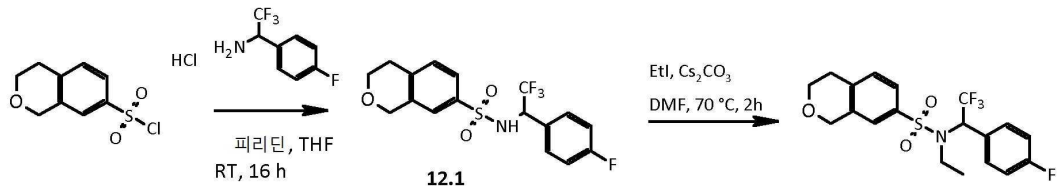
[1439] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은

프로토콜에 따라 2,3-디하이드로벤조[b]티오펜-6-설포닐 클로라이드 1,1-디옥사이드로부터 중간체 **11.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일(40 mg, 50% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.59 - 5.40 (m, 1H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

[1440] 70℃에서 **방법 B**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **11.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 28**)을 황백색 고체(50 mg, 47% 수율, 99.44% 순도)로서 단리하였다. LCMS: m/z 실측치: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.27 - 6.05 (m, 1H), 3.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1441] **실시예 29**

[1442] N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이소크로만-7-설폰아미드



반응식 12 실시예 29

[1443]

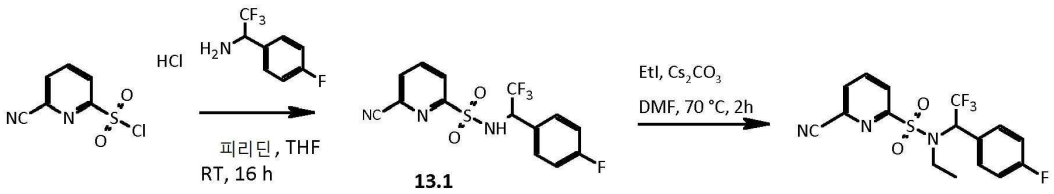
[1444] N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이소크로만-7-설폰아미드(**12.1**):

[1445] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 이소크로만-7-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **12.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(370 mg, 74% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H).

[1446] 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **12.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 29**)을 무색 검(50 mg, 47% 수율, 99.63% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 418.25$[M+H]^+$, rt = 3.27분(방법 2) [Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.84 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.15 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1447] **실시예 30**

[1448] 6-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드



반응식 13 실시예 30

[1449]

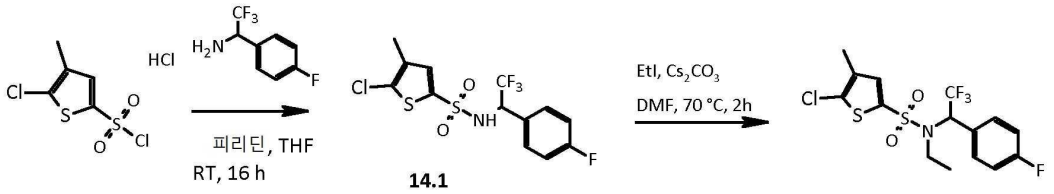
[1450] 6-시아노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드:

[1451] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 6-시아노피리딘-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **13.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(310 mg, 34% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 (q, J = 8.5 Hz, 1H).

[1452] 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **13.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 30**)을 무색 검(25 mg, 58% 수율, 96.19% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: m/z 실측치: 388.2[M+H]$^+$, rt 3.12분 (방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 - 8.26 (m, 3H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 5.94 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1453] **실시예 31**

[1454] 5-클로로-N-에틸-4-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드



반응식 14 실시예 31

[1455]

[1456] 5-클로로-4-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**14.1**):

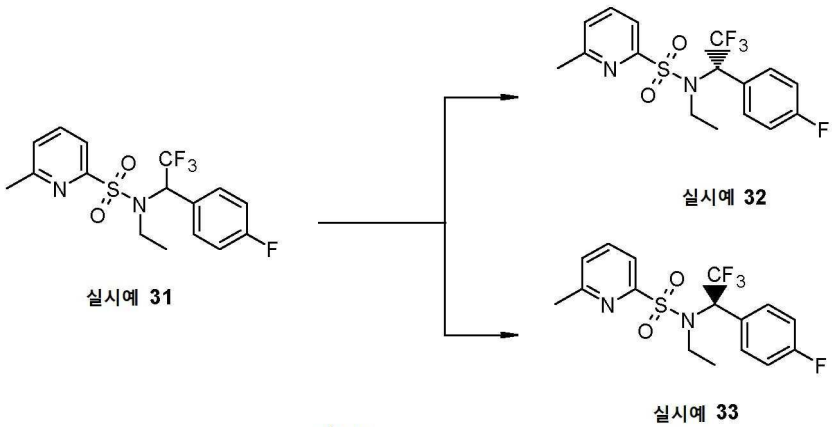
[1457] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-클로로-4-메틸티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **14.1**을 합성하였다. 염기로서 피리딘을, 그리고 용매로서 THF를 사용하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(360 mg, 71% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 5.31 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

[1458] 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **14.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 31**)을 무색 검(50 mg, 47% 수율, 98.18% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: m/z 실측치: 415.9[M+H]$^+$, rt = 4.06 분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.92 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.27 -

3.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1459] **실시예 32 및 실시예 33**

[1460] (S)-N-에틸-6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드(**실시예 32**) 및 (R)-N-에틸-6-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-2-설폰아미드(**실시예 33**)



반응식 15

[1461]

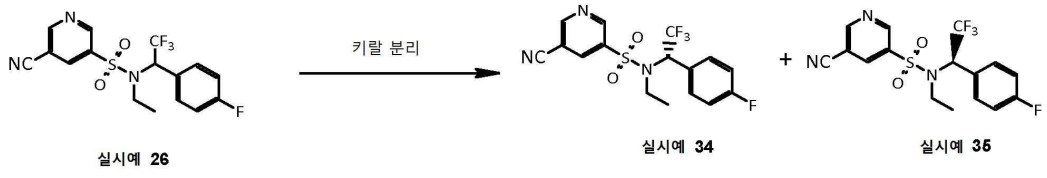
[1462] 라세미 **실시예 30**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralcel OJ-H(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상: 85% 헥산과 15% 에탄올의 혼합물; 이 등용매 혼합물을 268 nm의 파장으로 최대 20분까지 유지함.

[1463] **실시예 32: 10 mg(무색의 끈적끈적한 검, 99.84% 순도).** LCMS: *m/z* 실측치: 377.1[M+H]$^+$, rt = 3.71분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.27 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1464] **실시예 33: 10 mg(밝은 황색의 끈적끈적한 검, 99.27% 순도).** LCMS: *m/z* 실측치: 377.1[M+H]$^+$, rt = 3.73분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.2, 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1465] **실시예 34 및 실시예 35**

[1466] (S)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 34**) 및 (R)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 35**)



반응식 16

[1467]

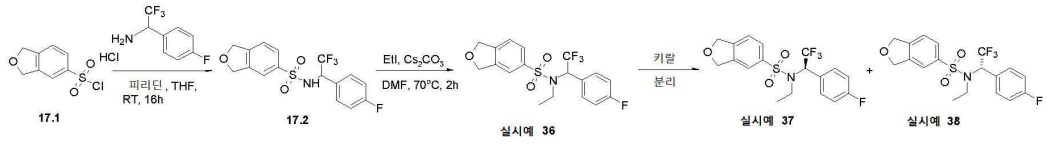
[1468] 라세미 **실시예 26**의 키랄 분리는 반응식 16에 나타낸 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralpak IG(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상: 80% 헥산, 10% 디클로로메탄, 10% 에탄올의 혼합물; 이 등용매 혼합물을 230 nm의 파장으로 최대 18분까지 유지함.

[1469] **실시예 34:** 황색의 끈적끈적한 검(10 mg, 99.88% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 386.1[M+H]$^+$, rt = 3.57분(방법 4)

[Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (dd, J = 1.9, 9.8 Hz, 2H), 8.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.07 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.32 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1470] **실시예 35:** 황색의 끈적끈적한 검(10 mg, 94.36% 순도). LCMS: m/z 실측치: 386.1[M+H]$^+$, rt = 3.60분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (dd, J = 2.1, 9.4 Hz, 2H), 8.89 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.31 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1471] **실시예 36**: N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드



반응식 17

[1472]

[1473] ***N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드(15.2): 방법 0:** THF(1 mL) 중 디하이드로이소벤조푸란-5-설포닐 클로라이드 **17.1**(250.0 mg, 1.14 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(262 mg, 1.14 mmol)의 교반된 용액에 피리딘(0.7 ml, 8.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(100 내지 200 메시 실리카 겔, 용리제: 헥산 중 30% EtOAC)로 정제하여, 무색 오일로서 N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드(**17.2**)(220 mg, 47% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.43 - 5.19 (m, 1H), 4.92 (d, J = 18.2 Hz, 4H)

[1474] ***N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드: 방법 D:** DMF(0.5 mL) 중 화합물 *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드(**17.2**)(220.0 mg 0.58 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3(286 mg, 0.88 mmol) 및 에틸 요오다이드(0.07 mL, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 콤비-플래시(콤비-플래시) 컬럼으로 정제하여, 황백색 고체로서 *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드(80 mg, 33% 수율, 99.59% 순도)를 수득하였다. LCMS: m/z 실측치: 404.2 [M+H]+, rt = 3.54분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 - 4.95 (m, 4H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1475] **실시예 37 및 실시예 38**

[1476] (S)-*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5- 설폰아미드(**실시예 37(EN-1)**) 및 (R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-설폰아미드(**실시예 38(EN-2)**)

[1477] 라세미 **실시예 36**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼: CHIRALCEL OJ-H(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 90% 헥산과 10% 에탄올의 혼합물 중 0.1% 이소프로필아민이었으며, 이 등용매 혼합물을 250 nm의 파장으로 최대 24분까지 전개하도록 유지하였다.

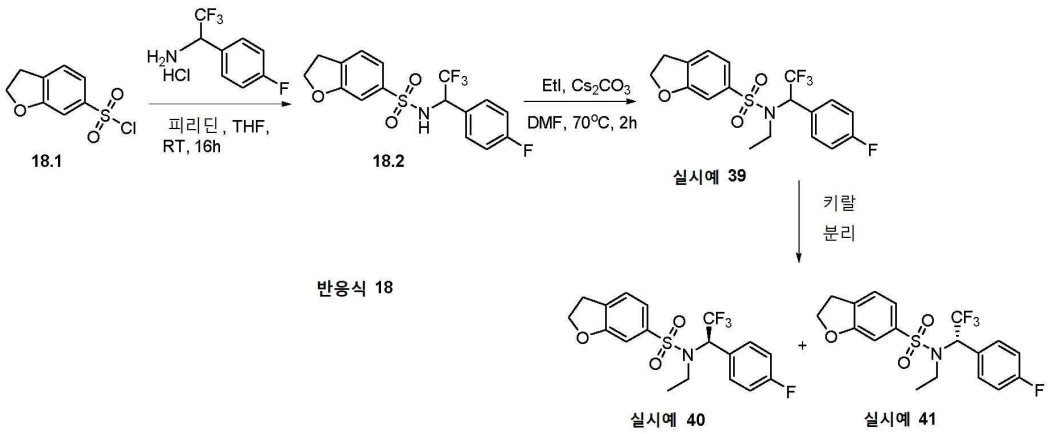
[1478] **실시예 37[EN-1]:** 황백색 고체(96.80% 순도). LCMS: m/z 실측치: 404.2 [M+H]+, rt = 3.62분(방법 4) [Waters

Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.82 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1479] **실시예 38[EN-2]:** 황백색 고체(98.40% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 404.2 [M+H]+, rt = 3.74분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.95 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1480] **실시예 39**

[1481] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐) 에틸)-2, 3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드:



반응식 18

[1482]

[1483] *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드(**18.2**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 2,3-디하이드로벤조푸란-6-설포닐 클로라이드(**18.1**)로부터 중간체 **18.2**를 합성하였다. 조 물질을 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여, 무색 오일로서 *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드(200 mg, 43% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

[1484] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드(**실시예 39**): Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 **18.2**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드(70 mg, 32% 순도, 99.25% 순도)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.2 [M+H]+, rt = 3.52분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1485] **실시예 40 및 실시예 41**

[1486] (R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드 **실시예 40[EN-1]** 및 (S)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-6-설폰아미드 **실시예 41[EN-2]:**

[1487] 라세미 **실시예 39**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼: CHIRALPAK IG(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 95% 헥산과 5% 이소프로필알코올의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼

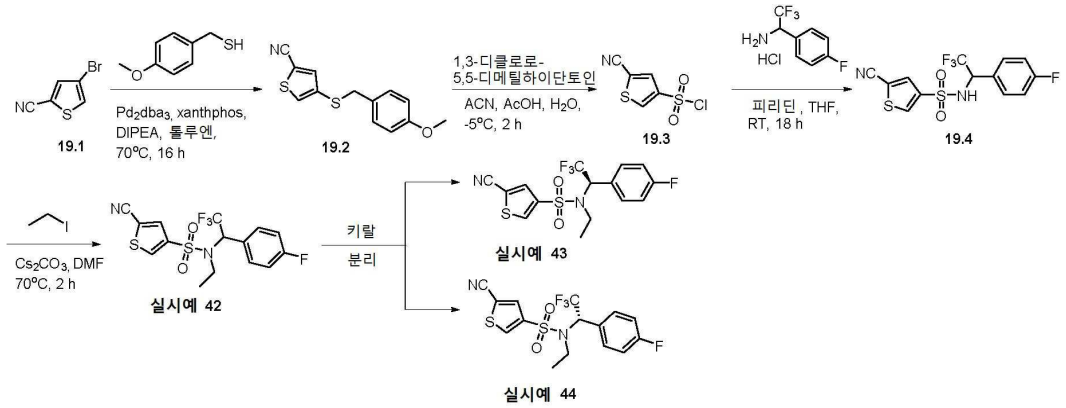
합물을 228 nm의 파장으로 최대 35분까지 전개하도록 유지하였다.

[1488] **실시예 40**: 황백색 고체(99.81% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 404.2 [M+H]+, rt = 3.76분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.79 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1489] **실시예 4**: 황백색의 끈적끈적한 검(99.90% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 404.2 [M+H]+, rt = 3.74분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.35 (m, 4H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 5.95 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.20 (m, 4H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1490] **실시예 42**

[1491] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드:



반응식 19

[1492]

[1493] 4-((4-메톡시벤질)티오)티오펜-2-카르보니트릴(**19.2**): 70℃에서 (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-브로모티오펜-2-카르보니트릴(**19.1**)로부터 중간체 **19.2**를 합성하였다. 0 내지 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼에 의해 조 물질을 정제하여, 황색 오일로서 4-((4-메톡시벤질)티오)티오펜-2-카르보니트릴(600 mg, 86% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[1494] 5-시아노티오펜-3-설포닐 클로라이드(**19.3**). **방법 T**: 중간체 **19.2**(227 mg, 0.906 mmol)를 CH_3CN(5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 물(0.3 mL)과 AcOH(0.1 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 이것을 -5℃에서 냉각시키고, 1,3-디클로로-5,5-디메틸 하이단토인(268 mg, 1.359 mmol)을 그것에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물로 켄칭(quenching)하고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 실온에서 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 조 설포닐 클로라이드(**19.3**)를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1495] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드(**19.4**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**19.3**)로부터 중간체 **19.4**를 합성하였다. 화합물을 30% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 5-시아노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드(100 mg, 38% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.44 - 5.35 (m, 1H).

[1496] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드(**실시예 42**): 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **19.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 10% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여, 화합물 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에

틸)티오펜-3-설폰아미드(**실시예 42**)를 황백색의 끈적끈적한 검(30 mg, 28% 수율, 98.18% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 390.9 [M-H], rt = = 3.70분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.78 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1497] **실시예 43 및 실시예 44**

[1498] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드(**실시예 43**[EN-1]) 및 5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-3-설폰아미드(**실시예 44**[EN-2])

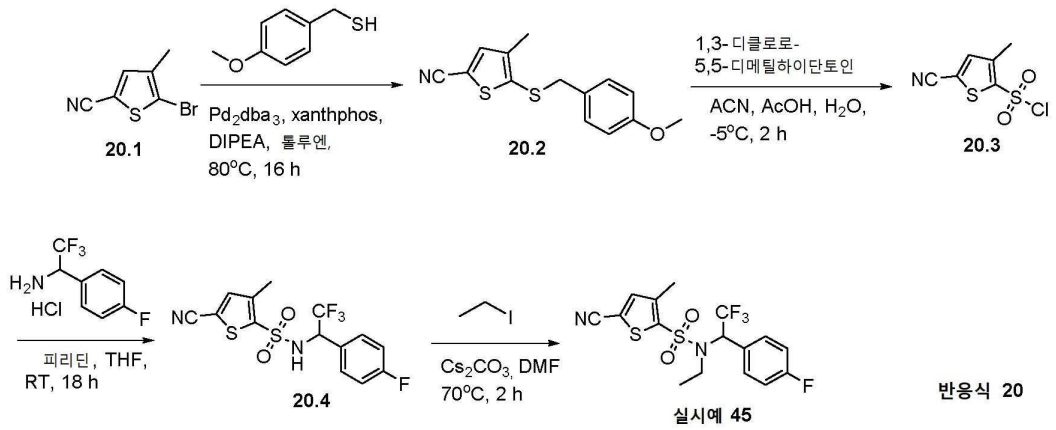
[1499] 라세미 **실시예 42**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALCEL OJ-H(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 90% 헥산과 10% 에탄올의 혼합물 중 0.1% 이소프로필아민이었으며, 이 등용매 혼합물을 250 nm의 파장으로 최대 24분까지 전개하도록 유지하였다.

[1500] **실시예 43**: 황백색의 끈적끈적한 검(99.78% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 391.2 $[M-H]^-$, rt = = 9.61분(방법 6) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1501] **실시예 44**: 밝은 갈색의 끈적끈적한 검(99.44% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 391.2 $[M-H]^-$, rt = = 9.63분(방법 6) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.79 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1502] **실시예 45**

[1503] 5-시아노-*N*-에틸-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드



[1504]

[1505] 5-((4-메톡시벤질)티오)-4-메틸티오펜-2-카르보니트릴(**20.2**): 80℃에서 (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모-4-메틸티오펜-2-카르보니트릴(**20.1**)로부터 중간체 **20.2**를 합성하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 5-((4-메톡시벤질)티오)-4-메틸티오펜-2-카르보니트릴(250 mg, 74% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

[1506] 5-시아노-3-메틸티오펜-2-설포닐 클로라이드(**20.3**): **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **20.2**로부터 설포닐 클로라이드(**20.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

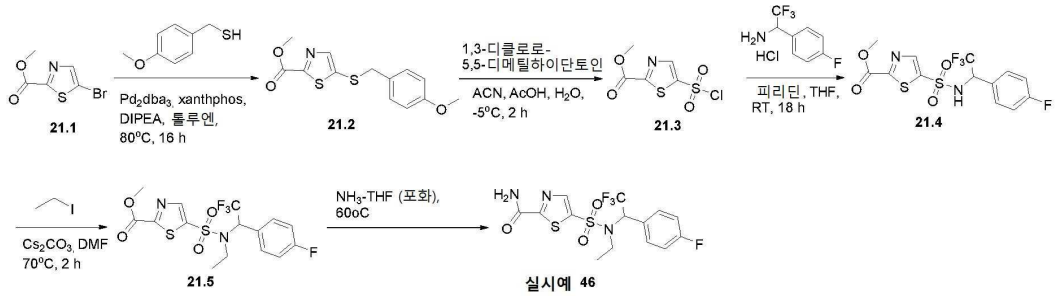
[1507] 5-시아노-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**20.4**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라

설포닐 클로라이드(**20.3**)로부터 중간체 **20.4**를 합성하였다. 화합물을 30% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여, 무색 검으로서 5-시아노-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(80 mg, 39% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 377 [M-H]), rt = 3.43분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[1508] 5-시아노-N-에틸-3-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드: 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **20.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 15% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여, 화합물 5-시아노-*N*-에틸-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 45**)를 황백색의 끈적끈적한 검(20 mg, 34% 수율, 99.98% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.1 $[M+H]^+$17, rt = 3.70분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.47 (dd, *J* = 5.1, 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.66 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1509] **실시예 46**

[1510] 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드



[1511] **반응식 21**

[1512] 5-((4-메톡시벤질)티오)티아졸-2-카르복실레이트(**21.2**): 80℃에서 (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모티아졸-2-카르복실레이트(**21.1**)로부터 중간체 **21.2**를 합성하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 메틸 5-((4-메톡시벤질)티오)티아졸-2-카르복실레이트(1 g, 94% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[1513] 메틸 5-(클로로설포닐)티아졸-2-카르복실레이트(**21.3**): **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **21.2**로부터 설포닐 클로라이드(**21.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 10% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-(클로로설포닐)티아졸-2-카르복실레이트(700 mg, 85% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[1514] 메틸 5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(**21.4**): 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**21.3**)로부터 중간체 **21.4**를 합성하였다. 화합물을 50% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여 메틸 5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(500 mg, 43% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.67 - 5.47 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

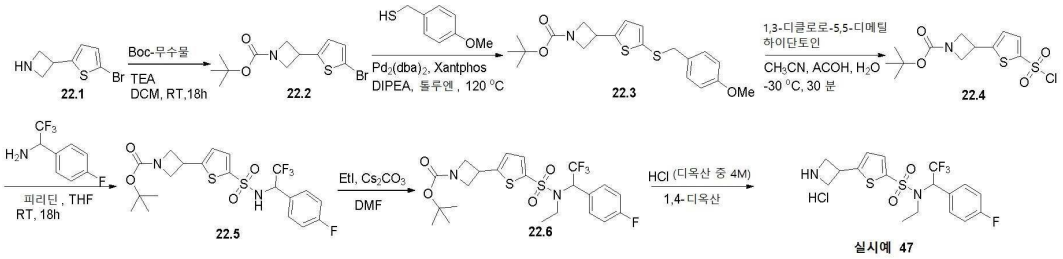
[1515] 메틸 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(**21.5**): 70℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **21.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 20% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼으로 정제하여, 화합물 메틸 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트를 황백색 고체(120 mg, 70% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.34 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.11 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.90 - 5.66 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.20

(m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1516] 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드: 중간체 **21.5**(40 mg, 0.09 mmol)를 70℃에서 12시간 동안 밀봉 튜브 내에서 THF(1.5 mL) 중 NH_3와 함께 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% EA-헥산을 사용하는 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드(실시예 46, 10 mg, 26% 수율, 95.12% 순도)를 수득하였다. LCMS: m/z 실측치: 412 $[M+H]^+$17, rt = 2.79분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.3, 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1517] **실시예 47**

[1518] 5-(아제티딘-3-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드



반응식 22

[1519]

[1520] *tert*-부틸 3-(5-브로모티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(**22.2**)의 합성: DCM(4 mL) 중 3-(5-브로모티오펜-2-일)아제티딘(**22.1**)(0.4 g, 1.83 mmol)의 교반된 용액에, DIPEA(0.8 mL, 4.58 mmol)를 첨가한 후, 0℃에서 디-*tert*-부틸디카르보네이트(0.51 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 전체 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, DCM(2 × 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었으며, 이어서 이것을 콤비플래시 컬럼으로 정제하여, 황백색 고체로서 *tert*-부틸 3-(5-브로모티오펜-2-일) 아제티딘-1-카르복실레이트(0.45 g, 77%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1521] *tert*-부틸 3-(5-((4-메톡시벤질)티오)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(**22.3**)의 합성: 부흐발트(Buchwald) 커플링: **방법 I:** 톨루엔(8 mL) 중 *tert*-부틸 3-(5-브로모티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(**22.2**)(200 mg, 3.60 mmol) 및 (4-메톡시페닐)메탄티올(0.5 mL, 3.60 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(2 mL, 10.81 mmol)를 첨가하고, 용액을 아르곤으로 탈기하였다. Xantphos(36 mg, 0.06 mmol)를 불활성 분위기 하에서 그것에 첨가한 후, $Pd_2(dba)_2$(58 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃까지 가열하고, 12시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었으며, 이것을 10% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 오일로서 *tert*-부틸 3-(5-((4-메톡시벤질)티오)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(0.21 mg, 85% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.94 - 6.80 (m, 4H), 4.33 - 4.13 (m, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.89 - 3.61 (m, 5H), 1.39 (s, 9H).

[1522] *tert*-부틸 3-(5-(클로로설포닐)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(**22.4**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **22.3**으로부터 설포닐 클로라이드(**22.4**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

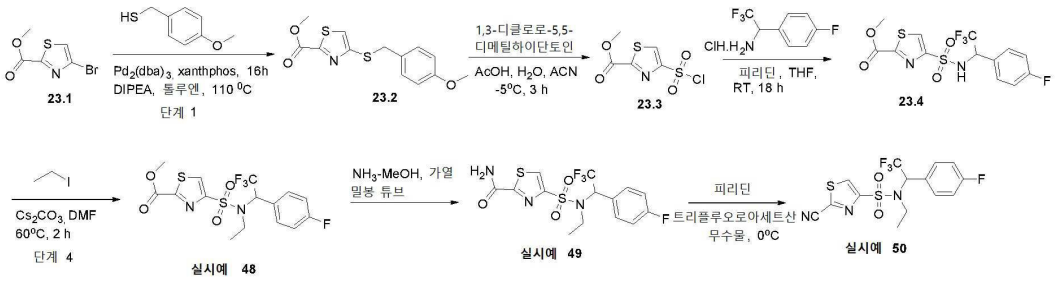
[1523] *tert*-부틸 3-(5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(**21.5**)의 합성: 60℃에서 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**22.4**)로부터 중간체 **22.5**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 순수한

화합물 tert-부틸 3-(5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트를 밝은 황색 검(150 mg, 45% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.31 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

[1524] *tert*-부틸 3-(5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(**22.6**)의 합성: 60℃에서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **22.6**의 에틸화를 수행하였다. 조 tert-부틸 3-(5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(50 mg)를 다음 단계 반응에서 사용하였다.

[1525] 5-(아제티딘-3-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드 하이드로클로라이드 염**(실시예 47)**의 합성: 1,4-디옥산(2 mL) 중 화합물 *tert*-부틸 3-(5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티오펜-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트의 교반된 용액에 HCl(디옥산 중 4M)(0.5 mL)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 주위 온도에서 18시간 동안 교반되게 하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시켰다. 조 화합물을 역상 분취용 HPLC 정제로 정제하여, 백색 고체로서 순수한 5-(아제티딘-3-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드 하이드로클로라이드 염(25 mg, 40% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 423.1 [M+H]+, rt = 2.56분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm))]. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 8.63 - 8.43 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 3.9, 9.4 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 5.87 - 5.74 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 1.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1526] **실시예 48 내지 실시예 50**



[1527] 반응식 23

[1528] 메틸 4-((4-메톡시벤질)티오)티아졸-2-카르복실레이트(**23.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-브로모티아졸-2-카르복실레이트(**23.1**)로부터 중간체 **23.2**를 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4-((4-메톡시벤질)-티오)티아졸-2-카르복실레이트(1.1 g, 82% 수율)를 갈색의 끈적끈적한 검으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

[1529] 메틸 4-(클로로설포닐)티아졸-2-카르복실레이트(**23.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **32**로부터 설포닐 클로라이드(**23.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1530] 메틸 4-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(**23.4**)의 합성: 60℃에서 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**23.3**)로부터 중간체 **23.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(220 mg, 33% 수율)를 갈색 검으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.86 - 9.74 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 6.99 (m, 2H), 5.45 - 5.23 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

[1531] 메틸 4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(**실시예 48**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **23.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물 4-(*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(280 mg, 52% 수율. 94.88% 순도)를 백색 고체로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 427.0 [M+H]+, rt = 3분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm))]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.92 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

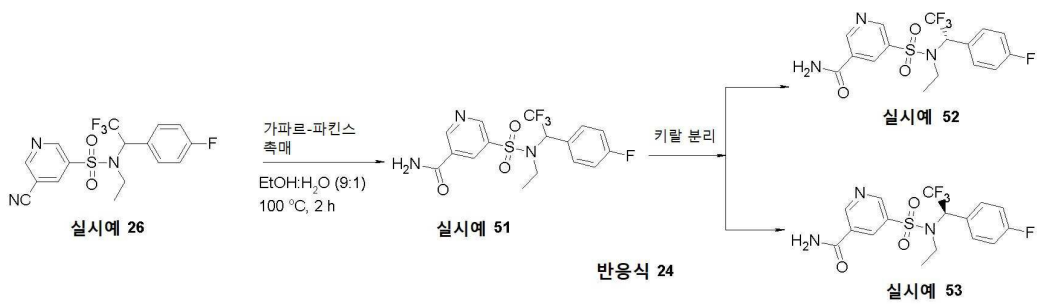
[1532] 4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드(**실시예 49**): 50 ml 밀봉 캡핑된 바이알 내에 새로 제조된 MeOH 중 NH_3(0.2 ml)를 첨가하고, 그것에 주위 온도에서 화합물 4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(50 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 이어서 2시간 동안 60℃까지 가열하였다. 물(10 mL)을 반응물에 첨가하고, 이어서 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 전체 유기 층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었으며, 이것을 헥산 중 30% EA를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 순수한 메틸 4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드(20 mg, 48% 수율, 98.41% 순도)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 412.0 [M+H]+, rt = 3분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.90 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.27 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1533] **실시예 50**

[1534] 2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-4-설폰아미드: 피리딘(1 mL) 중 메틸 4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드(40 mg, 0.09 mmol)의 교반된 용액에 -10℃에서 트리플루오로아세트산 무수물(0.05 mL, 0.38 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 반응물에 첨가하고, 이어서 EA(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물을 얻었으며, 이것을 헥산 중 20% EA를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색의 끈적끈적한 검으로서 2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-4-설폰아미드(18 mg, 48% 수율, 97.52% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 392.0 [M-H], rt = 3.03분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.92 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1535] **실시예 51, 실시예 52 및 실시예 53**

[1536] 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)니코틴아미드(**실시예 51**), (S)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)니코틴아미드(**실시예 52**) 및 (R)-5-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)니코틴아미드(**실시예 53**)



반응식 24

[1537]

[1538] **방법 N**에 기재된 프로토콜에 따라 **실시예 26**을 화합물(**실시예 51**)로 가수분해하였다. 조 생성물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. **실시예 51**을 황백색의 끈적끈적한 고체(210

mg, 71% 수율, 99.06% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.1 $[M+H]^+$, rt = 2.56분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (dd, *J* = 2.1, 18.5 Hz, 2H), 8.65 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.24 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

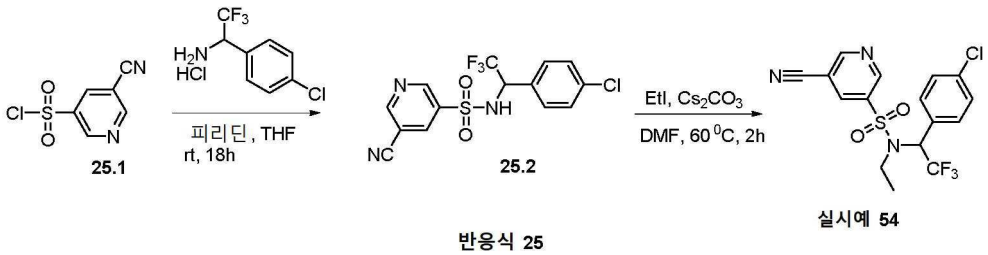
[1539] 라세미 **실시예 51**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 수행하였다. 컬럼: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5 u, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 85% 헥산, 15% EtOH, 0.1% IP 아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 220 nm의 파장으로 최대 25분까지 전개하도록 유지하였다.

[1540] **실시예 52:** 황백색 고체. 99.74% 순도. LCMS: *m/z* 실측치: 406.1 [M+H], rt = 2.57분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 - 9.18 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1541] **실시예 53:** 베이지색 고체. 99.50% 순도. LCMS: *m/z* 실측치: 406.1 [M+H], rt = 2.57분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 - 9.18 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1542] **실시예 54**

[1543] *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드



실시예 54

반응식 25

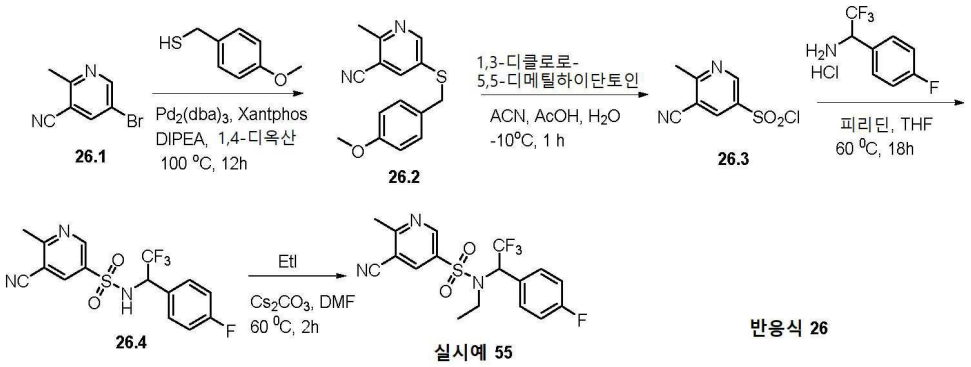
[1544]

[1545] *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**25.2**)의 합성: 1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 6-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드(**25.1**)로부터 중간체 **25.2**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(550 mg, 59.4% 수율)를 밝은 황색의 끈적끈적한 오일로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.33 - 9.40 (m, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.28 (m, 4H), 5.52 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H).

[1546] *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 54**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **25.2**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색의 끈적끈적한 액체로서 *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(131 mg, 24% 수율, 95.96% 순도)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.1 $[M+H]^+$, rt = 3.68분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.32 (dd, *J* = 2.1, 9.9 Hz, 2H), 8.91 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.10 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.26 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1547] **실시예 55:**

[1548] 5-시아노-*N*-에틸-6-메틸-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드:



26.1 26.2 26.3 26.4 실시예 55

반응식 26

[1549]

[1550] (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-브로모티아졸-2-카르복실레이트(**26.1**)로부터 ((4-메톡시벤질)티오)니코티노니트릴(**26.2**)(중간체 **26.2**)을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 5-((4-메톡시벤질)티오)-2-메틸니코티노니트릴(258 mg, 75% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

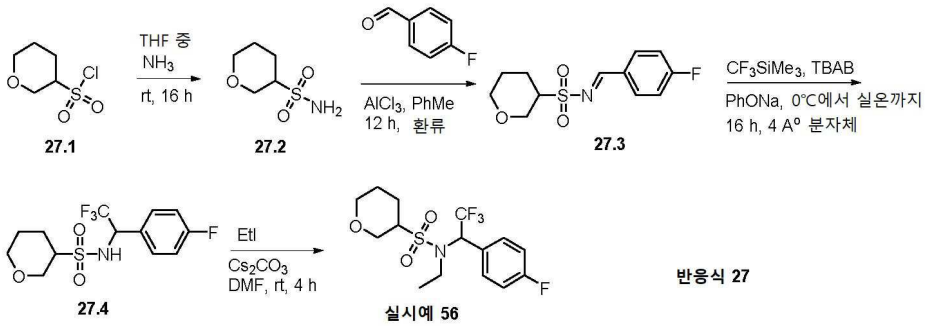
[1551] 5-시아노-6-메틸피리딘-3-설포닐 클로라이드(**26.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **26.2**로부터 설포닐 클로라이드(**26.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 임의의 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1552] 5-시아노-6-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**26.4**)의 합성: 60℃에서 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**26.3**)로부터 중간체 **26.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 5-시아노-6-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(80 mg, 29% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.80 - 5.20 (m, 1H), 2.66 (s, 3H).

[1553] 5-시아노-*N*-에틸-6-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 55**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **26.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 55**)(160 mg, 29% 수율, 97.8% 순도)을 담황색의 끈적끈적한 액체로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 400.1 $[M+H]^+$, rt = 2.97분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.06 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.34 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1554] **실시예 56**

[1555] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드



반응식 27

[1556]

[1557] 테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드(**27.2**)의 합성: **방법 O**에 의한 설폰아미드화: THF(1 mL) 중 테트라하이드로-2*H*-피란-3-설포닐 클로라이드(**27.1**)(400 mg, 2.16 mmol)의 교반된 용액에, 새로 제조된 THF 중 NH_3(20 mL)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 중간체 **27.2**를 백색 고체(201 mg, 56% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.75 (s, 2H), 3.93 (dd, *J* = 4.6, 11.5 Hz, 2H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H).

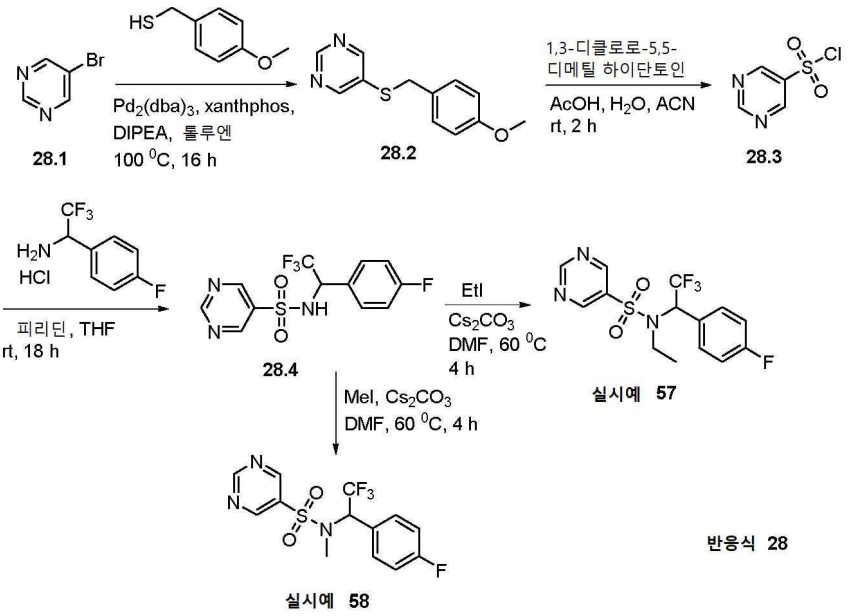
[1558] *N*-(4-플루오로벤질리덴)테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드(**27.3**)의 합성: **방법 P**에 의한 이민 형성: 톨루엔(2 mL) 중 테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드(**27.2**)(200 mg, 1.21 mmol) 및 4-플루오로벤즈알데하이드(180 mg, 1.45 mmol)의 교반된 용액에 $AlCl_3$(48 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응물을 여과하고, 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질(**27.3**)을 임의의 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1559] *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드(**27.4**)의 합성: $-CF_3$ 기의 삽입: **방법 Q**: N_2 분위기 하에서 톨루엔(2 mL) 중 중간체 **27.3**(100 mg, 0.37 mmol)의 교반된 용액에 TBAB(7 mg, 0.02 mmol)를 첨가한 후, 4Å 분자체를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, CF_3SiMe_3(78 mg, 0.55 mmol)를 그것에 첨가한 후, 나트륨 페녹사이드(38 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 포화 Na_2CO_3 수용액(5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 중간체 **27.4**를 백색 고체(40 mg, 32% 수율)로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 342.2 $[M+H]^+$, rt = 3.25분(방법 4) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[1560] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-3-설폰아미드(**실시예 56**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **27.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **실시예 56**을 무색 오일(20 mg, 31% 수율, 93.64% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (370.2 $[M+H]^+$, rt = 9.42분(방법 6) [Xbridgre C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 5.92 - 5.77 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.12 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 4H), 1.49 (dd, *J* = 12.8, 17.1 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1561] **실시예 57 및 실시예 58**

[1562] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 57**) 및 *N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 58**)



[1563]

[1564] 5-((4-메톡시벤질)티오)피리미딘(**28.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모피리미딘(**28.1**)으로부터 중간체 **28.2**를 합성하였다. 조 물질(**28.2**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1565] 피리미딘-5-설포닐 클로라이드(**28.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **28.2**로부터 설포닐 클로라이드(**28.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

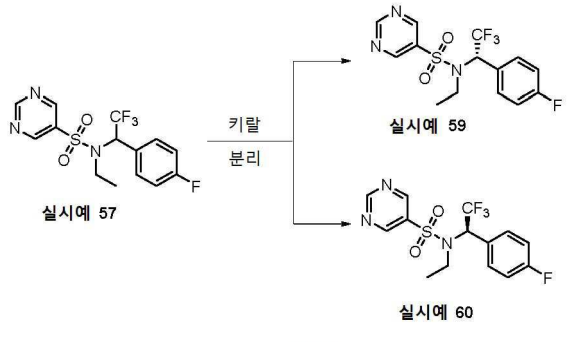
[1566] *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**28.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**28.3**)로부터 중간체 **28.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색의 끈적끈적한 고체(204 mg, 31%)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (336.0 [M+H$^+$]), rt = 2.57분(방법 9) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[1567] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 57**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **28.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물을 무색 오일(10 mg, 26% 수율, 97.71% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 364.0 [M+H]+, rt = 2.85분(방법 9) [Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.39 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.81 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1568] *N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 58**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **28.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물을 무색 오일(11 mg, 30% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.40 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.87 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

[1569] **실시예 59 및 실시예 60**

[1570] (S)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 59**) 및 (R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 60**)



반응식 29

[1571]

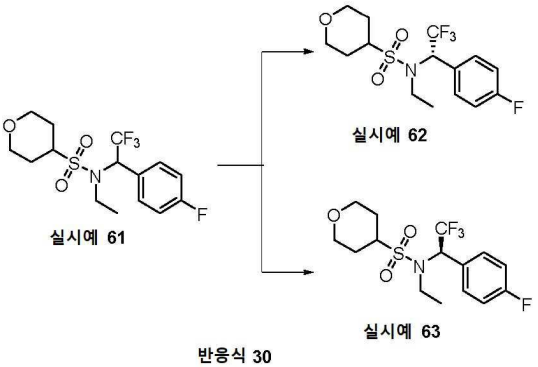
[1572] 라세미 **실시예 57**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5 μm, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 85% 헥산과 15% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 225 nm의 파장으로 최대 25분까지 전개하도록 유지하였다.

[1573] **실시예 59:** 무색 오일(15 mg, 97.97% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: (364.2 [M+H$^+$]), rt = = 3.28분(방법 2) Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.81 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1574] **실시예 60:** 무색 오일(12 mg, 95.11% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: (364.2 [M+H$^+$]), rt = = 3.28분(방법 2) Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.1, 8.2 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1575] **실시예 61, 실시예 62 및 실시예 63**

[1576] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 61**), (S)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 62**) 및 (R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 63**)



반응식 30

[1577]

[1578] 출발 물질로서 중간체 **65.3**을 사용하고, 최종 에틸화 단계에 대해 **방법 D**를 사용하여 **실시예 130**과 유사한 방법을 사용하여 **실시예 61**을 제조하였다.

[1579] 라세미 **실시예 61**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 다음과 같이 사용함으로써 Thar SFC-80 시리즈 기기에서 CR658-18290-9-A-SFC의 키랄 분리를 행하였다: C-아밀로스 A 컬럼 (30 mm x 250 mm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동하고, 40 gm/분의 유량을 유지함; 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% [메탄올 중 0.3% 이소프로필아민]을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 8분까지 전개하고, 또한 213 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

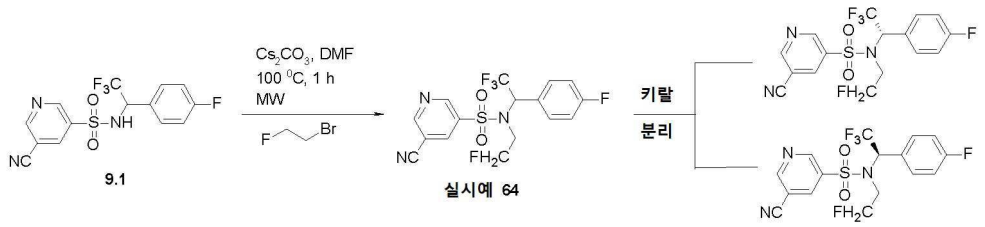
[1580] **실시예 62:** 무색 오일(21 mg, 99.39% 순도). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33

(t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.80 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 1.83 - 1.57 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1581] **실시예 63:** 무색 오일(22 mg, 99.87% 순도). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.80 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 1.83 - 1.57 (m, 6H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1582] **실시예 64 내지 실시예 66**

[1583] 5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 64**) (S)-5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 65**) 및 (R)-5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 66**)



반응식 31

[1584]

[1585] 5-시아노-*N*-(2-플루오로에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 64**): **방법 R;** 마이크로파(MW) 하에서의 알킬화: DMF(2 mL) 중 **9.1**(150 mg, 0.328 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3(319 mg, 0.983 mmol)를 아르곤 분위기 하에서 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 1-브로모-2-플루오로에탄(0.2 mL, 1.638 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃ 온도에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 조사하였다. 조 반응물을 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 물(2 × 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(무수 Na_2SO_4), 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질(150 mg)을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **실시예 64**를 밝은 황색의 끈적끈적한 검(20 mg, 15% 수율, 97.66% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.1 $[M+H]^+$, rt = 3.56분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.87 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.84 - 3.54 (m, 2H).

[1586] 라세미 **실시예 64**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭 - CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5 u. 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 80% 헥산, 20% EtOH, 0.1% 이소프로필아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 220 nm의 파장으로 최대 26분까지 전개하도록 유지하였다.

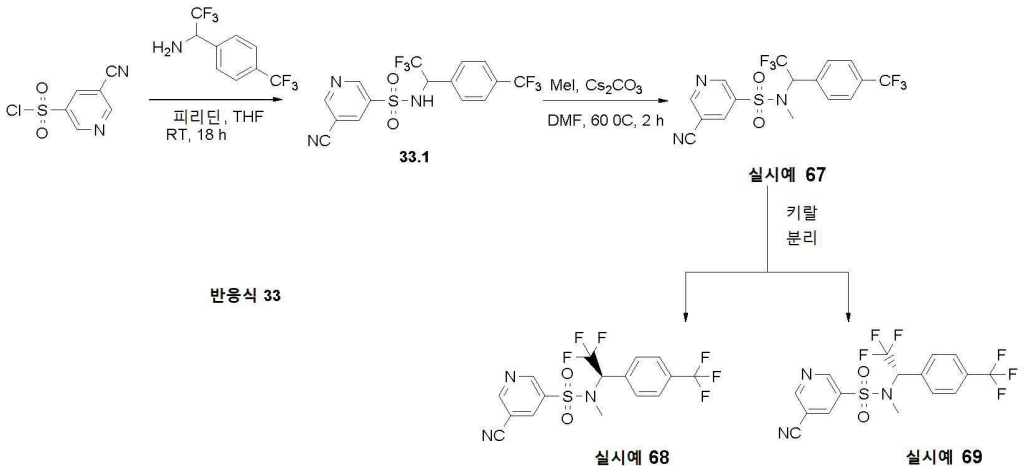
[1587] **실시예 65:** 백색 고체, 98.51% 순도. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.87 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.24 (m, 2H), 3.86 - 3.54 (m, 2H).

[1588] **실시예 66:** 백색 고체, 97.78% 순도. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.88 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.23 (m, 2H), 3.83 - 3.56 (m).

[1589] **실시예 67 내지 실시예 69**

[1590] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 67**), (R)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예**

68) 및 (S)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 69**)



[1591]

[1592] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**33.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **33.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검(300 mg, 50% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 5.67 (q, *J* = 8.1, 8.6 Hz, 1H).

[1593] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 67**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **33.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(**실시예 67**)을 무색의 끈적끈적한 검(80 mg, 52% 수율, 99.84% 순도)으로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.2 [M+H$^+$], rt = 3.20분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 8.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H).

[1594] (R)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 68**) 및 (S)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 69**)

[1595] 라세미 **실시예 67**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 다음과 같이 사용함으로써 Thar SFC-80 시리즈 기기에서 키랄 분리를 행하였다: C-아밀로스 A 컬럼(30 mm x 250 mm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동하고, 60 g/분의 유량을 유지함; 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% [MeOH/Hex/i-프로필아민(70/20/10)]을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 11분까지 전개하고, 또한 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

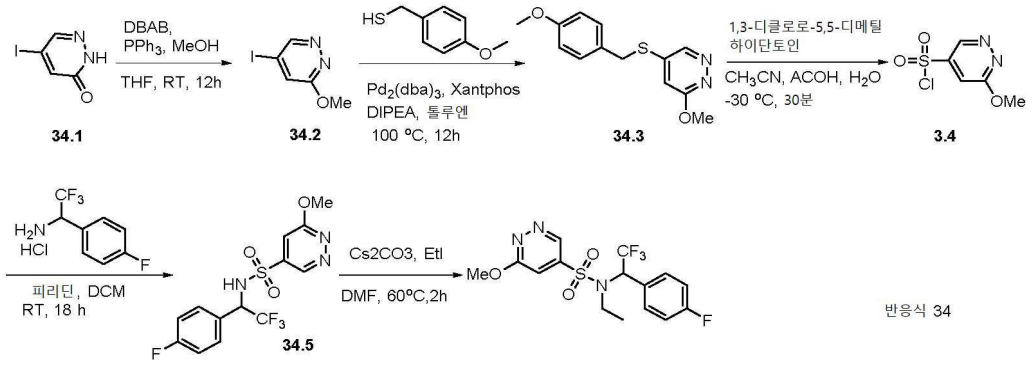
[1596] **실시예 68(EN-1):** 무색의 끈적끈적한 검(98.35% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 424.2 [M+H]+, rt= 3.16분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.90 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.25 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).

[1597] **실시예 69(EN-2):** 무색의 끈적끈적한 검(97.85% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 424.1 [M+H]+, rt= 3.16분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.90 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.25 (q, *J* = 8.3 Hz,

1H), 2.89 (s, 3H).

[1598] **실시예 70**

[1599] *N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드



[1600]

[1601] 5-요오도-3-메톡시피리다진(**34.2**)의 합성: THF(100 mL) 중 5-요오도피리다진-3(2H)-온(**34.1**; 3.0 g, 13.57 mmol)의 용액에 PPh_3를 첨가한 후(7.1 g, 27.15 mmol), MeOH(3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, DBAB(4.6 g, 20.36 mmol)를 반응 혼합물에 일부씩 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 × 50 mL) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 50% EA-Hex를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-요오도-3-메톡시피리다진을 백색 고체(3.0 g, 93% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.8 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 3.7 (s, 3H).

[1602] 3-메톡시-5-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(**34.3**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-요오도-3-메톡시피리다진(**34.2**)으로부터 중간체 **34.3**을 합성하였다. 조 물질을 20% EA-Hex를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 3-메톡시-5-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(258 mg, 75% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

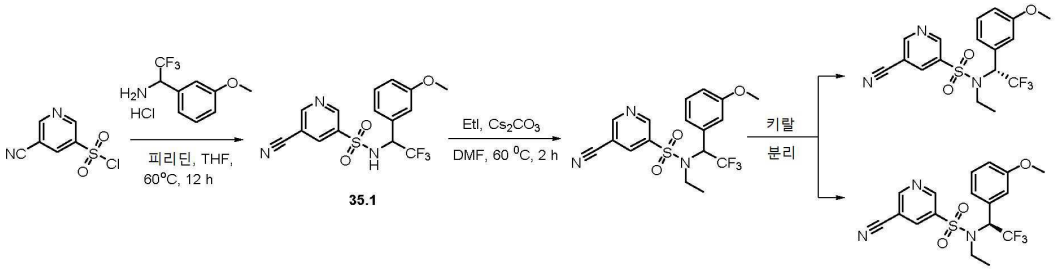
[1603] 6-메톡시피리다진-4-설포닐 클로라이드(**34.4**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **34.3**으로부터 설포닐 클로라이드(**34.4**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1604] 6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드(**34.5**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**34.4**)로부터 중간체 **34.5**를 합성하였다. 조 물질을 35% EA-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **34.5**를 황색 검(60 mg, 17% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.98 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.67 - 5.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H).

[1605] *N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드(**실시예 70**)의 합성: 60℃에서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **34.5**의 에틸화를 수행하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **실시예 70**을 무색의 끈적끈적한 검(12 mg, 25% 수율, 98.42% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 394.0 [M+H]+, rt= 2.84분(방법 9) [Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1606] **실시예 71 내지 실시예 73**

[1607] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 71**)



반응식 35

[1608]

[1609] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**35.1**)의 합성: 60℃에서 2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **35.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(420 mg, 45% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.70 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.20 (m, 1H), 3.67 (s, 3H).

[1610] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 71**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **6.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 71**)을 황백색 고체(36 mg, 26% 수율, 98.76% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 400.1 $[M+H]^+$, rt = 9.36분(방법 6) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 5.74 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

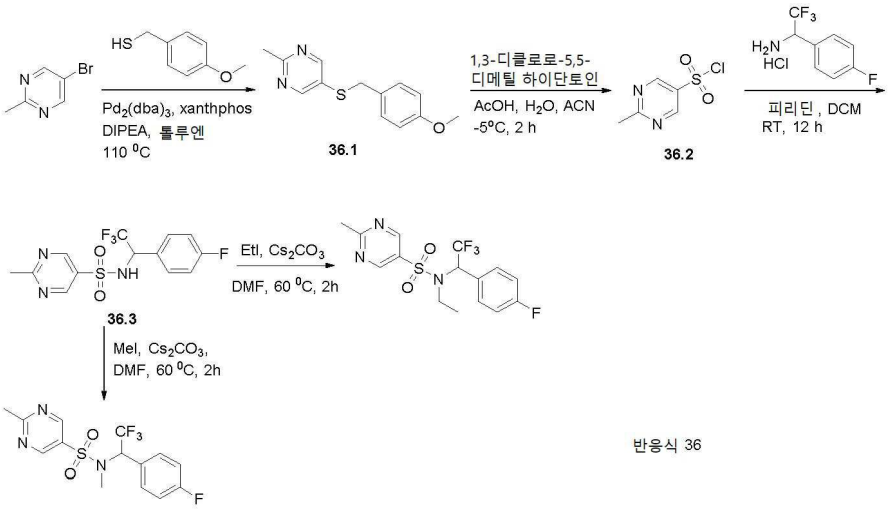
[1611] 라세미 **실시예 71**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5 u. 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 80% 헥산과 20% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 224 nm의 파장으로 최대 20분까지 전개하도록 유지하였다.

[1612] **실시예 72:** (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드 황백색 고체(18 mg, 99.87% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 400.1 $[M+H]^+$, rt = 3.11분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.22 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 5.74 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 - 3.06 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1613] **실시예 73:** (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드 황백색 고체(26 mg, 99.82% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 400.1 $[M+H]^+$, rt = 3.11분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 5.74 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 - 3.19 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1614] **실시예 74 및 실시예 75**

[1615] *N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 74**) 및 *N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 75**)



반응식 36

[1616]

[1617] 5-((4-메톡시벤질)티오)-2-메틸피리미딘(**36.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모-2-메틸피리미딘으로부터 중간체 **36.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색의 끈적끈적한 검(1.6 g, 75% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[1618] 2-메틸피리미딘-5-설포닐 클로라이드(**36.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **36.1**로부터 설포닐 클로라이드(**36.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

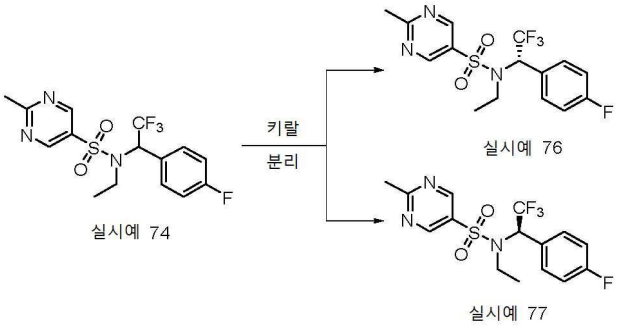
[1619] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**36.3**)의 합성: DCM 중 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**36.2**)로부터 중간체 **36.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검(300 mg, 25% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.62 - 5.33 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).

[1620] *N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 74**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **36.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물을 무색 검(20 mg, 19% 수율, 98.49% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 378.12 $[M+H]^+$, rt = 3.08분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.01 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 5.81 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1621] *N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 75**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **7.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물을 백색 고체(30 mg, 29% 수율, 97.66% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 364.07 $[M+H]^+$, rt = 2.99분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.00 (s, 2H), 7.44 (dd, J = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.87 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

[1622] **실시예 76 및 실시예 77**

[1623] (S)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 76**) 및 (R)-N-에틸-2-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 77**).



반응식 37

[1624]

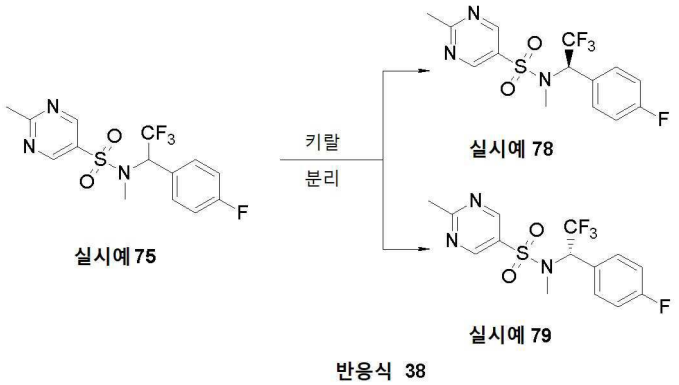
[1625] 라세미 **실시예 75**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALPAK IG(250 x 21 mm) 5 u. 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 70% 헥산과 30% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 228 nm의 파장으로 최대 25분까지 전개하도록 유지하였다.

[1626] **실시예 76:** 무색 검(28 mg, 99.88% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 378.15 $[M+H]^+$, rt = 3.09분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.01 (s, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1627] **실시예 77:** 무색 검(24mg, 99.54% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 378.14 $[M+H]^+$, rt = 3.09분(방법 2) [Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.01 (s, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.1, 8.7 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.02 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1628] **실시예 78 및 실시예 79**

[1629] (R)-*N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 78**(EN-1)) 및 (S)-*N*,2-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 79**(EN-2))



반응식 38

[1630]

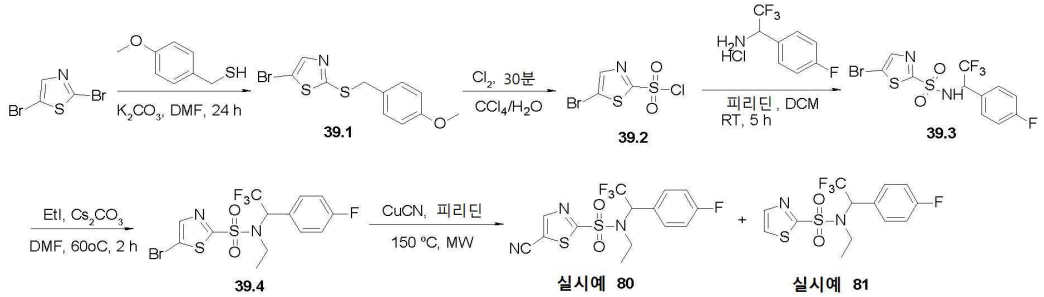
[1631] 라세미 **실시예 75**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 수행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALPAK IG(250 x 21 mm) 5 u, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 70% 헥산과 30% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 230 nm의 파장에서 최대 30분까지 전개하였다.

[1632] **실시예 78:** 백색 고체(21 mg, 99.10% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 364.0 $[M+H]^+$, rt = 1.89분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.00 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.87 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

[1633] **실시예 79:** 백색 고체(22 mg, 98.33% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 364.0 $[M+H]^+$, rt = 1.89분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.00 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.86 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

[1634] **실시예 80 및 실시예 81**

[1635] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**실시예 80**) 및 *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**실시예 81**)



반응식 39

[1636]

[1637] 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)티오)티아졸(**39.1**)의 합성: DMF(5 mL) 중 2,5-디브로모티아졸(1 g, 4.12 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(0.58 g, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 교반하고, DMF(5 mL) 중 (4-메톡시페닐)메탄티올(650 mg, 4.2 mmol)의 용액을 그것에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을, 용리제로서 헥산 중 5% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 생성물(**39.1**)(900 mg, 69% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 318.0 $[M+H+2]^+$.

[1638] 5-브로모티아졸-2-설포닐 클로라이드(**39.2**)의 합성: 5-브로모-2-((4-메톡시벤질)티오)티아졸(0.5 g, 1.58 mmol)을 CCl_4(20 mL) 중에 용해시키고, H_2O(2 mL)를 그것에 첨가하였다. Cl_2 가스를 0℃에서 30분 동안 반응물 중에서 퍼지하였다. N_2를 플러싱하여 과량의 Cl_2 가스를 제거하였다. 이어서, 혼합물을 DCM(2 × 25 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 원하는 생성물을 수득하였으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1639] 5-브로모-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**39.3**)의 합성: DCM 중 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**39.2**)로부터 중간체 **39.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검(150 mg, 31% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 420.85 $[M+H+2]^+$.

[1640] 5-브로모-*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**39.4**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **39.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물을 황색 검(80 mg, 50% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 447.22 $[M+H]^+$.

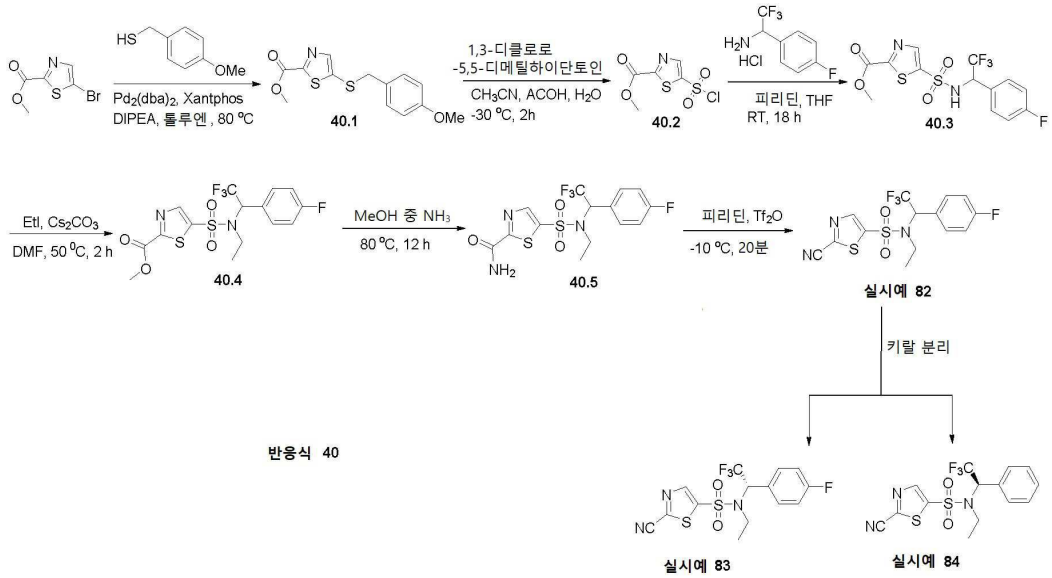
[1641] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**실시예 80**) 및 *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**실시예 81**)의 합성: 피리딘(2 mL) 중 중간체 **39.4**(135 mg, 0.30 mmol)의 용액에 CuCN(189 mg, 2.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로파 오븐 내에서 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을, 용리제로서 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **실시예 80** 및 **실시예 81** 둘 모두를 수득하였다.

[1642] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**실시예 80**): 백색 고체(19 mg, 17% 수율, 99.46% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 394.2 $[M+H]^+$, rt = 3.66분(방법 4) [Xbridgre C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.74 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1643] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-2-설폰아미드(**실시예 81**): 무색의 끈적끈적한 검(15 mg, 14% 수율, 99.02% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 369.11 $[M+H]^+$, rt = 2.56분(방법 2) [Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1644] **실시예 82**

[1645] 2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-5-설폰아미드



반응식 40

[1646]

[1647] 메틸 5-((4-메톡시벤질)티오)티아졸-2-카르복실레이트(**40.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 메틸 5-브로모티아졸-2-카르복실레이트로부터 중간체 **40.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일(800 mg, 92% 수율)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 296.35 $[M+H]^+$, rt = 1.91분(방법 5)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[1648] 메틸 5-(클로로설포닐)티아졸-2-카르복실레이트(**40.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **40.1**로부터 설포닐 클로라이드(**40.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **40.2**를 백색 고체로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[1649] 메틸 5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(**40.3**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**40.2**)로부터 중간체 **40.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **40.3**(400 mg, 98% 수율)을 백색 고체로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 399.2 $[M+H]^+$, rt = 2.10분(방법 12)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)], ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz,

2H), 5.72 - 5.46 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

[1650] 메틸 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복실레이트(**40.4**)의 합성: DMSO 중에서 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **40.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**40.4**)(90 mg, 56% 수율)을 무색 액체로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1651] 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드(**40.5**)의 합성: 중간체 **40.4**(200 mg , 0.47 mmol)를 밀봉 튜브 내에서 NH_3/MeOH(4 mL) 중에 흡수시키고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 70% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)티아졸-2-카르복스아미드(**40.5**)(95 mg, 49% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 412.2 $[M+H]^+$, rt = 1.95분(방법 25)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.14 - 5.98 (m, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1652] 2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-5-설폰아미드(**실시예 82**)의 합성: 피리딘(7 mL) 중 카르복스아미드(**11.5**)(120 mg, 0.29 mmol)의 교반된 용액에 TFAA(0.16mL, 1.17 mmol)를 -10℃에서 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 화합물(**실시예 82**)(95 mg, 83% 수율)을 끈적끈적한 검으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 392.2 [M-H], rt = 3.69분(방법 4)[Xbridgre C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.12 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1653] **실시예 83 및 실시예 84**

[1654] (S)-2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸-5-설폰아미드(**실시예 83**(EN-1)) 및 (R)-2-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸)티아졸-5-설폰아미드(**실시예 84**(EN-2))

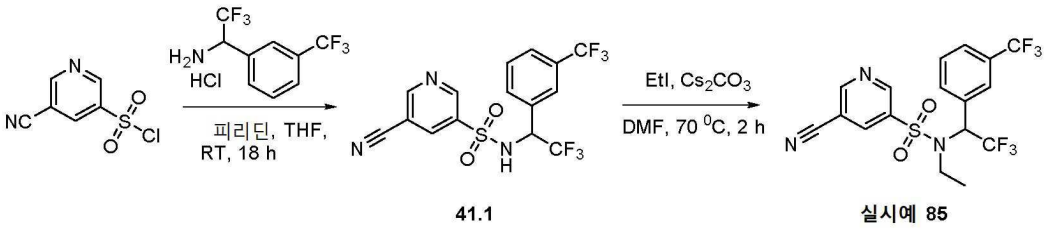
[1655] 라세미 **실시예 82**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALCEL OJ-H(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 90% 헥산과 10% 에탄올의 혼합물 중 0.1% 이소프로필아민이었으며, 이 등용매 혼합물을 250 nm의 파장에서 최대 24분까지 전개하도록 유지하였다.

[1656] **실시예 83:** 끈적끈적한 검(99.94% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 392.2 [M-H], rt = 3.69분(방법 4)[Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.12 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1657] **실시예 84:** 끈적끈적한 검(99.94% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 392.2 [M-H], rt = 3.69분(방법 4)[Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1658] **실시예 85**

[1659] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



41.1 실시예 85

반응식 41

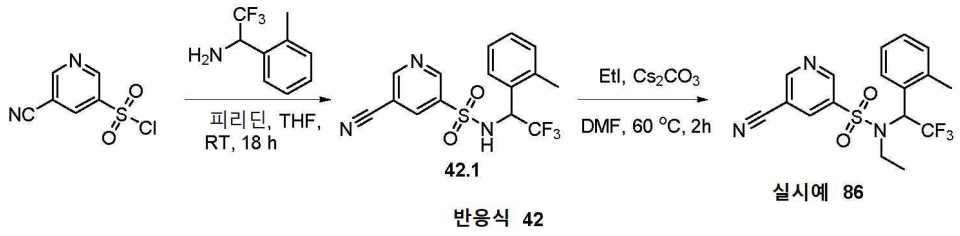
[1660]

[1661] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**41.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **41.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **41.1**(200 mg, 44% 수율)을 황색 검으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 409.99 $[M+H]^+$, rt = 1.93분(방법 5)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.09 - 9.83 (m, 1H), 9.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.59 (m, 1H).

[1662] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **41.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 85**)(30 mg, 28% 수율, 96.16% 순도)을 밝은 황색 검으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 438.1 $[M+H]^+$, rt = 9.61분(방법 6)[Xbridgre C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1663] **실시예 86**

[1664] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(o-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드



42.1 실시예 86

반응식 42

[1665]

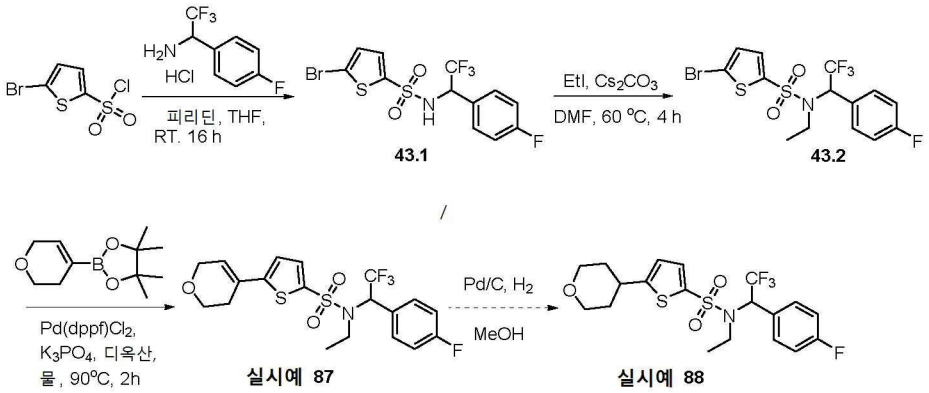
[1666] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(o-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**42.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(o-톨릴)에탄-1-아민을 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **42.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **42.1**(250 mg, 63% 수율)을 황색 검으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 356.24 $[M+H]^+$, rt = 1.85분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.98 - 9.75 (m, 1H), 9.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 5.59 - 5.09 (m, 1H), 2.30 (s, 3H).

[1667] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(o-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 86**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **42.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 86**)(130 mg, 60% 수율, 97.66% 순도)을 밝은 황색 검으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 384.16 $[M+H]^+$, rt = 3.18분(방

법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)], ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.22 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.00 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1668] **실시예 87 및 실시예 88**

[1669] 5-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 87**) 및 *N*-에틸-5-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 88**)



반응식 43

[1670]

[1671] 5-브로모-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**43.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-브로모티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **43.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일(1.49 g, 48% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 - 9.65 (m, 1H) 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 5.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

[1672] 5-브로모-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**43.2**): 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **43.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(중간체 **43.2**)을 무색의 끈적끈적한 검(780 mg, 76% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H) 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.00 - 5.90 (m, 1H), 3.10 - 3.50 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

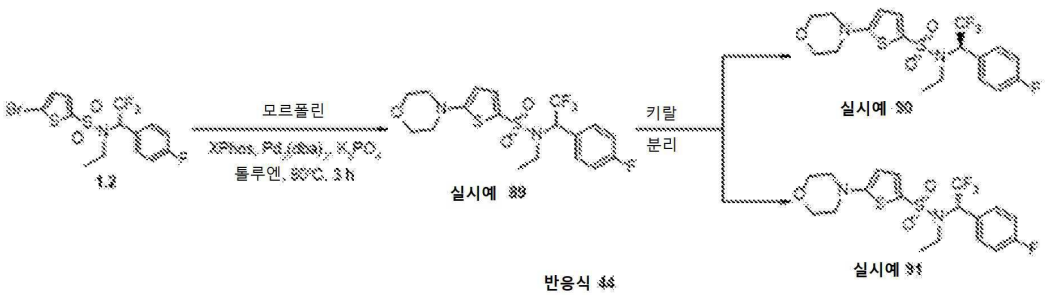
[1673] 5-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 87**)의 합성: 스즈키 커플링; **방법 V**: 5-브로모-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(200 mg, 0.45 mmol) 및 2-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(113 mg, 0.54 mmol)을 1,4-디옥산(1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 용액을 아르곤으로 탈기하였다. 물(1 mL) 중 K_3PO의 용액을 그것에 첨가한 후, 아르곤 분위기 하에서 $Pd(dppf)Cl_2$(33 mg, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 셀라이트 베드를 통한 여과 후에, 여과액을 증발시켰다. 수득된 조 물질을 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 87**)을 밝은 주황색의 끈적끈적한 검(150 mg, 74% 수율, 95.59% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 450.16 [M+H]+, rt = 3.83분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.27 - 6.21 (m, 1H), 5.75 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 2.7 Hz, 2H),

3.91 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1674] *N*-에틸-5-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드 (**실시예 88**)의 합성: 수소화; **방법 U**: 화합물(**실시예 87**)(200 mg, 0.445 mmol)을 EtOH(5 mL) 중에 용해시키고, 질소로 탈기하였다. Pd(C 상의 10%)(40 mg)를 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기(벌룬 압력) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 이어서, 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 화합물을 밝은 갈색 고체(40 mg, 20% 수율, 96.27% 순도)로서 단리하였다. 분취용 HPLC를 Waters 자동 정제 기기에서 행하였다. 컬럼: KINETEX EVO C18(250 x 21 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16.0 ml/분. 이동상: A = 물 중 10 mM NH_4OAC, B = 아세토니트릴; 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 45% A 및 55% B까지, 이어서 30분만에 40% A 및 60% B까지, 이어서 31분만에 5% A 및 95% B까지, 이 조성을 최대 34분까지 유지. 컬럼 세척을 위해, 이어서 35분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 38분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 451.8 [M+H]+ , rt = 3.83분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.48 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.72 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 3.23 - 3.00 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1675] **실시예 89 내지 실시예 91**

[1676] *N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 89**), (R)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 90**(EN-1)) 및 (S)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 91**(EN-2))



반응식 44

[1677]

[1678] *N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 89**): 부흐발트 커플링; **방법 W**: 5-브로모-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**1.2**)(200 mg, 0.45 mmol)를 톨루엔(1 mL) 중에 용해시키고, 모르폴린(78 mg, 0.89 mmol)을 그것에 첨가한 후, K_3PO_4(143 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 아르곤으로 탈기하고, XPhos(21 mg, 0.045 mmol)를 그것에 첨가하였다. 이어서, $Pd_2(dba)_3$(41 mg)를 불활성 분위기 하에서 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 유기 부분을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 89**)을 황색의 끈적끈적한 검(110 mg, 54% 수율, 98.38% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 453.17[M+H]+, rt = 3.26분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.50 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.88 - 5.73 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 4.0, 5.9 Hz, 4H), 3.29 - 3.03 (m, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1679] (R)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 90**(EN-1)) 및 (S)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 91**(EN-2))

[1680] 라세미 **실시예 89**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방

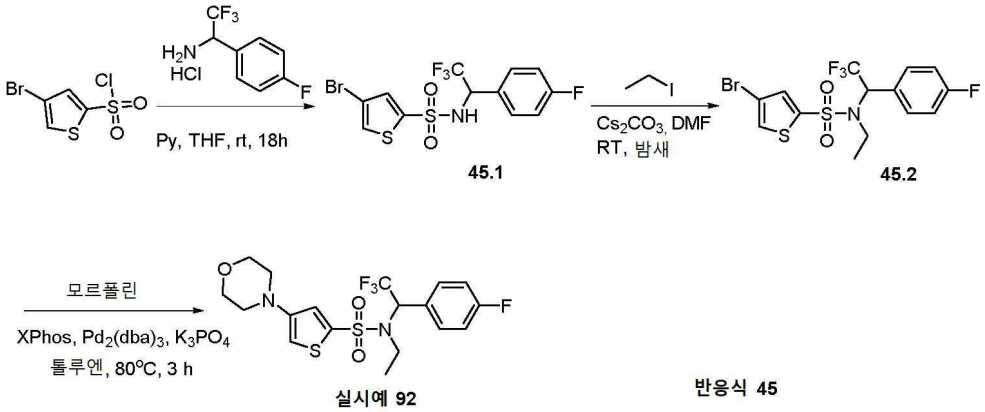
법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 90% 헥산과 10% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 310 nm의 파장에서 최대 20분까지 전개하도록 유지하였다.

[1681] **실시예 90:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(99.12% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 453.17[M+H]+, rt = = 3.26분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 4H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1682] **실시예 91:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(98.94% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 453.17[M+H]$^+$, rt = = 3.25분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 5H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1683] **실시예 92**

[1684] *N*-에틸-4-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드



반응식 45

[1685]

[1686] 4-브로모-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**45.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 4-브로모티오펜-2-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **45.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일(460 mg, 57% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 - 9.70 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.47 - 5.40 (m, 1H).

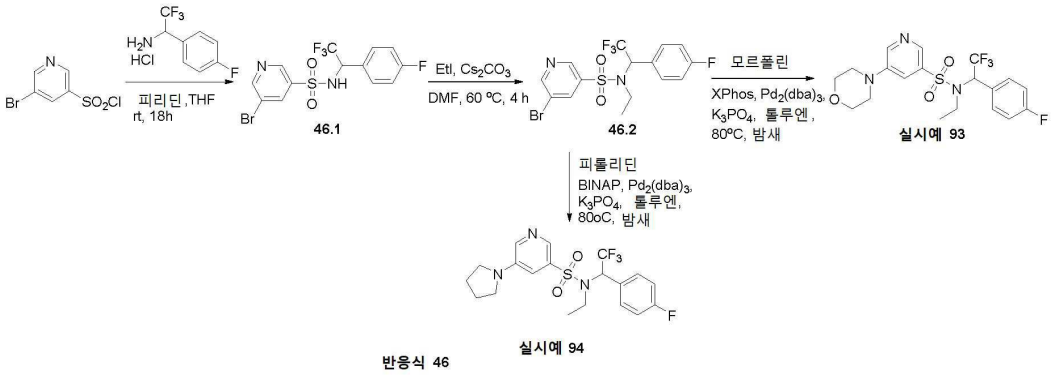
[1687] 4-브로모-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**45.2**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **45.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(중간체 **45.2**)을 무색의 끈적끈적한 검(280 mg, 65% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.00 - 5.90 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1688] *N*-에틸-4-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**실시예 92**)의 합성: 부흐발트 커플링; **방법 W**: 4-브로모-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티오펜-2-설폰아미드(**3.2**)(200 mg, 0.45 mmol)를 톨루엔(1 mL) 중에 용해시키고, 모르폴린(78 mg, 0.89 mmol)을 그것에 첨가한 후, K_3PO_4(143 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 아르곤으로 탈기하고, XPhos(21 mg, 0.045 mmol)를 그것에 첨가하였다. $Pd_2(dba)_3$(41 mg)를 불활성 분위기 하에서 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 유기 부분을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 92**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(25 mg, 25% 수율, 98.69%

순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 453.19[M+H]+, rt = = 3.31분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.38 (dd, *J* = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1689] **실시예 93 및 실시예 94**

[1690] *N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 93**) 및 *N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 94**):



반응식 46

[1691]

[1692] 5-브로모-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**46.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-브로모피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **46.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일(520 mg, 64% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.70 - 9.60 (m, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.60 - 5.40 (m, 1H).

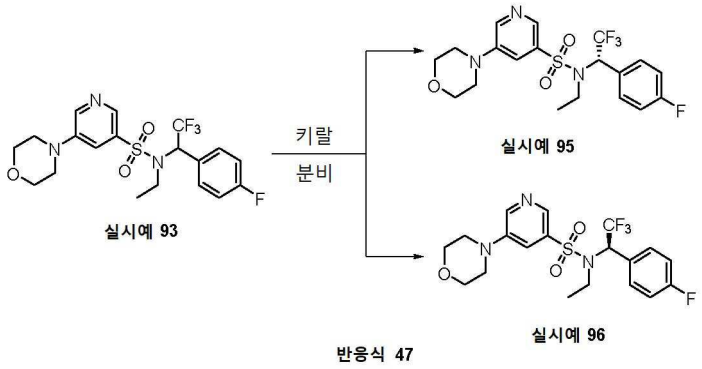
[1693] 5-브로모-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**46.2**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **46.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(중간체 **46.2**)을 황색의 끈적끈적한 검(180 mg, 32% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.03 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1694] *N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 93**)의 합성: 모르폴린을 사용하여 **방법 W**(부흐발트 커플링)에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **4.2**로부터 화합물(**실시예 93**)을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검(40 mg, 40% 수율, 97.39% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 448.25 [M+H]+, rt = 3.04분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 5.83 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 4H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1695] *N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 94**)의 합성: 리간드로서 BINAP 및 피롤리딘을 사용하여 **방법 W**(부흐발트 커플링)에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **46.2**로부터 **실시예 94**를 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검(70 mg, 36% 수율, 99.56% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 432.2 [M+H]+, rt = 3.07분(방법 9)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.06 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.32 - 3.14 (m, 5H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1696] **실시예 95 및 실시예 96**

[1697] (S)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 95**(EN-1)) 및 (R)-*N*-에틸-5-모르폴리노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 96**(EN-2))



반응식 47

[1698]

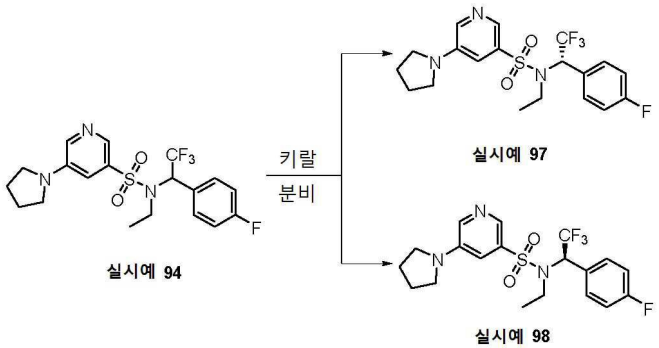
[1699] 라세미 **실시예 93**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼: CHIRALPAK IG(250 x 21 mm) 5μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 60% 헥산과 40% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 264 nm의 파장에서 최대 30분까지 전개하도록 유지하였다.

[1700] **실시예 95:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(96.52% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 448.2 [M+H]+, rt = 3.05분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 5H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1701] **실시예 96:** 황색의 끈적끈적한 검(98.03% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 448.2 [M+H]+, rt = 3.05분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.53 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 5H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1702] **실시예 97 및 실시예 98**

[1703] (S)-*N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 97**(EN-1)) 및 (R)-*N*-에틸-5-(피롤리딘-1-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 98**(EN-2))



반응식 48

[1704]

[1705] 라세미 **실시예 94**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼: CHIRALPAK IG(250 x 21 mm) 5μ, 주위 온도에

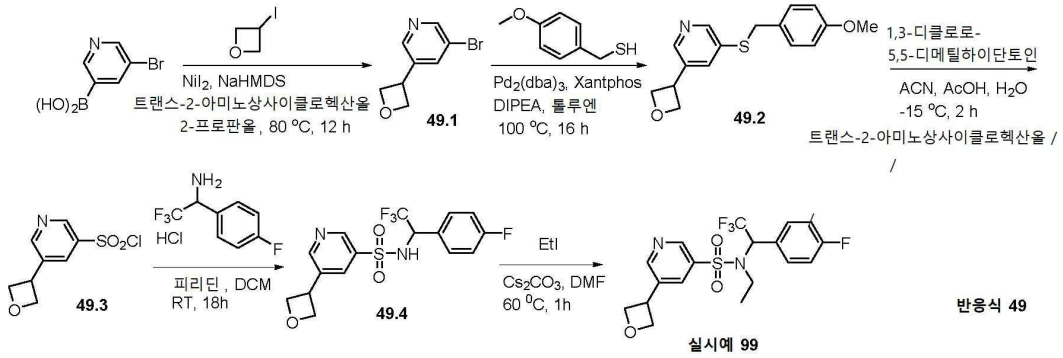
서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상은 60% 헥산과 40% EtOH의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 272 nm의 파장에서 최대 30분까지 전개하도록 유지하였다.

[1706] **실시예 97(EN-1):** 무색의 끈적끈적한 검(99.11% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 432.3 [M+H]+, rt = 3.46분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.06 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1707] **실시예 98(EN-2):** 무색의 끈적끈적한 검(98.82% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 432.3 [M+H]+, rt = 3.46분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.18 - 7.01 (m, 3H), 5.83 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.25 (m, 5H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1708] **실시예 99**

[1709] *N*-에틸-5-(옥세탄-3-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



[1710]

[1711] 3-브로모-5-(옥세탄-3-일)피리딘(**49.1**)의 합성: 스즈키 커플링; **방법 V:** (5-브로모피리딘-3-일)보론산(2 g, 9.91 mmol)을 2-프로판올(5 mL) 중에 용해시키고, *트랜스*-2아미노사이클로헥산올(45 mg, 0.3 mmol)을 그것에 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 탈기하고, NiI_2(93 mg, 0.3 mmol)를 그것에 첨가한 후, NaHMDS(5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 2-프로판올(10 mL) 중 3-요오도옥세탄(1.27 g, 6.94 mmol)을 그것에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색의 끈적끈적한 고체(1.0 g, 47% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.62 - 8.60 (m, 1H), 8.59 - 8.56 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 5.0 - 4.90 (m, 2H), 4.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 1H).

[1712] 3-((4-메톡시벤질)티오)-5-(옥세탄-3-일)피리딘(**49.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **49.1**로부터 중간체 **49.2**를 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검(150 mg, 45% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.40 - 8.30 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.0 - 4.80 (m, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H).

[1713] 5-(옥세탄-3-일)피리딘-3-설포닐 클로라이드(**49.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **49.2**로부터 설포닐 클로라이드(**49.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

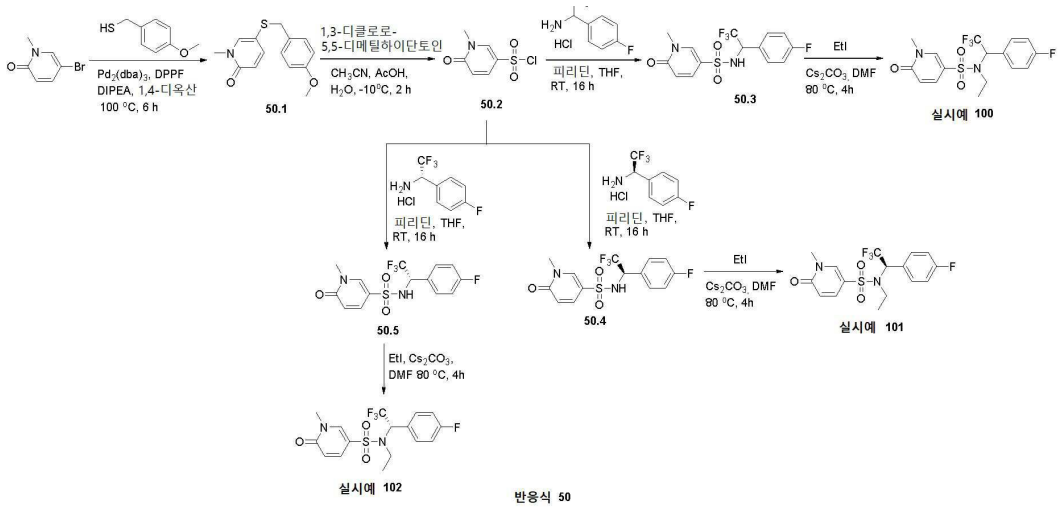
[1714] 5-(옥세탄-3-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**49.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**49.3**)로부터 중간체 **49.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 검(120 mg, 36% 수율)으로서 단리하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.53 - 9.50 (m, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.05 (brs, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.1 - 7.0 (m, 2H) 5.50 - 5.40 (m, 1H), 4.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H).

[1715] *N*-에틸-5-(옥세탄-3-일)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 99**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **49.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 원하는 화합물을 무색의 끈적끈적한 검(30 mg, 20% 수율, 98.37% 순도)으로서 단리하였다. 분취용 HPLC를 Waters 자동 정제 기기에서 행하였다. 컬럼: XBRIDGE PREP C18 OBD(250 x 19 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16.0 ml/분. 이동상: A = 물 중 20 mM NH_4HCO_3, B = 메탄올; 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 4분만에 40% A 및 60% B까지, 이어서 20분만에 24% A 및 76% B까지, 이어서 21분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성을 최대 24분까지 유지, 이어서 25분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 28분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 419.2 [M+H]+, rt = 2.74분(방법 9)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.89 - 5.80 (m, 1H), 5.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.70 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.11 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1716] **실시예 100 내지 실시예 102**

[1717] *N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드(**실시예 100**), (*R*)-*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드(**실시예 101**) 및 (*S*)-*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드(**실시예 102**)



반응식 50

[1718]

[1719] 5-((4-메톡시벤질)티오)-1-메틸피리딘-2(1H)-온(**50.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온으로부터 중간체 **50.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검(600 mg, 86% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.70 - 7.65 (brs, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

[1720] 1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-설포닐 클로라이드(**50.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **50.1**로부터 설포닐 클로라이드(**50.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1721] 1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드(**50.3**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**50.2**)로부터 중간체 **50.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 검(150 mg, 57% 수율)으로서

단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H).

[1722] *N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드**(실시예 100)**의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **50.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검(50 mg, 31% 수율, 99.61% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 393.1 [M+H]+, rt = 2.70분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.74 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1723] (*R*)-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드(**50.4**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**50.2**)로부터 중간체 **50.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검(130 mg, 53% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H).

[1724] (*R*)-*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드 **(실시예 101)**의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **50.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 분취용 HPLC 키랄 SFC로 추가로 정제하였다. 화합물을 밝은 황색 검(99.73% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 393.16 [M+H]+, rt = 2.43분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.9, 9.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.3, 8.3 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.88 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1725] 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 Thar SFC-80 시리즈 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 250 mm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동하고, 50 gm/분의 유량을 유지함; 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% [메탄올 중 0.3% IP 아민]을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 8분까지 전개하고, 또한 248 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

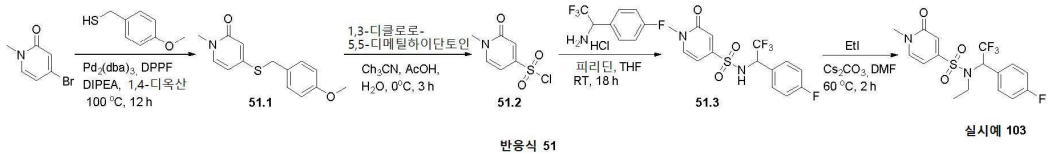
[1726] (S)-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드(**50.5**)의 합성: (S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**50.2**)로부터 중간체 **50.5**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 검(120 mg, 50% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H).

[1727] (*S*)-*N*-에틸-1-메틸-6-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-설폰아미드 **(실시예 102)**의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **50.5**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 분취용 HPLC 키랄 SFC로 추가로 정제하였다. 화합물을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(99.88% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 393.18 [M+H]+, rt = 2.43분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.9, 9.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.3, 8.3 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1728] 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 Thar SFC-80 시리즈 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 250 mm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동하고, 50 gm/분의 유량을 유지함; 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% [메탄올 중 0.3% IP 아민]을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 9분까지 전개하고, 또한 248 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[1729] **실시예 103**

[1730] *N*-에틸-1-메틸-2-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2-디하이드로피리딘-4-설폰아미드(**실시예 103**)



반응식 51

[1731]

[1732] 4-((4-메톡시벤질)티오)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(**51.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온으로부터 중간체 **51.1**을 합성하였다. 조 물질을 갈색의 끈적끈적한 고체(300 mg, 86% 수율)로서 단리하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

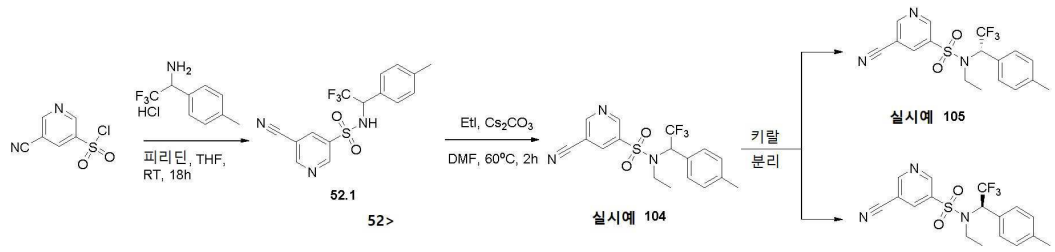
[1733] 1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-설포닐 클로라이드(**50.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **50.1**로부터 설포닐 클로라이드(**50.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1734] 1-메틸-2-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2-디하이드로피리딘-4-설폰아미드(**50.3**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**50.2**)로부터 중간체 **50.3**을 합성하였다. 조 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1735] *N*-에틸-1-메틸-2-옥소-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2-디하이드로피리딘-4-설폰아미드(**실시예 103**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **50.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 원하는 화합물을 백색 고체(10 mg, 40% 수율, 98.69% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 393.1 [M+H]+, rt = 2.62분(방법 9)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 2.3, 7.1 Hz, 1H), 6.01 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1736] **실시예 104 내지 실시예 106**

[1737] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 104**), (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 105**(EN-1)) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 106**(EN-2))



반응식 52

[1738]

[1739] 5-시아노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **52.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(150 mg, 48% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 9.70 - 9.65 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).

[1740] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 104**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **52.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 104**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(50 mg, 56% 수율, 99.51% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 384.0 [M+H]+, rt = 3.65분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.83 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.96 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.26 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

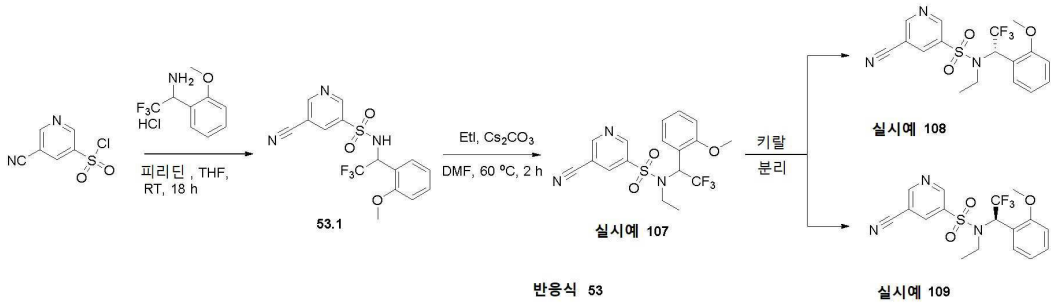
[1741] 라세미 **실시예 104**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 Thar SFC-80 시리즈 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 250 mm), 5 μ, 35ºC 온도에서 작동, 50 gm/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% 메탄올을 사용함. 이 등용매 혼합물을 230 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지하면서 최대 9분까지 전개하였다.

[1742] **5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(실시예 105(EN-1)):** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(98.18% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 384.3 [M+H]+, rt = 3.49분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.73 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

[1743] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 106(EN-2)):** 무색의 끈적끈적한 검(99.89% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 384.3 [M+H]+, rt = 3.49분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 5.73 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.18 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1744] **실시예 107 내지 실시예 109**

[1745] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 107**), (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 108**(EN-1)) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 109**(EN-2))

[1746] 

반응식 53

[1747] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **11.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일(250 mg, 55% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

[1748] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 107**): Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **53.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 107**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(85 mg, 32% 수율, 97.75% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 400.17 [M+H]+, rt = 3.14분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.17 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1749] (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 108**(EN-1)) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 109**):

[1750] 라세미 **실시예 107**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 Thar SFC-80 시리즈 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 250 mm), 5 μ, 35ºC 온도에서 작동, 40 mL/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% [헥산/에탄올[80/20] 중 0.2% 이소프로필아민]을 사용함, 이 등용매 혼합물을 278 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지하면서 최대 10분까지 전개함.

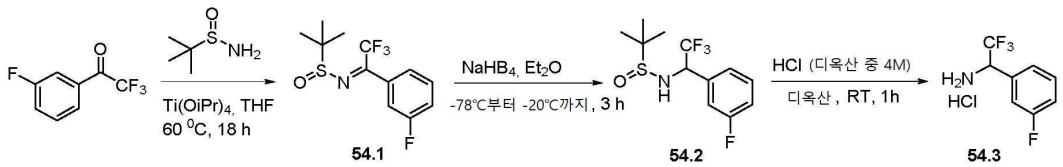
[1751] **실시예 108**: 황백색 고체(95.32% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 400.3 [M+H]+, rt = 3.39분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.01 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 - 3.21 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1752] **실시예 109**: 황백색 고체(97.47% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 400.3 [M+H]+, rt = 3.39분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 - 3.21 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1753] **실시예 110 내지 실시예 112**

[1754] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 110**), (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 111**(**EN-1**)) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 112**(**EN-2**))

[1755] 2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**1.3**)



반응식 54

[1756]

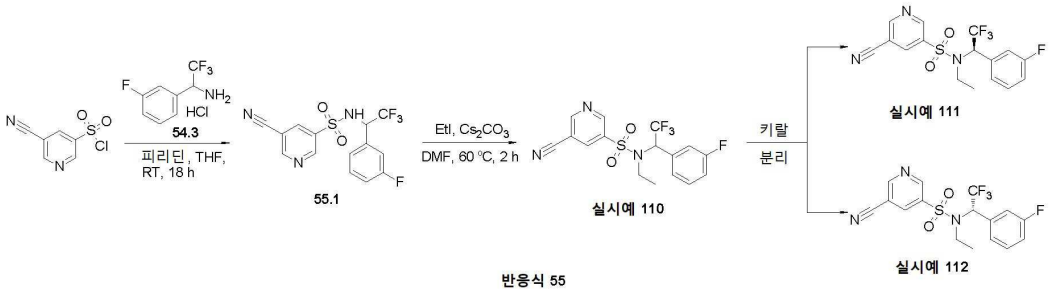
[1757] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸리덴)프로판-2-설핀아미드(**54.1**)의 합성: 이민 형성; **방법 P-I**: THF(10 mL) 중 2-메틸프로판-2-설핀아미드(695 mg, 5.726 mmol)의 교반된 용액에 $Ti(O^iPr)_4$(4 mL, 13.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-온(1 g, 5.206 mmol)을 그것에 첨가하고, 반응물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 조 반응 혼합물을 어떠한 후처리 및 정제 없이 다음 환원 단계에 전달하였다.

[1758] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸리덴)프로판-2-설핀아미드(**54.2**)의 합성: 이전 단계의 반응 혼합물을 -78℃에서 냉각시키고, 동일한 온도를 유지하면서 $NaBH_4$(580 mg, 15.24 mmol)를 반응물에 일부씩

첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -20℃에서 가온하고, 3시간 동안 교반하고, 이어서 격렬하게 교반하면서, 빙랭된 포화 NaCl 용액에 점진적으로 부었다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(4 × 30 mL)로 추출하고, 이어서 유기 부분을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 포화 NaCl 용액(30 mL)으로 추가로 세척하고, 건조시켰다(무수 Na_2SO_4). 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 중간체 **12.2**(900 mg, 60% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 1.05 (s, 9H).

[1759] 2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**54.3**)의 합성: 중간체 **54.2**(900 mg)를 1,4-디옥산(5 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(2 mL)을 그것에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**54.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1760] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 110**)



[1761] 반응식 55

[1762] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**55.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **55.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(450 mg, 62% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9.90 - 9.75 (m, 1H), 9.13 (d, *J* = 1.72 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) 7.40 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H).

[1763] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 110**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **55.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 110**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(150 mg, 30% 수율, 99.80% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 388.2 [M+H]+, rt = 3.11분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 µm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (dd, *J* = 2.1, 13.3 Hz, 2H), 8.92 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.10 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1764] (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 111**(**EN-1**)) 및 (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 112**(**EN-2**))

[1765] 라세미 **실시예 110**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm) 5u, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 80% 헥산, 10% EtOH, 10% 에틸 아세테이트, 0.1% 이소프로필아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 246 nm의 파장으로 최대 15분까지 전개하도록 유지하였다.

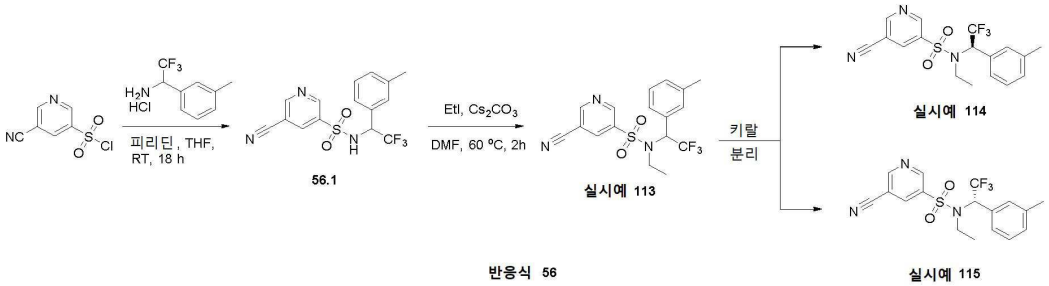
[1766] **실시예 111:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(99.89% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 388.2 $[M+H]^+$, rt = 3.26분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 µm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.41 - 9.23 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 7.48 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.10 (q,

J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1767] **실시예 112:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(99.74% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 388.2 $[M+H]^+$, rt = 3.26분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (dd, *J* = 2.0, 13.3 Hz, 2H), 8.92 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.10 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1768] **실시예 113 내지 실시예 115**

[1769] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 113**), (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 114**), (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 115**)



반응식 56

[1770]

[1771] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**56.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **56.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(450 mg, 62% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.70 - 9.60 (m, 1H), 9.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.0 (m, 4H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

[1772] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 113**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **56.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 113**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(145 mg, 29% 수율, 99.89% 순도)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 384.2 [M+H]+, rt = 3.69분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (dd, *J* = 2.1, 8.6 Hz, 2H), 8.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.95 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1773] (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 114**(**EN-1**)) 및 (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(m-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 115**(**EN-2**))

[1774] 라세미 **실시예 113**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralpak IG(4.6 x 250 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 1.0 ml/분. 이동상은 70% 헥산, 30% EtOH, 0.1% 이소프로필아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 246 nm의 파장으로 최대 15분까지 전개하도록 유지하였다.

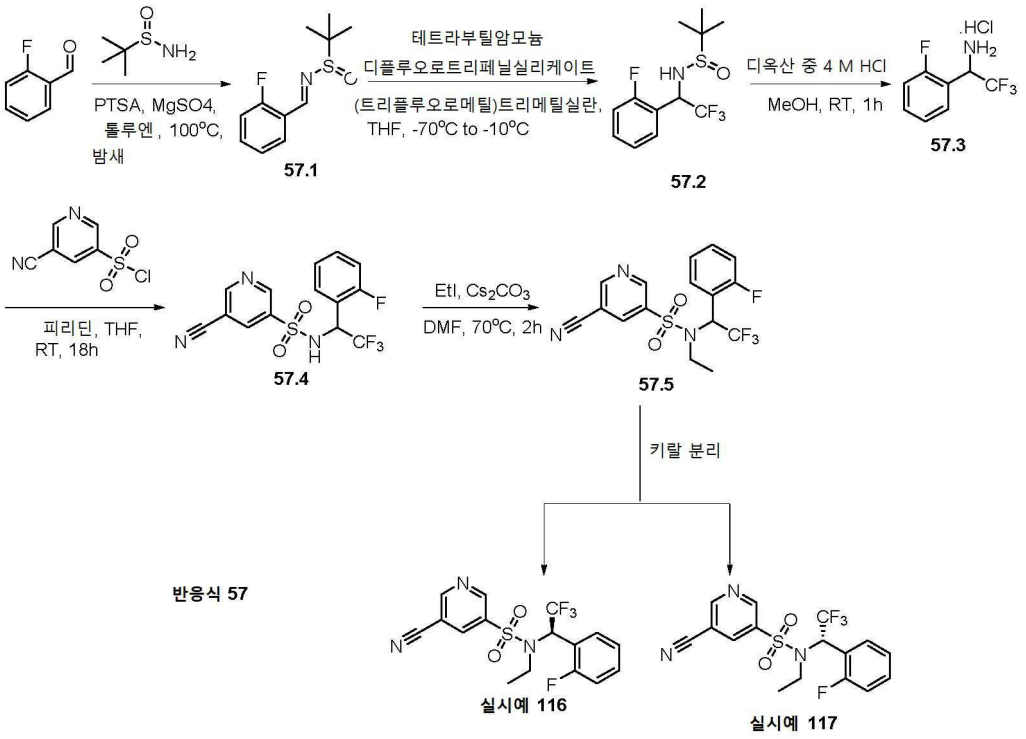
[1775] **실시예 114:** 무색의 끈적끈적한 검(98.77% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 384.3 [M+H]+, rt = 3.46분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 5.73 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1776] **실시예 115:** 무색의 끈적끈적한 검(99.23% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 384.3 [M+H]+, rt = 3.46분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.22 (d, *J* =

1.3 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 4H), 5.73 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.47 - 3.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1777] **실시예 116 및 실시예 117**

[1778] (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 116**) 및 (S)-5-시아노-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 117**)



반응식 57

[1779]

[1780] *N*-(2-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**57.1**)의 합성: 톨루엔(10 mL) 중 2-플루오로벤즈알데하이드(1 g, 5.20 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아미드(700 mg, 5.73 mmol)의 교반된 용액에 PTSA(100 mg, 0.52 mmol)를 첨가한 후, 무수 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 CC로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(400 mg, 34% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.5 - 7.30 (m, 2H), 1.19 (s, 9H).

[1781] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**57.2**)의 합성: THF(2 mL) 중 중간체 **57.1**(200 mg, 0.88 mmol)의 용액에 -70℃에서 THF(1 mL) 중 테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트(95 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. CF_3TMS(0.4 mL, 2.64 mmol)를 동일한 온도에서 적가하고, 반응물을 -70℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 -10℃까지 가온하고, 추가 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 -10℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(2 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 그것을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서의 CC로 정제하고, 화합물 **57.2**를 무색 검(200 mg, 수율 75%)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.20 - 5.00 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 1.25 (s, 9H).

[1782] 2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**57.3**)의 합성: 중간체 **57.2**(200 mg)를 1,4-디옥산(2 ml) 중에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(1 mL)을 그것에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**57.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1783] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**57.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오

로-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **57.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(130 mg, 56% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.02 - 9.95 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.50 - 5.40 (m, 1H).

[1784] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**57.5**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **57.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**57.5**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(50 mg, 36% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 6.8 MHz, 3H).

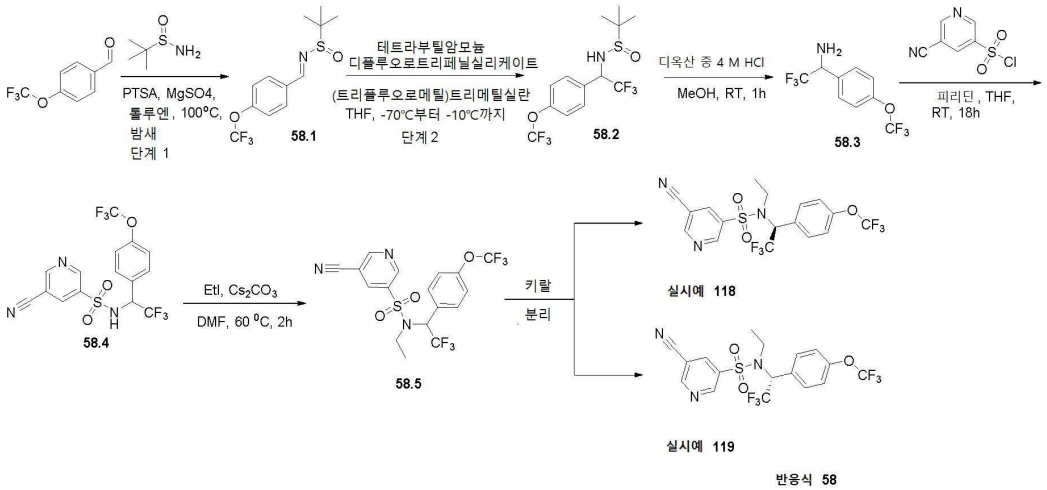
[1785] 라세미 **57.5**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 50 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 90% CO_2 및 10% 메탄올을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 9분까지 전개하고, 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[1786] **실시예 116:** 황색의 끈적끈적한 검(96.15% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 387.93 [M+H]+, rt = 3.44분(방법 14)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 6.14 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1787] **실시예 117:** 황색의 끈적끈적한 검(98.86% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 387.93 [M+H]+, rt = 3.44분(방법 14)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 6.14 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1788] **실시예 118 및 실시예 119**

[1789] (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 118**) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 119**)



반응식 58

[1790]

[1791] 2-메틸-N-(4-(트리플루오로메톡시)벤질리덴)프로판-2-설핀아미드(**58.1**)의 합성: 톨루엔(20 mL) 중 4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데하이드(2 g, 10.52 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아미드(1.53 g, 12.62 mmol)의 교반된 용액에 PTSA(100 mg, 0.53 mmol)를 첨가한 후, 무수 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교

반하고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 CC로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(2.5 g, 81% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.59(s, 1H), 8.08(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.1 Hz, 2H), , 1.18(s, 9H).

[1792] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**58.2**)의 합성: THF(11 mL) 중 중간체 **58.1**(2 g, 6.819 mmol)의 용액에 -70℃에서 THF(11 mL) 중 테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트(1.364 g, 1.364 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. CF_3TMS(10 mL, 68.19 mmol)를 동일한 온도에서 적가하고, 반응물을 -70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 그것을 -10℃까지 가온하고, 추가 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 -10℃에서 포화 NH4Cl 수용액(10 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 그것을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서의 CC로 정제하고, 화합물 **358.2**를 무색 검(1.6 g, 수율 65%)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 1.14 (s, 9H).

[1793] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**58.3**)의 합성: 중간체 **58.2**(200 mg)를 1,4-디옥산(2 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(1 mL)을 그것에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**58.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1794] 5-시아노-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**58.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **58.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(600 mg, 57% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 - 8.85 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.01 - 9.0 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.70 - 5.50 (m, 1H).

[1795] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**58.5**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **58.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**58.5**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(418 mg, 52% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.31 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 3.55 - 3.30 (m, 2H), 1.0 (t, J = 6.6 MHz, 3H).

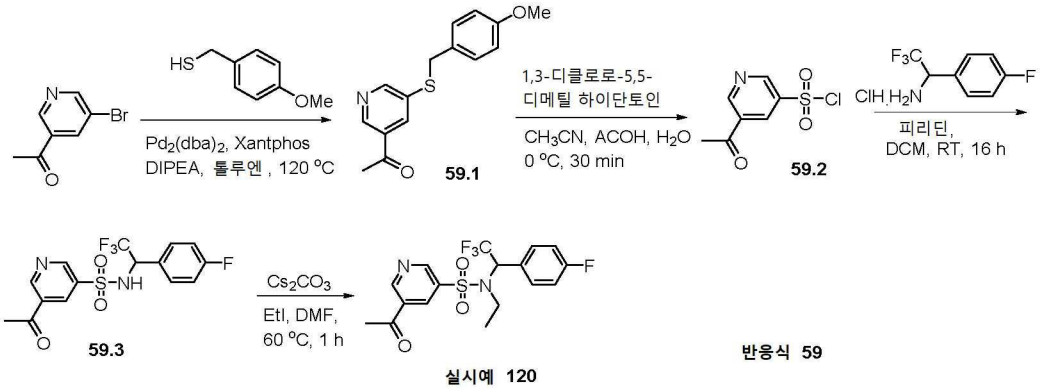
[1796] 라세미 **58.5**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 40 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 90% CO_2 및 10% 메탄올을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 9분까지 전개하고, 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[1797] **실시예 118:** 황색의 끈적끈적한 검(98.36% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 454.2 [M+H]+, rt = 3.53분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.82 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1798] **실시예 119:** 황색의 끈적끈적한 검(99.07% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 454.2 [M+H]+, rt = 3.53분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1799] **실시예 120**

[1800] 5-아세틸-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드:



반응식 59

실시예 120

[1801]

[1802] 1-(5-((4-메톡시벤질)티오)피리딘-3-일)에탄-1-온(59.1)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-온으로부터 중간체 59.1을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 59.1(2.5 g, 61% 수율)을 황색 검으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 274.3 [M+H]+, rt= 2.05분(방법 25) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[1803] 5-아세틸피리딘-3-설포닐 클로라이드(59.2)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 59.1로부터 설포닐 클로라이드(59.2)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

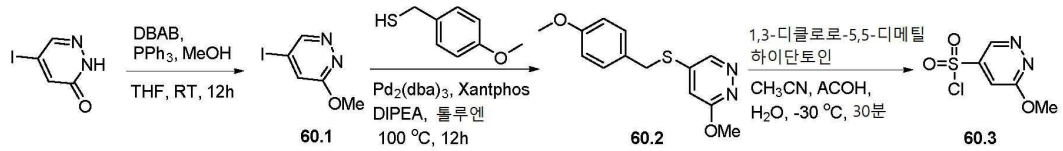
[1804] 5-아세틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(59.3)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 59.3을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검(200 mg, 19% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (376.85 [M+H]+),rt= 1.85분(방법 1) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

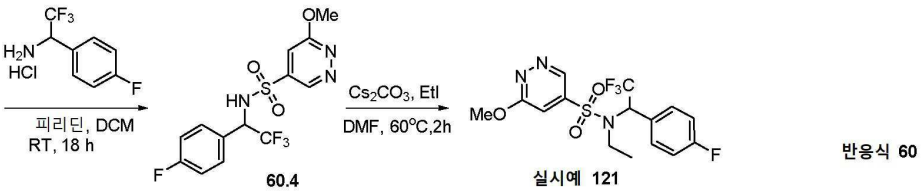
[1805] 5-아세틸-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 120**)의 합성: 60 ℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 59.3의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상(RP) 분취용 HPLC로 정제하여, 화합물을 백색 고체(10 mg, 99.62% 순도)로서 수득하였다.

[1806] RP 방법: WATERS 자동 정제 기기에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC-Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16.0 ml/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴; 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 50% A 및 50% B까지, 이어서 18분만에 20% A 및 80% B까지, 이어서 18.5분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성을 최대 21.5분까지 유지, 이어서 22분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 405.17 [M+H]+, rt= 3.44분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 - 9.26 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.16 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 0.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1807] **실시예 121**

[1808] *N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드





반응식 60

[1809]

[1810] 5-요오도-3-메톡시피리다진(**60.1**)의 합성: THF(100 mL) 중 5-요오도피리다진-3(2*H*)-온(3 g, 13.57 mmol)의 용액에 PPh_3(7.1 g, 27.15 mmol)를 첨가한 후, MeOH(3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, DBAB(4.6 g, 20.36 mmol)를 그것에 일부씩 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 그것을 물(50 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 × 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 50% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 5-요오도-3-메톡시피리다진을 백색 고체(3.0 g, 93% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.8 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 3.7 (s, 3H).

[1811] 3-메톡시-5-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(**60.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **60.1**로부터 중간체 **60.2**를 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 3-메톡시-5-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(258 mg, 75% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

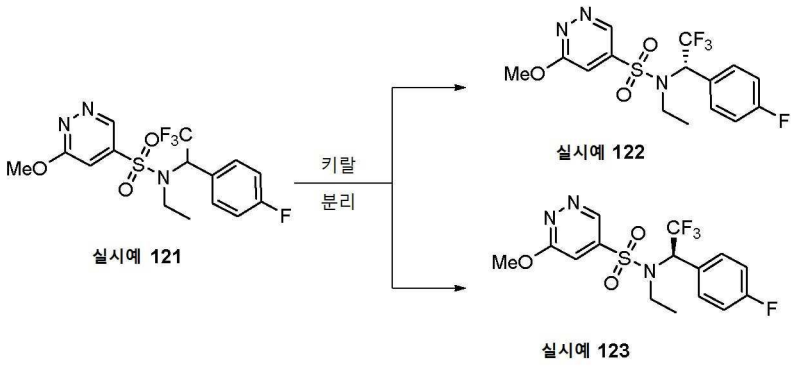
[1812] 6-메톡시피리다진-4-설포닐 클로라이드(**60.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **60.2**로부터 설포닐 클로라이드(**60.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1813] 6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드(**60.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**60.3**)로부터 중간체 **60.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **60.4**를 황색 검(60 mg, 17% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.98 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.67 - 5.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H).

[1814] *N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드(**실시예 121**)의 합성: 60℃에서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **60.4**의 에틸화를 수행하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **실시예 121**을 무색의 끈적끈적한 검(12 mg, 98.42% 순도, 25% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (394.0 $[M+H]^+$, rt = 2.84분(방법 9) [Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1815] **실시예 122 및 실시예 123**

[1816] (S)-*N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드(**실시예 122**) 및 (R)-*N*-에틸-6-메톡시-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리다진-4-설폰아미드(**실시예 123**)



반응식 61

[1817]

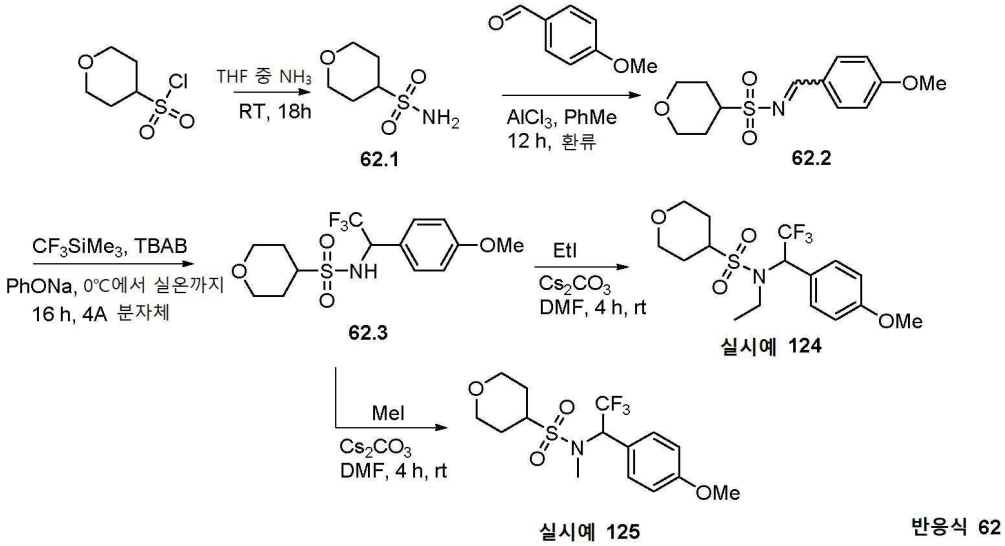
[1818] 라세미 **실시예 121**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 40 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 90% CO_2 및 메탄올 중 0.3% 이소프로필아민을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 9분까지 전개하고, 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[1819] **실시예 122:** 무색의 끈적끈적한 검(99.85% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 394.15 [M+H]+, rt = 2.97분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.1, 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (qt, *J* = 7.9, 15.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1820] **실시예 123:** 무색의 끈적끈적한 검(98.85% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 394.15 $[M+H]^+$, rt = 2.97분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1821] **실시예 124 및 실시예 125**

[1822] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 124**) 및 *N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 125**)



반응식 62

[1823]

[1824] 테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**62.1**)의 합성: THF(1 mL) 중 테트라하이드로-2*H*-피란-3-설포닐 클로라이드(400 mg, 2.16 mmol)의 교반된 용액에, 새로 제조된 THF 중 NH_3(20 mL)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 실온에

서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하였다. 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 중간체 **62.1**을 백색 고체(200 mg, 56% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.75 (s, 2H), 3.93 (dd, *J* = 4.6, 11.5 Hz, 2H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H).

[1825] *N*-(4-메톡시벤질리덴)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**62.2**)의 합성: 톨루엔(2 mL) 중 **62.1**(200 mg, 1.21 mmol) 및 4-메톡시벤즈알데하이드(224 mg, 1.45 mmol)의 교반된 용액에 $AlCl_3$(48 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

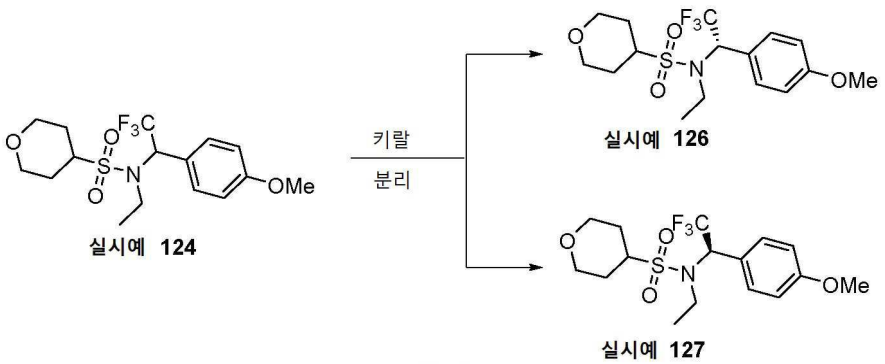
[1826] *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**62.3**)의 합성: N_2 분위기 하에서 톨루엔(3 mL) 중 **62.2**(300 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 TBAB(21 mg, 0.06 mmol)를 첨가한 후, 4Å 분자체를 첨가하였다. 반응물을 0℃까지 냉각시키고, CF_3SiMe_3(235 mg, 1.66 mmol)를 첨가한 후, 나트륨 페녹사이드(282 mg, 1.66 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na_2CO_3 용액(10 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 실리카를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **62.3**을 백색 고체(150 mg, 38% 수율)로서 수득하였다.

[1827] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 124**)의 합성: 실온에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **62.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. **실시예 124**를 백색 고체(70 mg, 42% 수율, 98.9% 순도)로서 수득하였다. GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 381.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.67 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.38 - 3.15 (m, 4H), 1.83 - 1.57 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1828] *N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 125**)의 합성: 실온에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **62.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. **실시예 125**를 무색 오일(205 mg, 49% 수율, 99.88% 순도)로서 수득하였다. GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 381.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.65 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 - 3.19 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 4H).

[1829] **실시예 126 및 실시예 127**

[1830] (S)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 126**) 및 (R)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 127**)



반응식 63

[1831]

[1832] 라세미 **실시예 124**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25

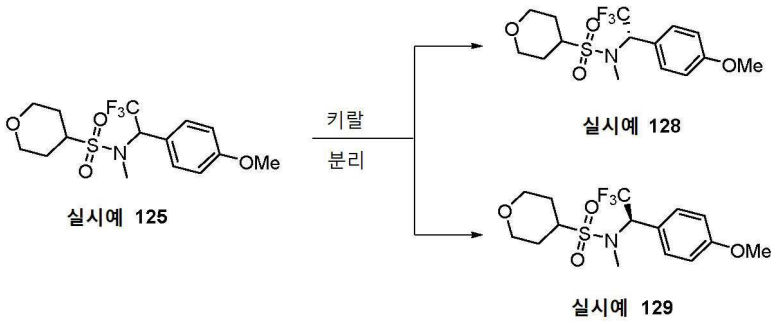
cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 60 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% [헥산/메탄올/이소프로판올[70/20/10]]을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 14분까지 전개하고, 228 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[1833] **실시예 126:** 백색 고체(18 mg, 98.79% 순도). GC-MS(CHE 300H- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 381.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.55 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.43 - 3.28 (m, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1834] **실시예 127:** 백색 고체(17 mg, 94.06% 순도). GC-MS(CHE 300H- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 381.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.28 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.22 - 1.72 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1835] **실시예 128 및 실시예 129**

[1836] (S)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 128**) 및 (R)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 129**)



반응식 64

[1837]

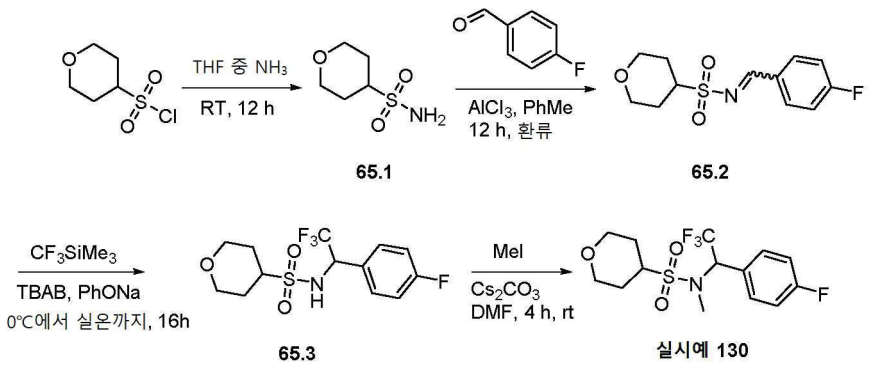
[1838] 라세미 **실시예 125**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 50 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% 메탄올을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 12분까지 전개하고, 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[1839] **실시예 128:** 백색 고체(60 mg, 98.33% 순도). GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 367.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 4H).

[1840] **실시예 129:** 백색 고체(62 mg, 99.95% 순도). GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 367.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.65 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 4H).

[1841] **실시예 130**

[1842] *N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드



반응식 65

[1843]

[1844] 테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**65.1**)의 합성: THF(15 mL) 중 NH_3의 교반된 용액에, 테트라하이드로-2*H*-피란-4-설포닐 클로라이드(200 mg, 1.335 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 1:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **65.1**을 백색 고체(115 mg, 51% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.75 (s, 2H), 3.93 (dd, *J* = 4.6, 11.5 Hz, 2H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H).

[1845] *N*-(4-플루오로벤질리덴)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**65.2**)의 합성: 톨루엔(5 mL) 중 중간체 **65.1**(350 mg, 2.12 mmol) 및 4-플루오로벤즈알데하이드(289 mg, 2.33 mmol)의 교반된 용액에 $AlCl_3$(113 mg, 0.84 mmol)를 첨가하고, 반응물을 12시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 여과하였다. 이어서, 여과액을 농축시키고, 펜탄:에테르(1:1)로 분쇄(triturate)하였다. 조 물질을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1846] *N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**12.3**)의 합성: 톨루엔(4 mL) 중 중간체 **65.2**(200 mg, 0.74 mmol)의 교반된 용액에 TBAB(14 mg, 0.04 mmol) 및 4A 분자체를 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 냉각시키고, CF_3SiMe_3(39 mg, 0.27 mmol)를 그것에 첨가한 후, PhONa(128 mg, 1.10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 포화 Na_2CO_3(10 mL)로 희석시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 조 잔류물을 1:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **65.3**을 무색 오일(140 mg, 55% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 3.98 - 3.71 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 1H).

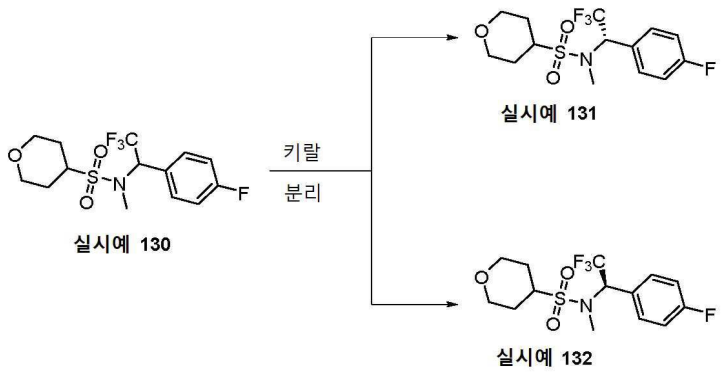
[1847] *N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 130**)의 합성: 실온에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **65.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. **실시예 130**을 백색 고체(190 mg, 73% 수율, 99.19% 순도)로서 수득하였다. GC-MS(CHE 300-방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 355.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 5.70 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15 - 1.81 (m, 4H).

[1848] **실시예 131 및 실시예 132**

[1849] (S)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예 131**) 및 (R)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-설폰아미드(**실시예**

132)

[1850] 라세미 **실시예 130**의 키랄 분리는 하기에 언급된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: REFLECT C-아밀로스-A 컬럼(30 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 60 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 65% CO_2 및 35% 메탄올을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 10분까지 전개하고, 214 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.



반응식 66

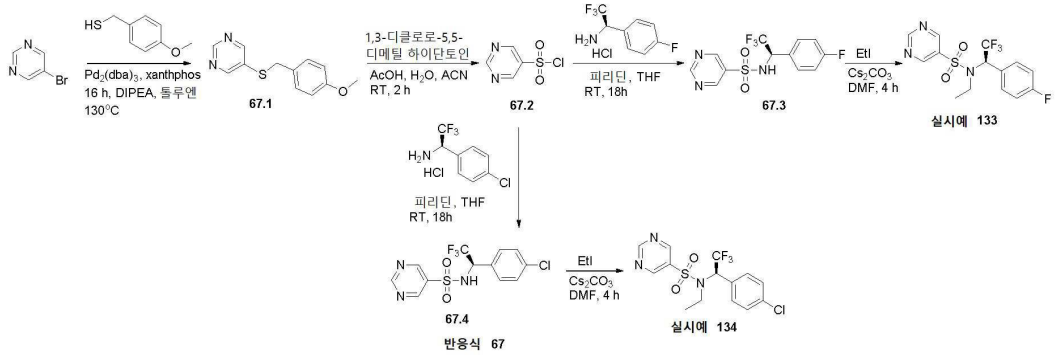
[1851]

[1852] **실시예 131:** 백색 고체(72 mg, 98.28% 순도). GC-MS(CHE 300H- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 355.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.48 (dd, J = 5.2, 8.5 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.70 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.18 - 1.84 (m, 4H).

[1853] **실시예 132**: 백색 고체(70 mg, 99.80% 순도). GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 355.1 ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.70 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10 - 1.86 (m, 4H).

[1854] **실시예 133 및 실시예 134**

[1855] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 133**) 및 (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-에틸피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 134**)



반응식 67

[1856]

[1857] 5-((4-메톡시벤질)티오)피리미딘(**67.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모피리미딘으로부터 중간체 **67.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1858] 피리미딘-5-설포닐 클로라이드(**67.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **67.1**로부터 설포닐 클로라이드(**67.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1859] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**67.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루

오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**67.2**)로부터 중간체 **67.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물을 백색 반고체(500 mg, 17.76%)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 336.0 [M+H$^+$], rt = 2.57분(방법 9) [Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

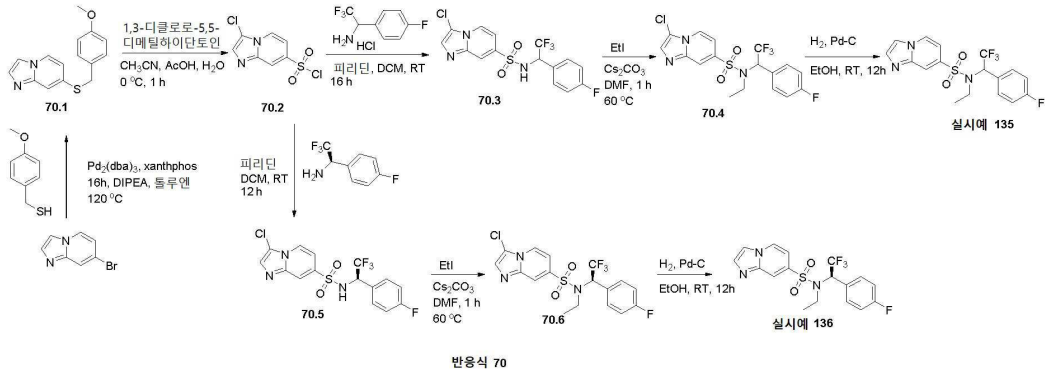
[1860] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 133**)의 합성: 60℃에서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **67.3**의 에틸화를 수행하였다. 화합물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. **실시예 133**을 백색 고체(60 mg, 13% 수율, 96.71% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 364.14 [M+H$^+$], rt = = 3.08분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 9.39 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.81 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1861] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**67.4**)의 합성: (R)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**67.2**)로부터 중간체 **67.4**를 합성하였다. 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1862] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-에틸피리미딘-5-설폰아미드(**실시예 134**)의 합성: 60℃에서 Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **67.4**의 에틸화를 수행하였다. 화합물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. **실시예 134**를 무색 오일(15 mg, 42% 수율, 99.19% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 380.09 [M+H$^+$], rt = 3.20분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm))]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.13 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1863] **실시예 135 및 실시예 136**

[1864] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 135**) 및 (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 136**)



반응식 70

[1865]

[1866] 7-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**70.1**)의 합성: 부흐발트 커플링; **방법 AA:** 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(1.0 g, 5.07 mmol)을 톨루엔(3 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (4-메톡시페닐)메탄티올(0.94 g, 6.09 mmol)을 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 탈기하고, DIPEA(1.9 mL, 15.22 mmol)를 그것에 첨가하였다. 이어서, Xanthphos(176 mg, 0.30 mmol)를 불활성 분위기 하에서 그것에 첨가한 후, $Pd_2(dba)_3$(140 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료(TLC 및 LCMS에 의해 모니터링됨) 후에, 그것을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 여과액을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 분쇄하여, 황색 검으로서 생성물 **70.1**(1g, 72% 수율)을 수득하였다.

[1867] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**70.2**)의 합성: 설포닐 클로라이드의 합성; **방법 AB:**

MeCN(2 mL) 중 중간체 **70.1**(300 mg, 1.07 mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 냉각시키고, 첨가된 AcOH(0.25 mL) 및 H_2O(0.5 mL)의 혼합물을 용액에 첨가하였다. 용액을 교반하고, 1,3-디클로로-5,5-디메틸 하이단토인(435 mg, 6.45 mmol)을 그것에 일부씩 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 그것을 빙랭수(5 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 물(5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 이어서, 그것을 여과하고, 유기 부분을 증발 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1868] 3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**70.3**)의 합성: 설폰아미드화; **방법 AC:** 조 설포닐 클로라이드(**70.2**)에 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(165 mg, 0.59 mmol) 및 피리딘(0.2 mL, 2.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 were then 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **70.3**(30 mg, 12%)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 407.9 $[M+H]^+$, rt = 3.13분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[1869] 3-클로로-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**70.4**)의 합성: 알킬화; **방법 AD:** 설폰아미드(**70.3**)(60 mg, 0.15 mmol)를 밀봉 튜브 내에서 DMF(0.5 mL) 중에 용해시키고, Cs_2CO_3(72 mg, 0.22 mmol)를 그것에 첨가하였다. 그것을 교반하고, 그것에 에틸 요오다이드(0.1 mL, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 중간체 **70.4**(40 mg, 70% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1870] *N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 135**)의 합성: 수소화; **방법 AE:** 에탄올(1 mL) 중 중간체 **70.4**(50 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 C 상의 Pd(10% w/w)(5 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에서 45 psi 압력에서 실온에서 12시간 동안 파르 진탕기 베셀(Parr shaker vessel) 내에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 **실시예 135**(11 mg, 24% 수율, 99.54% 순도)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.1 $[M+H]^+$, rt = 2.74분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.2, 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1871] (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**70.5**).

[1872] (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**70.2**)로부터 중간체 **70.5**를 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **70.5**(140 mg, 24%)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 407.74 $[M+H]^+$, rt = 1.88분(방법 15) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

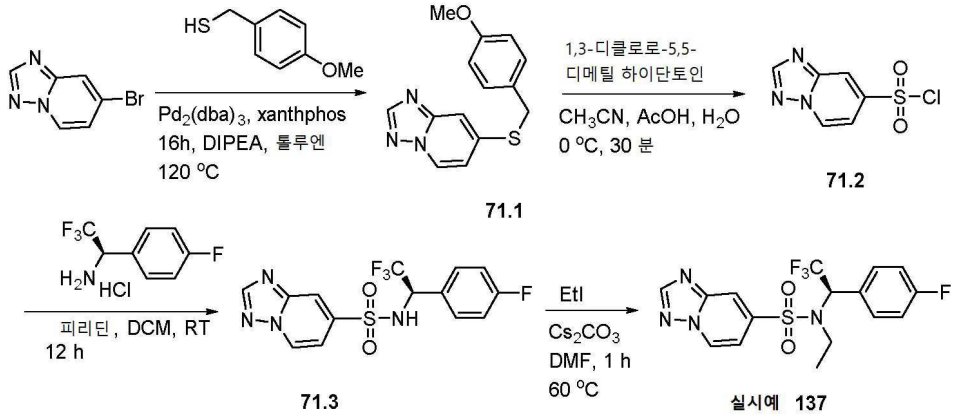
[1873] (*R*)-3-클로로-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**70.6**). **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **70.5**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **70.6**(50 mg; 87% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1874] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 136**)의

합성: 에탄올(1 mL) 중 중간체 **70.6**(50 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 C 상의 10% Pd(2 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에서 45 psi 압력에서 실온에서 12시간 동안 파르 진탕기 베셀 내에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 주황색 고체로서 **실시예 136**(28 mg, 46% 수율, 98.79% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.19 $[M+H]^+$, rt = 3.03분(방법 9) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.29 - 8.21 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.83 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1875] **실시예 137**

[1876] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 137**)



반응식 71

[1877]

[1878] 7-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(**71.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘으로부터 중간체 **71.1**을 합성하였다. 이어서, 반응 혼합물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 중간체 **71.1**(500 mg, 71% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[1879] [1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**71.2**)의 합성: **방법 B**에 기재된 절차에 따라 중간체 **71.1**로부터 설포닐 클로라이드(**71.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1880] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**71.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**71.2**)로부터 중간체 **71.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **71.3**을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.75 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.55 - 5.45 (m, 1H).

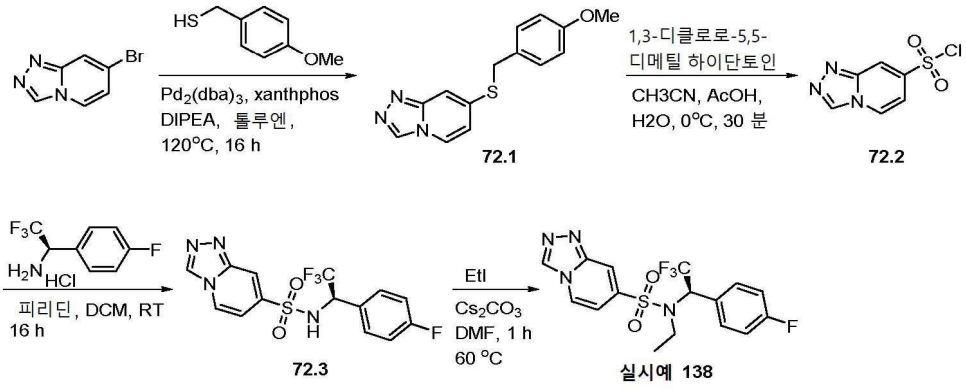
[1881] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 137**).

[1882] **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **71.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예**

137)(55 mg, 25% 수율, 96.23% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.3 $[M+H]^+$, rt = 3.05분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1883] **실시예 138**

[1884] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-설폰아미드



반응식 72

[1885]

[1886] 7-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘(**72.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘으로부터 중간체 **72.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **72.1**(1.2 g, 72% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.10 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.0 - 6.8 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

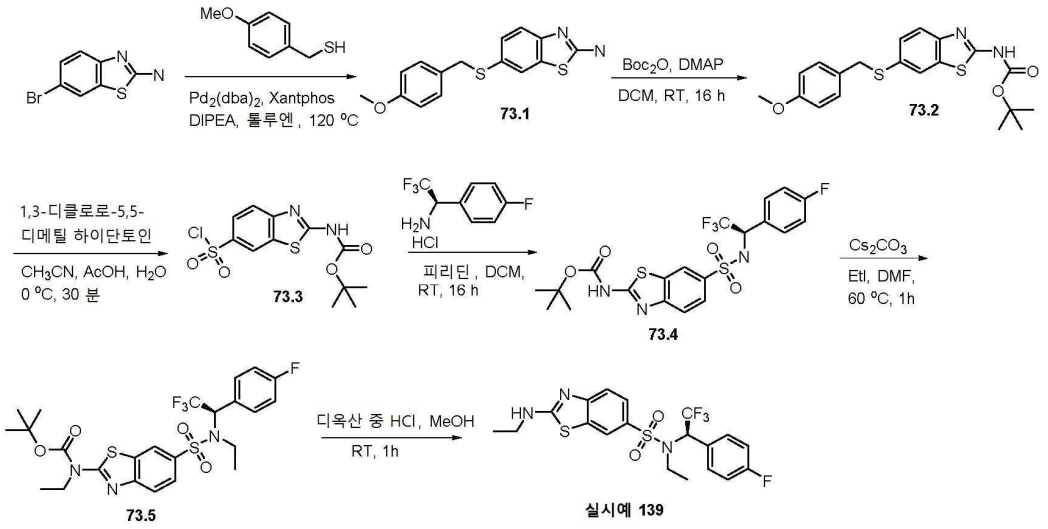
[1887] [1,2,4]-트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**72.2**)의 합성: **방법 B**에 기재된 절차에 따라 중간체 **72.1**로부터 설포닐 클로라이드(**72.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1888] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-설폰아미드(**72.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**72.2**)로부터 중간체 **72.3**을 합성하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **72.3**(100 mg, 22% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 5.55 - 5.40 (m, 1H).

[1889] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 138**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **72.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(**실시예 138**)을 무색 오일(40 mg, 18% 수율, 98.97% 순도)로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.18 $[M+H]^+$, rt = 2.92분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.96 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1890] **실시예 139**

[1891] 5-시아노-*N*-(2-하이드록시에틸)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



[1892] 반응식 73

[1893] 6-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-아민(**73.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모벤조[d]티아졸-2-아민으로부터 중간체 **73.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 6-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-아민(800 mg, 조 물질)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 303.0 $[M+H]^+$, rt = 1.74분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[1894] tert-부틸 (6-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(**4.2**)의 합성: *N*-Boc 보호: **방법 AF:** DCM(3 ml) 중 중간체(800 mg, 2.64 mmol)의 교반된 용액에 Boc_2O(2 mL)를 첨가한 후, DMAP(4 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2 × 25 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(2 × 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 40% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **73.2**를 수득하였으며, 이것은 끈적끈적한 검(500 mg, 47% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.04 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

[1895] tert-부틸 (6-(클로로설포닐)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(**73.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **73.2**로부터 설포닐 클로라이드(**73.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1896] tert-부틸 (*R*)-(6-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(**73.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**73.3**)로부터 중간체 **733.4**를 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 설폰아미드(**73.3**)(150 mg, 12% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 506.1 (M+H)+, rt = 1.95분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

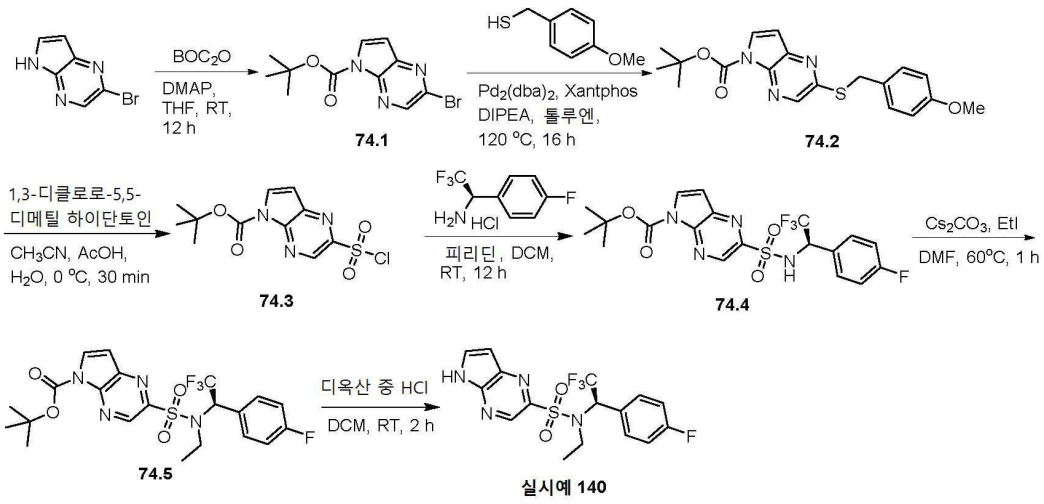
[1897] tert-부틸 (*R*)-에틸(6-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)카르바메이트(**73.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **73.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 고체로서 원하는 화합물(80 mg, 27% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.4 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.93-5.86 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.4-3.35 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H).

[1898] (*R*)-*N*-에틸-2-(에틸아미노)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(**실시예 139**)의 합성: *N*-Boc-탈보호: **방법 AG:** MeOH(2 ml) 중 중간체 **73.5**(60 mg, 0.09 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4 M HCl(1 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 잔류물을 K_2CO_3 수용액(10 mL)과 함께 교반하였다. 이어서, 그것을 DCM(2 × 15 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(2 × 10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물(**실시예 139**)을 백색 고체(15 mg, 39% 수율, 99.49% 순도)로서 단리하였다.

[1899] 역상 분취용 HPL 정제 방법: 분취용 HPLC를 WATERS 자동 정제 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: YMC-Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16.0 ml/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 탄산암모늄, B = 아세토니트릴; 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 40% A 및 60% B까지, 이어서 18분만에 22.9% A 및 77.1% B까지, 이어서 18.5분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성을 최대 21.5분까지 유지, 이어서 22분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 462.19 $[M+H]^+$, rt = 3.27분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.19 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1900] **실시예 140**

[1901] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-5*H*-피롤로[2,3-b]피라진-2-설폰아미드



반응식 74

[1902]

[1903] tert-부틸 2-브로모-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트(**74.1**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모-5*H*-피롤로[2,3-b]피라진으로부터 중간체 **74.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **74.1**을 수득하였으며, 이것은 황색 검(2.5 g, 83% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.66 (s, 9H).

[1904] tert-부틸 2-((4-메톡시벤질)티오)-5*H*-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트(**74.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **74.1**로부터 중간체 **74.2**를 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **74.1**(1.0 g, 80% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

[1905] tert-부틸 2-(클로로설포닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트(**74.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에

따라 중간체 **74.2**로부터 설포닐 클로라이드(**74.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

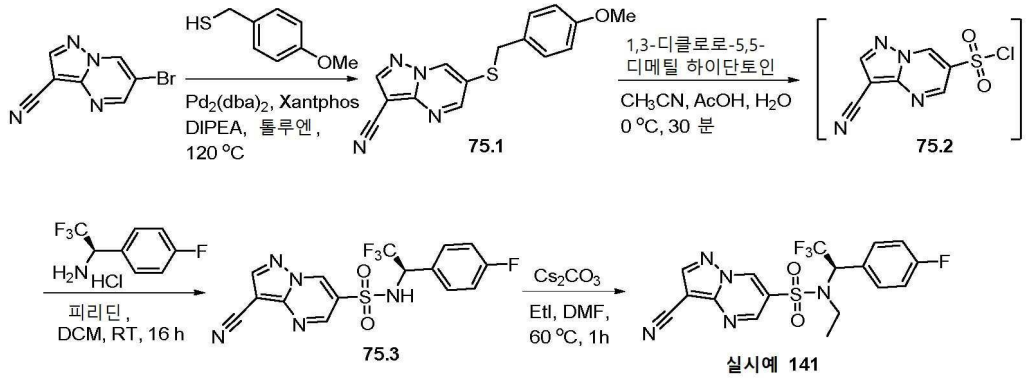
[1906] tert-부틸 (*R*)-2-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-5*H*-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트(**74.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**74.3**)로부터 중간체 **74.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**74.4**)(70 mg, 11% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.70 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 1.62 (s, 9H).

[1907] tert-부틸 (*R*)-2-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트(**74.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **74.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **74.5**(24 mg, 56% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDC13): δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 7.0 (m, 2H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1908] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-5*H*-피롤로[2,3-b]피라진-2-설폰아미드(**실시예 140**)의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **74.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 추가로 동결건조시켜, 백색의 끈적끈적한 고체로서 화합물(**실시예 140**)(15 mg, 96.55% 순도, 78% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.1 $[M+H]^+$, rt = 2.80분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.69 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 1.7, 3.7 Hz, 1H), 5.97 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1909] **실시예 141**

[1910] (*R*)-3-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드



반응식 75

[1911]

[1912] 6-((4-메톡시벤질)티오)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴(**75.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴로부터 중간체 **75.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **75.1**(1.3 g, 90% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

[1913] 3-시아노피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설포닐 클로라이드(**75.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **75.1**로부터 설포닐 클로라이드(**75.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직

접 사용하였다.

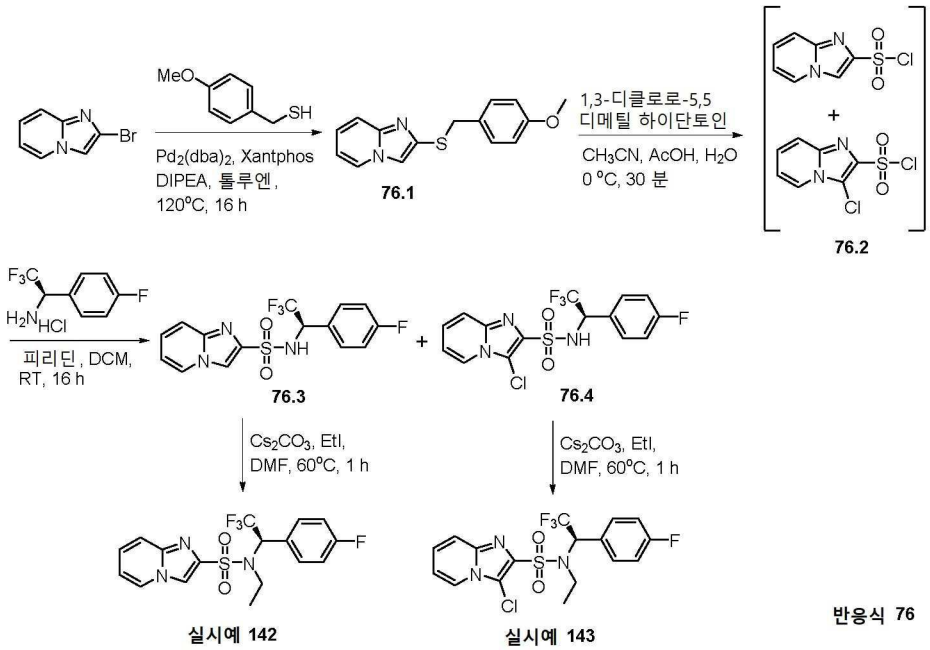
[1914] (*R*)-3-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드(**75.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**75.2**)로부터 중간체 **75.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(170 mg, 26% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10 - 9.9 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.55 - 5.45 (m, 1H).

[1915] (*R*)-3-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드 (**실시예 141**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **75.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물(**실시예 141**)을 백색 고체(10 mg, 99.96% 순도, 5% 수율)로서 단리하였다. RP 방법: 분취용 HPLC를 WATERS 자동 정제 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Xbridge C18(250 x 19 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16.0 ml/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 메탄올; 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 40% A 및 60% B까지, 이어서 18분만에 20% A 및 80% B까지, 이어서 18.5분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성을 최대 21.5분까지 유지, 이어서 22분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 426.07 [M-H], rt = 3.24분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.98 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.16 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.34 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1916] **실시예 142 및 실시예 143**

[1917] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드(**실시예 142**)

[1918] 및 (*R*)-3-클로로-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드 (**실시예 143**)



반응식 76

[1919]

[1920] 2-((4메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**76.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 A**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모이미다조[1,2-a]피리딘으로부터 중간체 **76.1**을 합성하였다. 조 물질을 50% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 끈적끈적한 검으로서 화합물 **76.1**(750 mg, 55% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47-8.41 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.48-6.42 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[1921] 이미다조[1,2-a]피리딘-2-설포닐 클로라이드 및 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-2-설포닐 클로라이드(**76.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **76.1**로부터 설포닐 클로라이드(**76.2**)를 합성하였다. 설포닐 클로라이드의 조 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

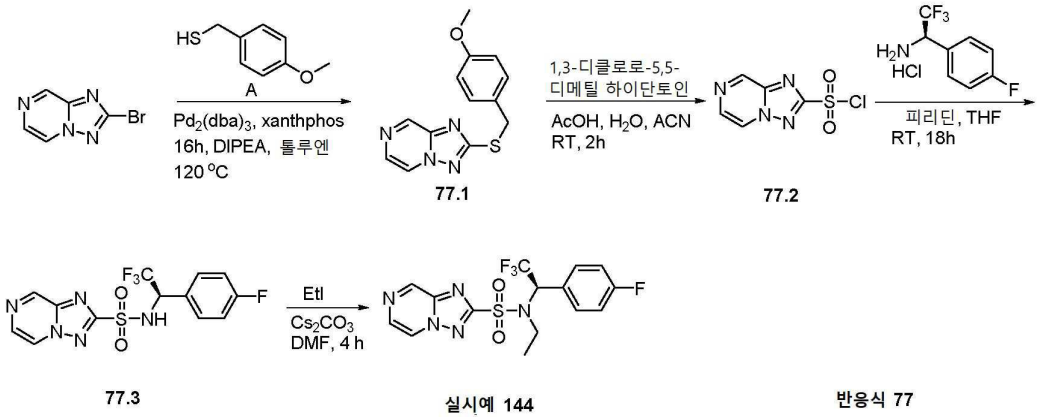
[1922] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드(**76.3**) 및 (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드(**76.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**76.2**)로부터 중간체 **76.3**을 합성하였다. 조 잔류물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **76.3**(90 mg, 45% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.47(d, *J* = 6.72 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 3H), 5.21 (s, 1H). 화합물 **76.3** 및 화합물 **76.4** 둘 모두를 함유하는 혼합물 중에서 화합물 **76.4**를 단리하였다.

[1923] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드(**실시예 142**)의 합성: 60℃에서 **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **76.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 142**)(60 mg, 45% 수율, 97.15% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.18 $[M+H]^+$, rt = 3.10분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.88 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1924] (*R*)-3-클로로-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-설폰아미드(**실시예 143**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **76.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 143**)(25mg, 39% 수율, 99.84% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 436.17 $[M+H]^+$, rt = 3.17분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.33 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1925] **실시예 144**

[1926] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-설폰아미드



[1927]

[1928] 2-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진(**77.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진으로부터 중간체 **77.1**을 합성하였다. 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 잔류물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검

으로서 화합물 **77.1**(750 mg, 65% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (d, 1H), 9.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[1929] [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-설포닐 클로라이드(**77.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **77.1**로부터 설포닐 클로라이드(**77.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

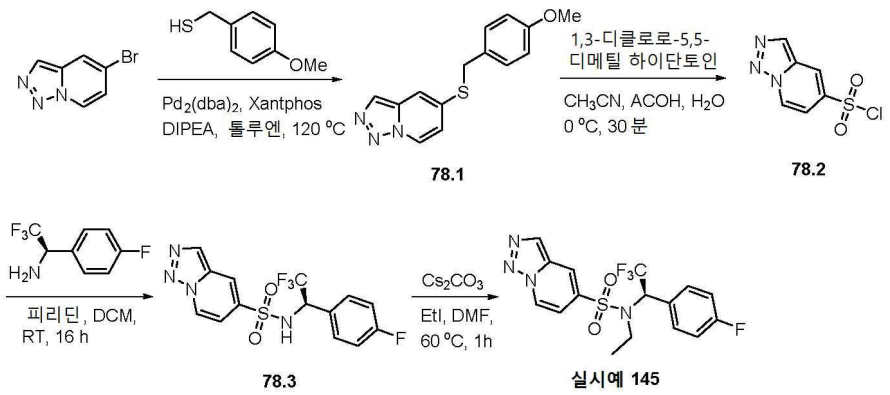
[1930] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-설폰아미드(**77.3**)의 합성:

[1931] (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-설포닐 클로라이드(**77.2**)로부터 중간체 **77.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **77.3**(80 mg, 31% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.10 - 9.05 (m, 1 H), 8.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 (t, J = 8.8 Hz, 1H).

[1932] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 144**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **8.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 **실시예 144**(20 mg, 26% 수율, 97.35% 순도)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.17 [M+H]+, rt = 3.12분(방법 2) Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 9.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.96 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1933] **실시예 145**

[1934] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드



반응식 78

[1935]

[1936] 4-메톡시-5-((4-메톡시벤질)티오)니코티노니트릴(**78.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 중간체 **78.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**78.1**)(72% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.34 [M+H$^+$], rt = 2.72분(방법 2) Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm).

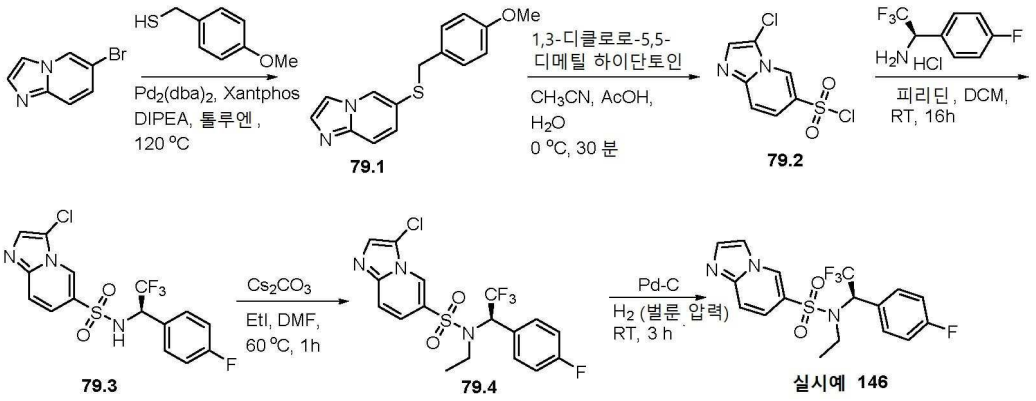
[1937] [1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설포닐 클로라이드(**78.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **78.2**를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**78.2**)를 어떠한 정제 없이 다음 단계인 설폰아미드화 반응에 사용하였다.

[1938] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드(**78.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **78.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**78.3**)(300 mg, 52% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.0[M+H$^+$], rt = 2.79분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼 (3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[1939] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드(**실시예 145**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **78.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 145**)(75 mg, 62% 수율, 99.63% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.18 [M+H]+, rt = 3.09분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.82 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1940] **실시예 146**

[1941] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드



반응식 79

[1942]

[1943] 6-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**79.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘으로부터 중간체 **79.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **79.1**(1.0 g, 78% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.0 [M+H]+, rt = 1.53분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[1944] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**79.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **79.1**로부터 설포닐 클로라이드(**79.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1945] (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**79.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**79.2**)로부터 중간체 **79.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(250 mg, 16% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.60 - 5.45 (m, 1H).

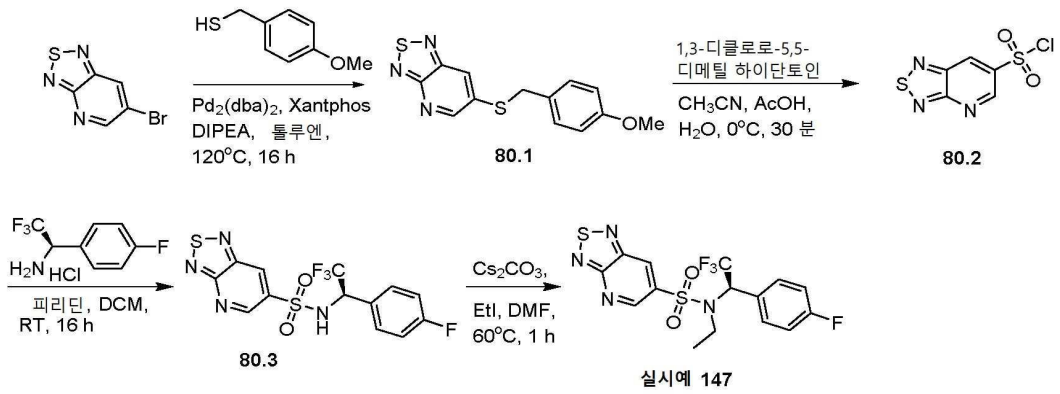
[1946] (*R*)-3-클로로-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**79.4**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **79.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1

에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물(100 mg, 25% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.20 - 6.0 (m, 1H), 3.60 - 3.30 (m, 2H), 1.02 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1947] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 146**)의 합성: 에탄올(10 mL) 중 중간체 **79.4**(110 mg, 0.25 mmol)의 용액을 아르곤으로 탈기하고, 그것에 C 상의 Pd(10% w/w)(20 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 3시간 동안 H_2 분위기(벌룬 압력) 하에서 교반하였다. 이어서, 그것을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물(**실시예 146**)을 백색 고체(25 mg, 99.66% 순도, 25% 수율)로서 단리하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 WATERS PDA 검출기 2998이 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 60% A 및 40% B의 이동상 초기 조성, 이어서 20분만에 10% A 및 90% B까지, 이어서 22분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 24분까지 유지, 이어서 24.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 28분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 402.1 [M+H]+, rt = 2.73분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.01 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.01 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1948] **실시예 147**

[1949] (R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드



반응식 80

[1950]

[1951] 6-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘 **80.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘으로부터 중간체 **80.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **80.1**(600 mg, 87% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[1952] [1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**80.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **80.1**로부터 설포닐 클로라이드(**80.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

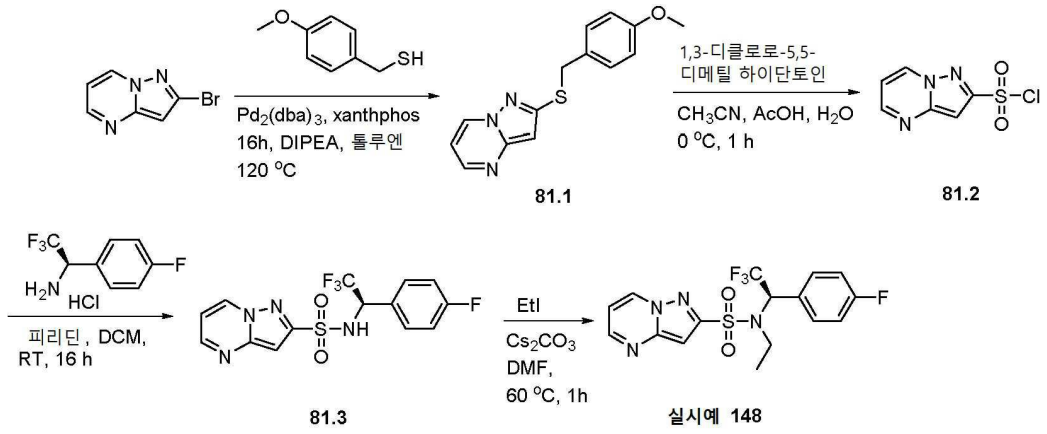
[1953] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드(**80.3**)의

합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**80.2**)로부터 중간체 **80.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 **80.3**(100 mg, 13% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (d, Hz, 1H *J* = 9.9), 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.60 - 5.50 (m, 1H).

[1954] (*R*)-*N*-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 147**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **80.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 생성물(**실시예 147**)(15 mg; 16% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 421.15 [M+H]+, rt = 3.18분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.3, 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.22 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1955] **실시예 148**

[1956] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드



[1957] **반응식 81**

[1958] 2-((4-메톡시벤질)티오)피라졸로[1,5-a]피리미딘(**81.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘으로부터 중간체 **81.1**을 합성하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 **81.1**(550 mg; 71% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.0 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[1959] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-설포닐 클로라이드(**81.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **81.1**로부터 설포닐 클로라이드(**81.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

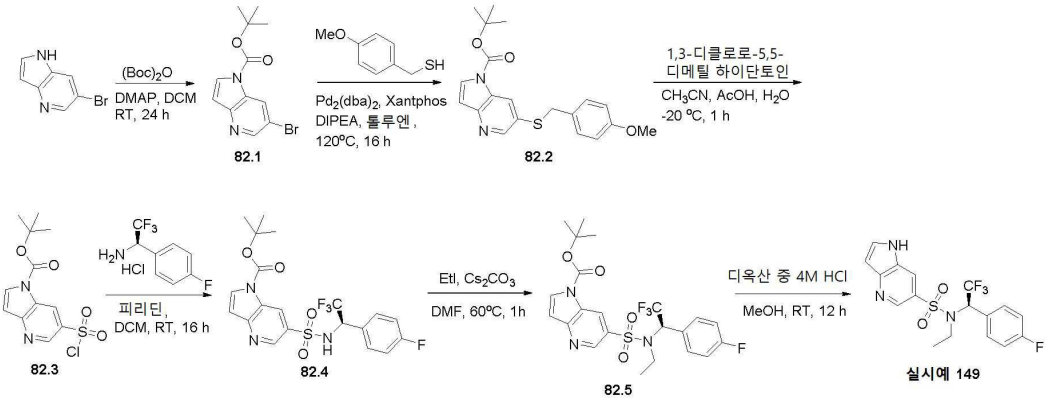
[1960] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드(**81.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**81.2**)로부터 중간체 **81.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **81.3**(90 mg, 24%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (s, 1H).

[1961] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드(**실시예 14**

8)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **81.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 **실시예 148**(30 mg, 34% 수율, 94.65% 순도)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.26 $[M+H]^+$, rt = 3.03분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 - 9.23 (m, 1H), 8.75 (dd, *J* = 1.7, 4.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.3, 8.7 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 4.1, 7.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 5.96 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1962] **실시예 149**

[1963] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-6-설폰아미드



[1964] **반응식 82**

[1965] tert-부틸 6-브로모-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트(**82.1**). **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘으로부터 중간체 **82.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **82.1**(1.5 g, 99% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 1.63 (s, 9H).

[1966] tert-부틸 6-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트(**82.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **82.1**로부터 중간체 **82.2**를 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **82.2**를 황색 검(1.2 g, 64% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42(s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83-6.79 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

[1967] tert-부틸 6-(클로로설포닐)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트(**82.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **82.2**로부터 설포닐 클로라이드(**82.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1968] tert-부틸 (*R*)-6-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트(**82.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**82.3**)로부터 중간체 **82.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 중간체 **82.4**(150 mg, 25% 수율)를 단리하였다.

[1969] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23 (bs,1H), 7.26-7.19 (m, 5H), 6.03(s, 1H), 6.01 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

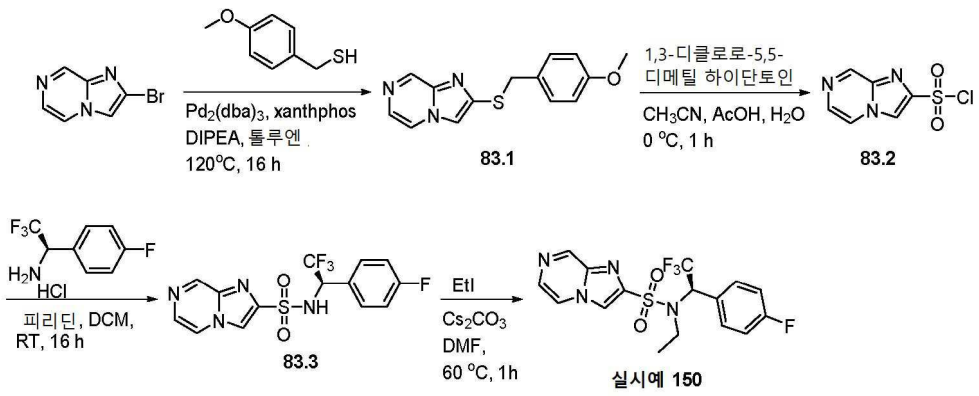
[1970] tert-부틸 (R)-6-(N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트(**82.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **82.4**의 에틸화를 수행하

였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **82.5**(80 mg, 58% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.26-7.19(m, 5H), 6.03(s, 1H), 6.01 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H).

[1971] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 149**)의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **82.4**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 10% NaOH 수용액을 사용하여 염기성화하였다. 그것을 DCM(2 × 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 생성물(**실시예 149**)(25 mg, 39% 수율, 98.84% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.1 $[M+H]^+$, rt = 2.70분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.09 (q, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1972] **실시예 150**

[1973] (*R*)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드



[1974] 반응식 83

[1975] 2-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피라진(**83.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모이미다조[1,2-a]피라진으로부터 중간체 **83.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **83.1**(900 mg, 65% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.0 [M+H]+, rt = 1.68분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[1976] 이미다조[1,2-a]피라진-2-설포닐 클로라이드(**83.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **83.1**로부터 설포닐 클로라이드(**83.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

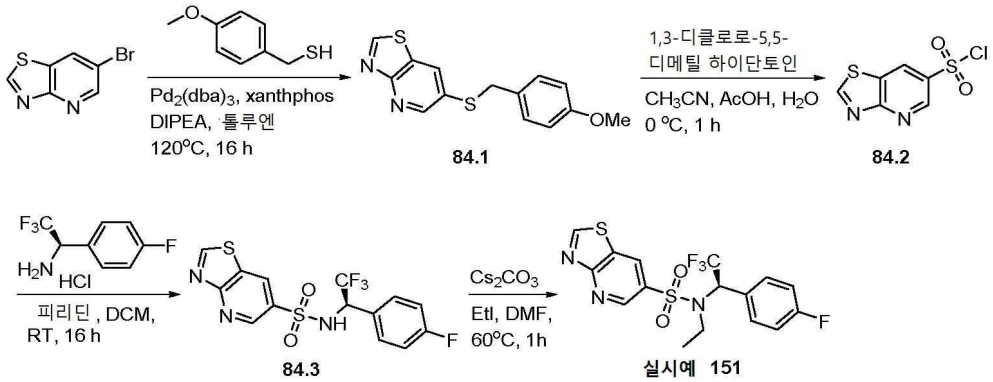
[1977] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**83.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**83.2**)로부터 중간체 **83.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 70% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **83.2**(200 mg, 23% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.0 [M+H]+, rt = 1.67분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[1978] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 150**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **83.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물(**실시예 150**)을 백색 고체(10 mg, 4% 수율, 99.36% 순도)로서 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 PDA 검출기가 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취

용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: LYMC C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 50% A 및 50% B의 이동상 초기 조성, 이어서 18분만에 10% A 및 90% B까지, 이어서 19분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 22.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 403.18 [M+H]+, rt = 2.95분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1979] **실시예 151**

[1980] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드



반응식 84

[1981]

[1982] 6-((4-메톡시벤질)티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(**84.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모티아졸로[4,5-b]피리딘으로부터 중간체 **84.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물(1.0 g, 74% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 289.0 $[M+H]^+$, rt = 1.79분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[1983] 티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**84.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **84.1**로부터 설포닐 클로라이드(**84.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

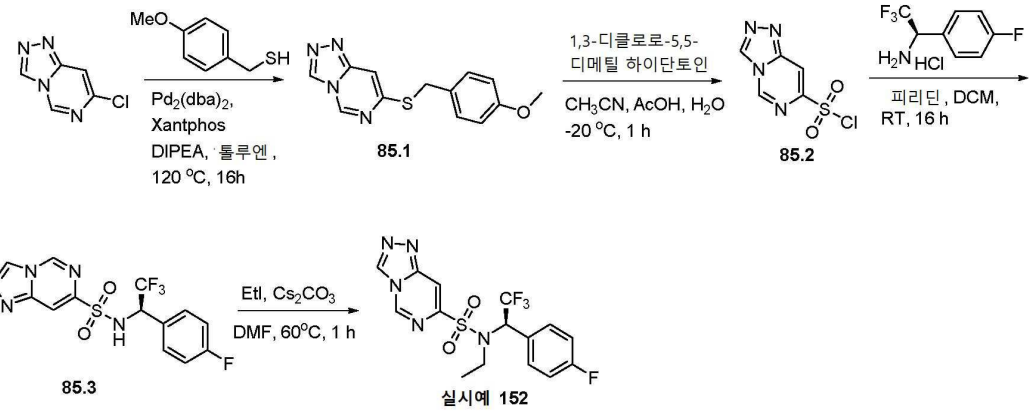
[1984] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드(**84.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**84.2**)로부터 중간체 **84.3**을 합성하였다. 조 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1985] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 151**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **84.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물(**실시예 151**)을 황백색 고체(10 mg, 4% 수율, 98.01% 순도)로서 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 PDA 검출기가 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: XBridge C18(50 x 19 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 24 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 90% A 및 10% B의 이동상 초기 조성, 이어서 1분만에 65% A 및 35% B까지, 이어서 7분만에 30% A 및 70% B까지, 이어서 9분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 12분까지 유지, 이어서 12.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 15분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 420.15 [M+H]+, rt = 3.01분(방법 B)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.97 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48

- 3.31 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1986] **실시예 152**

[1987] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드



반응식 85

[1988]

[1989] 7-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘(**85.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘으로부터 중간체 **85.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **85.1**(450 mg, 51% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.08 $[M+H]^+$, rt = 1.92분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

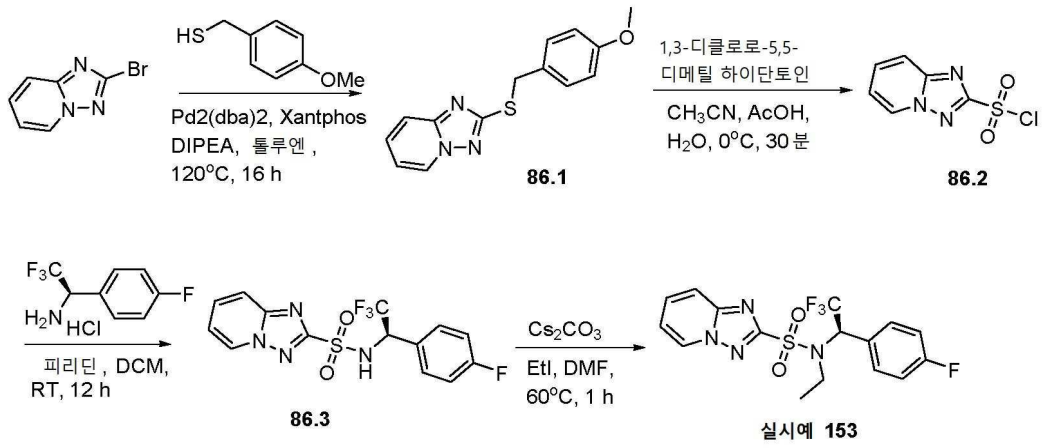
[1990] [1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설포닐 클로라이드(**85.2**)의 합성. **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **85.1**로부터 설포닐 클로라이드(**85.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1991] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드(**85.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**85.2**)로부터 중간체 **85.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **85.2**(100 mg, 42% 수율)를 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (d, *J* = 9.6 Hz,1H), 9.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.2 Hz 2H), 5.39 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H).

[1992] (*R*)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드 **(실시예 152)**의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **85.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 152**)(50 mg, 46% 수율, 98.75% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.17 $[M+H]^+$, rt = 3.05분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.79 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1993] **실시예 153**

[1994] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-설폰아미드



반응식 86

[1995]

[1996] 2-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(**86.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘으로부터 중간체 **86.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **86.1**(200 mg, 58% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

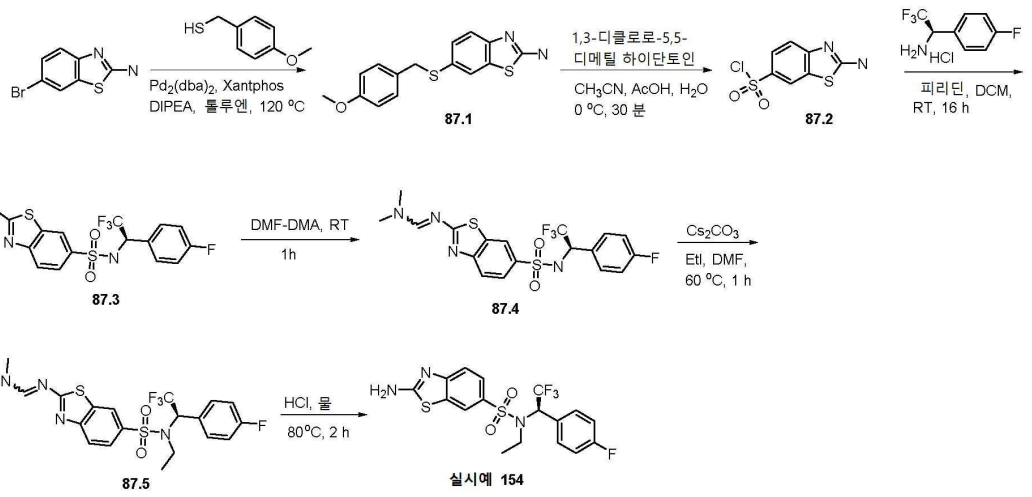
[1997] [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-설포닐 클로라이드(**86.2**)의 합성: 중간체 **86.1**(450 mg)을 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, 물(1 mL)을 그것에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 냉각시키고, Cl_2 가스를 30분 동안 그것을 통해 버블링하였다. 반응 혼합물을 빙수(5 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 유기 부분을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 증발 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1998] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-설폰아미드(**86.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**86.2**)로부터 중간체 **86.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **86.3**(170 mg, 28%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.40 - 5.30 (m, 1H).

[1999] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-설폰아미드(**실시예 153**)의 합성: 방법 **AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **86.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 **실시예 153**(120 mg, 60% 수율, 98.63% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.18 [M+H]+, rt = 3.06분(방법 B) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.92 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.34 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2000] **실시예 154**

[2001] (*R*)-2-아미노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드



반응식 87

[2002]

[2003] 6-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-아민(**87.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모벤조[d]티아졸-2-아민으로부터 중간체 **87.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 헥산으로 분쇄하여 6-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-아민을 수득하였다. 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.1 $[M+H]^+$, rt = 1.72분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2004] 2-아미노벤조[d]티아졸-6-설포닐 클로라이드(**87.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **87.1**로부터 설포닐 클로라이드(**87.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2005] (*R*)-2-아미노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(**87.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 2-아미노벤조[d]티아졸-6-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **87.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **87.3**(200 mg, 20% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.0 [M+H]+, rt = 1.72분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2006] (*R*)-*N*,*N*-디메틸-*N*'-(6-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미드아미드(**87.4**)의 합성: *N*-DMF-DMA 보호: **방법 AH:** DMF(1 ml) 중 중간체 **87.3**(200 mg)의 교반된 용액에 DMF-DMA(2 mL)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석시키고, 이어서 DCM(2 × 15 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(2 × 10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **87.4**(120 mg, 69% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 461.2 $[M+H]^+$, rt = 2.12분(방법 12) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

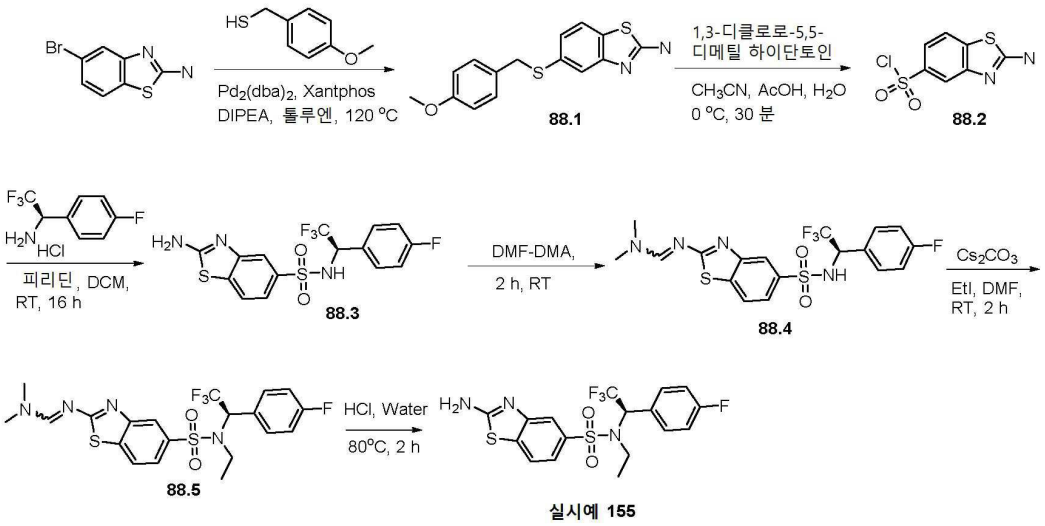
[2007] (*R*)-*N*'-(6-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)-*N*,*N*-디메틸포름이미드아미드(**87.5**): **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **87.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물 **87.5**를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 489.1 $[M+H]^+$, rt = 2.12분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2008] (*R*)-2-아미노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-6-설폰아미드(**실시예 154**): *N*-DMF-DMA 탈보호: **방법 AI:** EtOH(1 ml) 및 물(2 ml) 중 중간체 **87.5**(50 mg, 0.08 mmol)의 교반된 용액에 진한 HCl(1 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(5 mL)로 희석시켰다. 이어서, 혼합물을 DCM(3 × 5 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(10

mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물(**실시예 154**)을 수득하였으며, 이것은 백색 고체(95.70% 순도)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 434.18 [M+H]+, rt = 3.01분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.70 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.92 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2009] **실시예 155**

[2010] (*R*)-2-아미노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-5-설폰아미드



[2011] **반응식 88**

[2012] 5-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-아민(**88.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모벤조[d]티아졸-2-아민으로부터 중간체 **88.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 헥산으로 분쇄하여 5-((4-메톡시벤질)티오)벤조[d]티아졸-2-아민을 수득하였다. 이 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 303.0 [M+H]+, rt= 1.75분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2013] 2-아미노벤조[d]티아졸-5-설포닐 클로라이드(**88.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **88.1**로부터 설포닐 클로라이드(**88.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2014] (*R*)-2-아미노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-5-설폰아미드(**88.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 2-아미노벤조[d]티아졸-5-설포닐 클로라이드(**88.2**)로부터 중간체 **88.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검(300 mg, 30% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.88 [M+H]+, rt = 1.80분(방법 15) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2015] (R)-*N*,*N*-디메틸-*N*'-(5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미드아미드(**88.4**)의 합성: **방법 AH**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **88.3**의 *N*-DMF-DMA 보호를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **88.4**(200 mg, 58% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 461.0 [M+H]+, rt = 1.84분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

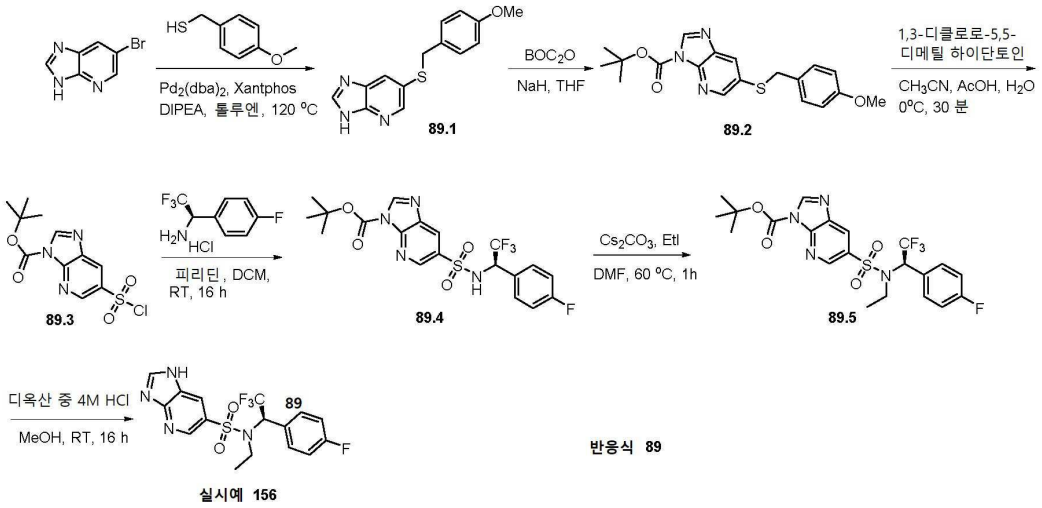
[2016] (*R*)-*N*'-(5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)벤조[d]티아졸-2-일)-*N*,*N*-디메틸포름이미드아미드(**88.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **88.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여,

화합물을 백색 고체(50 mg, 17% 수율)로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 489.1 [M+H]+, rt = 1.98분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2017] (*R*)-2-아미노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d]티아졸-5-설폰아미드(**실시예 155**)의 합성: **방법 AI**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **88.5**의 *N*-DMF-DMA 탈보호를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 155**)(96.46% 순도)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 434.12 $[M+H]^+$, rt = 3.02분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.90 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.15 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2018] **실시예 156**

[2019] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드



[2020]

[2021] 6-((4-메톡시벤질)티오)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘(**89.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-3H-이미다조[4,5-b]피리딘으로부터 중간체 **89.1**을 합성하였다. 조 잔류물을, 용리제로서 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 생성물 **89.1**(1.1 g, 80% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z 실측치: 272.0 [M+H]+, rt = 1.59분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2022] tert-부틸 6-((4-메톡시벤질)티오)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**89.2**)의 합성: THF(10 mL) 중 중간체 **89.1**(1.0 g, 3.67 mmol)의 교반된 용액에 NaH(245 mg, 7.35 mmol)를 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. Boc_2O(1.23 mL, 5.51 mmol)를 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액(25 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 잔류물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 생성물(**89.2**)(750 mg, 55% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z 실측치: 372.2 [M+H]+, rt = 2.02분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2023] tert-부틸 6-(클로로설포닐)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**89.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **89.2**로부터 설포닐 클로라이드(**89.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2024] tert-부틸 (*R*)-6-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**89.4**)의 합성:

[2025] (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**89.3**)로부터 중간체 **89.4**를 합성하였다. 조 물질을 헥산

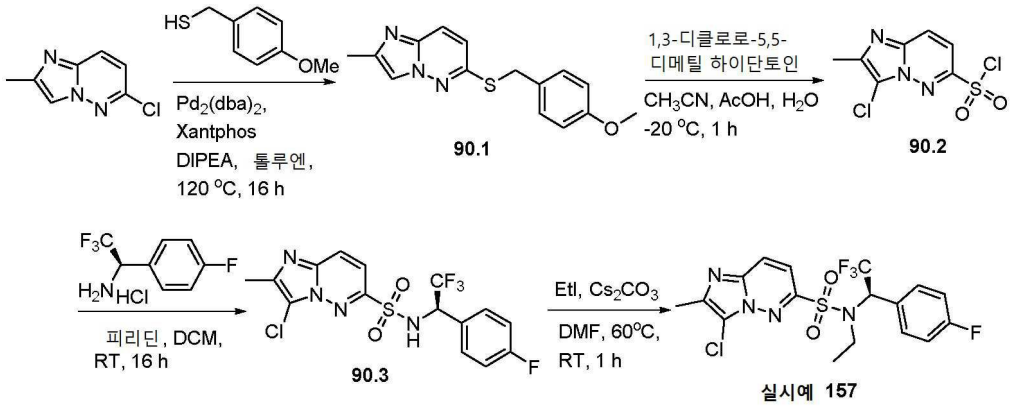
중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(220 mg, 29% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 475.1 $[M+H]^+$, rt = 1.88분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2026] tert-부틸 (*R*)-6-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**89.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **89.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을, 용리제로서 헥산 중 15% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 순수한 생성물(**89.5**)(70 mg, 30% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z 실측치: 503.1 $[M+H]^+$, rt = 3.78분(방법 D) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm).

[2027] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 156**)의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **89.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 백색 고체로서 **실시예 156**(30 mg, 53% 수율, 99.79% 순도)을 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 Waters PDA 검출기 2998이 구비된 Waters BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: Xbridge C18(50 x 19 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 24 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 10분만에 10% A 및 90% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 12분까지 유지, 이어서 12.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 15분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 402.92 $[M+H]^+$, rt = 1.84분(방법 AE) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.81 - 13.25 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.17 - 6.05 (m, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2028] **실시예 157**

[2029] (*R*)-3-클로로-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드



반응식 90

[2030]

[2031] 6-((4-메톡시벤질)티오)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진(**90.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진으로부터 중간체 **90.1**을 합성하였다. 조 물질을 50% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물(1.2 g, 35% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 286.2 $[M+H]^+$, rt = 1.61분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05(m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 4.31(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.34(s, 3H).

[2032] 3-클로로-2-메틸이미다조 [1,2-b] 피리다진-6-설포닐 클로라이드(**90.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **90.1**로부터 설포닐 클로라이드(**90.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단

계에 직접 사용하였다.

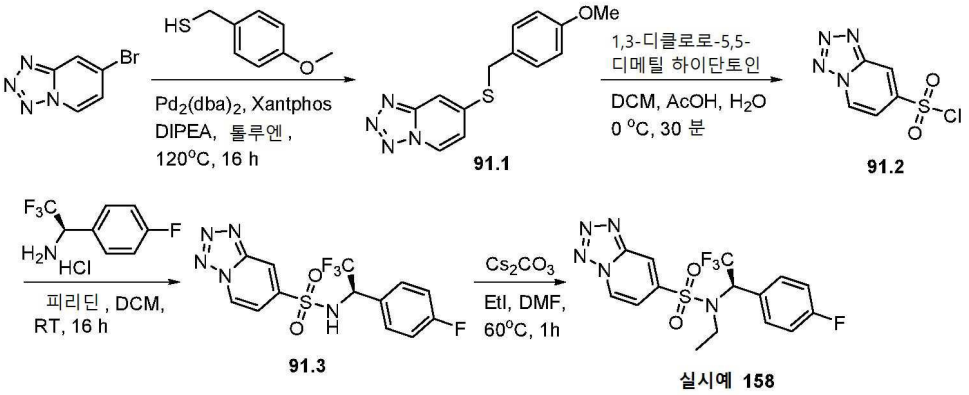
[2033] (*R*)-3-클로로-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드(**90.3**)의 합성:

[2034] (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**90.2**)로부터 중간체 **90.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **90.3**(100 mg, 14% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 6.99-6.94(m, 2H), 5.47 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 2.42(s, 3H).

[2035] (*R*)-3-클로로-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드(**실시예 157**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **90.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 157**)(25 mg, 46% 수율, 98.81% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 451.2 $[M+H]^+$, rt = 3.27분(방법 9) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 6.2, 2H), 5.85 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2036] **실시예 158**

[2037] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드



반응식 91

[2038]

[2039] 7-((4-메톡시벤질)티오)테트라졸로[1,5-a]피리딘(**91.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모테트라졸로[1,5-a]피리딘으로부터 중간체 **91.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **91a.1**(150 mg, 40% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 273.0 $[M+H]^+$, rt = 1.78분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2040] 테트라졸로[1,5-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**91.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **91.1**로부터 설포닐 클로라이드(**91.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

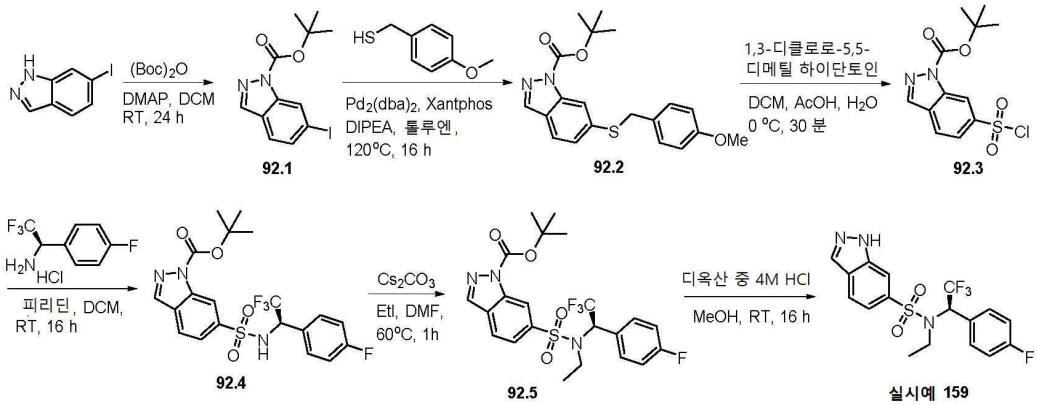
[2041] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**91.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**91.2**)로부터 중간체 **91.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **91.3**(100 mg, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 376.0 [M+H]+, rt = 1.75분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2042] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)테트라졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 15**

8)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **91.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물을 백색 고체(25 mg, 99.35% 순도)로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.28 [M+H]+, rt = 3.06분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.17 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2043] **실시예 159**

[2044] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드



반응식 92

[2045]

[2046] tert-부틸 6-요오도-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**92.1**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-요오도-1H-인다졸로부터 중간체 **92.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **92.1**(1.3 g, 92% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.69(s, 2H), 1.64(s, 9H).

[2047] tert-부틸 6-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**92.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **92.1**로부터 중간체 **92.2**를 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **92.2**(1.5 g, 69% 수율)를 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

[2048] tert-부틸 6-(클로로설포닐)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**92.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **92.2**로부터 설포닐 클로라이드(**92.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2049] tert-부틸 (*R*)-6-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**92.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**92.3**)로부터 중간체 **92.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(150 mg, 25% 수율)을 단리하였다.

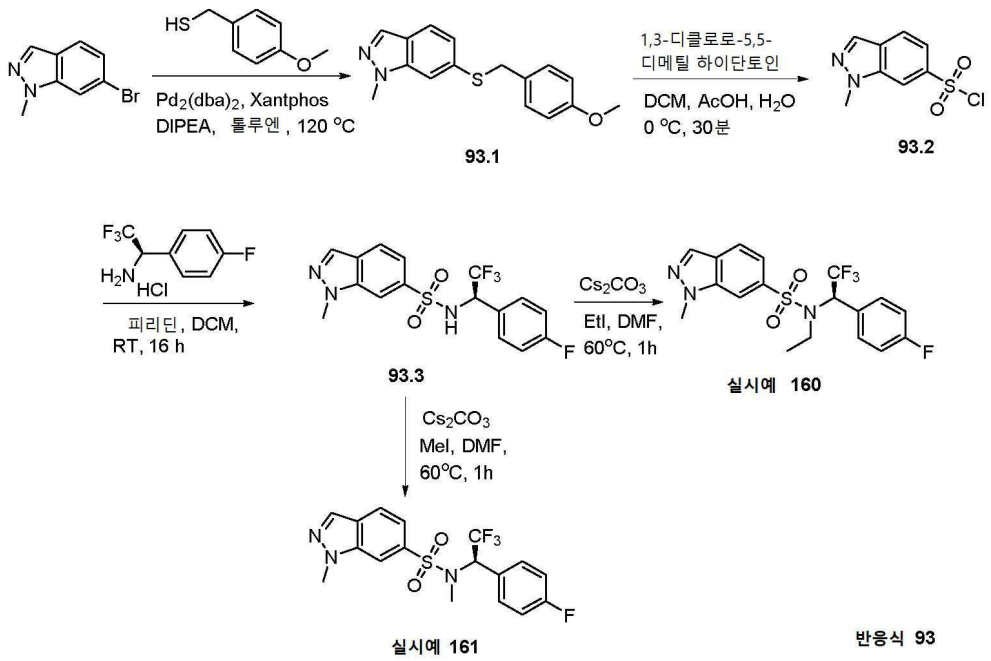
[2050] tert-부틸 (*R*)-6-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**92.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **92.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물(80 mg, 21% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 502.2 $[M+H]^+$, rt = 1.96분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2051] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드(**실시예 159**)의 합성: **방법**

AG에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 92.4의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 펜탄 중 50% 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 이어서, 그것을 동결시켜 화합물(**실시예 159**)을 수득하였으며, 이것은 백색 고체(20 mg, 25% 수율, 98.14% 순도)로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 400.2 $[M-H]^+$, rt = 2.80분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.09-6.06 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H).

[2052] **실시예 160 및 실시예 161**

[2053] (*R*)-*N*-에틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드(**실시예 160**) 및 (*R*)-*N*-메틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드(**실시예 161**)



[2054]

[2055] 6-((4-메톡시벤질)티오)-1-메틸-1H-인다졸(**93.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸로부터 중간체 **93.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **93.1**(300 mg, 89% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

[2056] 1-메틸-1H-인다졸-6-설포닐 클로라이드(**93.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **93.1**로부터 설포닐 클로라이드(**93.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2057] (*R*)-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드(**93.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**93.2**)로부터 중간체 **93.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **93.3**(35 mg, 19%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 6.91 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 4.05 (s, 3H).

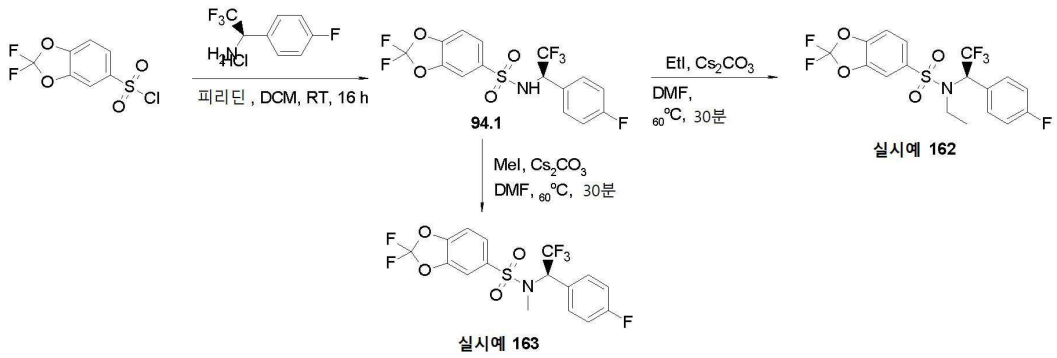
[2058] (*R*)-*N*-에틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드(**실시예 160**): **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **93.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트:

헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(12 mg, 25% 수율, 98.77% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 416.2 [M+H]+, rt = 3.16분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.07 - 5.99 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2059] (*R*)-*N*,1-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-6-설폰아미드(**실시예 161**): **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **24.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 **실시예 161**(50 mg, 45% 수율, 99.20% 순도)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.19 [M+H]+, rt = 3.15분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.07 - 5.99 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

[2060] **실시예 162 및 실시예 163**

[2061] (*R*)-*N*-에틸-2,2-디플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-설폰아미드(**실시예 162**) 및 (*R*)-*N*-메틸-2,2-디플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-설폰아미드(**실시예 163**)



반응식 94

[2062]

[2063] (*R*)-2,2-디플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-설폰아미드(**94.1**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**94.1**)을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 **94.1**(171 mg, 53% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 412.0 [M-H], rt = 1.99분(방법 8)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

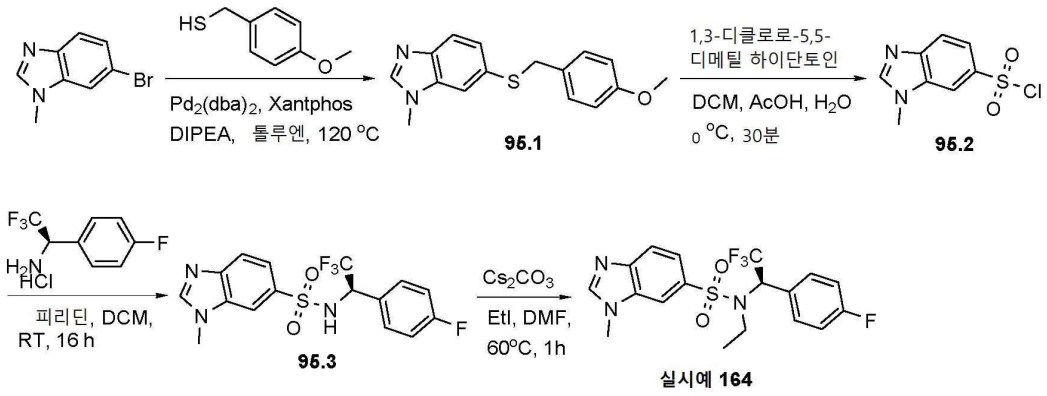
[2064] (*R*)-*N*-에틸-2,2-디플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **94.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 162**)(65 mg, 40% 수율, 98.94% 순도)을 수득하였다. GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 341.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.99 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 3H).

[2065] (*R*)-2,2-디플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)벤조[d][1,3]디옥솔-5-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **25.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 163**)(88 mg, 48% 수율, 96.70% 순도)을 수득하였다. GC-MS(CHE 300- 방법) (HP-5MS(30 x 250 μm x 0.25 μm) *m/z* 실측치: 426.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 8.4

Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

[2066] **실시예 164**

[2067] (*R*)-*N*-에틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드



반응식 95

[2068]

[2069] 6-((4-메톡시벤질)티오)-1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸(**95.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸로부터 중간체 **95.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **95.1**(600 mg, 89% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

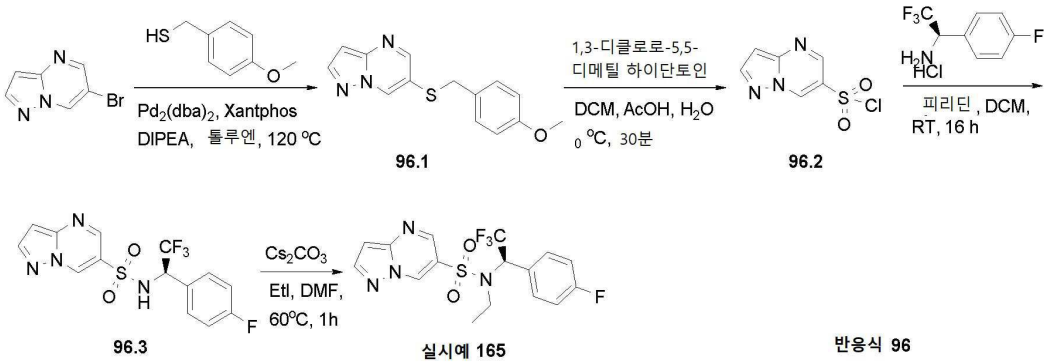
[2070] 1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-설포닐 클로라이드(**95.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **95.1**로부터 설포닐 클로라이드(**95.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2071] (*R*)-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드(**95.3**): (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**95.2**)로부터 중간체 **95.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **95.3**(120 mg, 24%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 - 9.10 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

[2072] (*R*)-*N*-에틸-1-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **26.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 164**)(20 mg, 31% 수율, 99.65% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 416.22 $[M+H]^+$, rt = 2.98분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.08 - 5.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2073] **실시예 165**

[2074] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드



[2075]

[2076] 6-((4-메톡시벤질)티오)피라졸로[1,5-a]피리미딘(**96.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘으로부터 중간체 **96.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물 **96.1**(84% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.34 [$M+H^+$], rt = 2.48분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

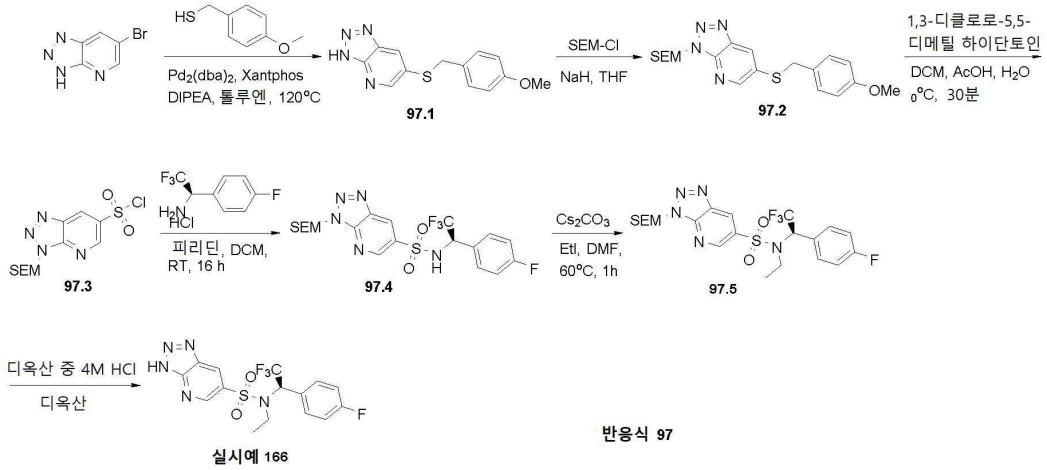
[2077] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설포닐 클로라이드(**96.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **96.2**를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**96.2**)를 추가의 정제 없이 다음 설폰아미드화 단계에 사용하였다.

[2078] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드(**96.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **6.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 설폰아미드(**96.3**)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.1 [$M+H]^+$, rt = 3.28분(방법 14) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2079] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **27.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 화합물(**실시예 165**)(75 mg, 62% 수율, 95.5% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.19 [M+H] ,rt = 3.03분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (dd, *J* = 0.9, 2.3 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 0.9, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2080] **실시예 166**

[2081] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드



반응식 97

[2082]

[2083] 6-((4-메톡시벤질)티오)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘(**97.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 6-브로모-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘으로부터 중간체 **97.1**을 합성하였다. 조 물질을, 용리제로서 15% 에틸 아세테이트-헥산 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(**97.1**)(1.0 g, 73% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 273.0 $[M+H]^+$, rt = 1.67분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2084] 6-((4-메톡시벤질)티오)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘(**97.2**)의 합성: *N*-SEM 보호: **방법 AJ**: THF(8 mL) 중 중간체 **97.1**(1. g, 3.67 mmol)의 용액을 0℃에서 냉각시키고, NaH(180 mg, 7.35 mmol)을 적가하였다. 그것을 30분 동안 교반하고, 그것에 SEM-Cl(0.78 mL, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 그것을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을, 용리제로서 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 원하는 생성물(**97.2**)(600 mg, 40% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.05 $[M+H]^+$, rt = 2.34분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2085] 3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**97.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **97.3**을 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**97.3**)를 추가의 정제 없이 다음 설폰아미드화 단계에 사용하였다.

[2086] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드(**97.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **97.4**를 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 설폰아미드(**97.4**)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 503.1 $[M+H]^+$, rt = 2.03분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

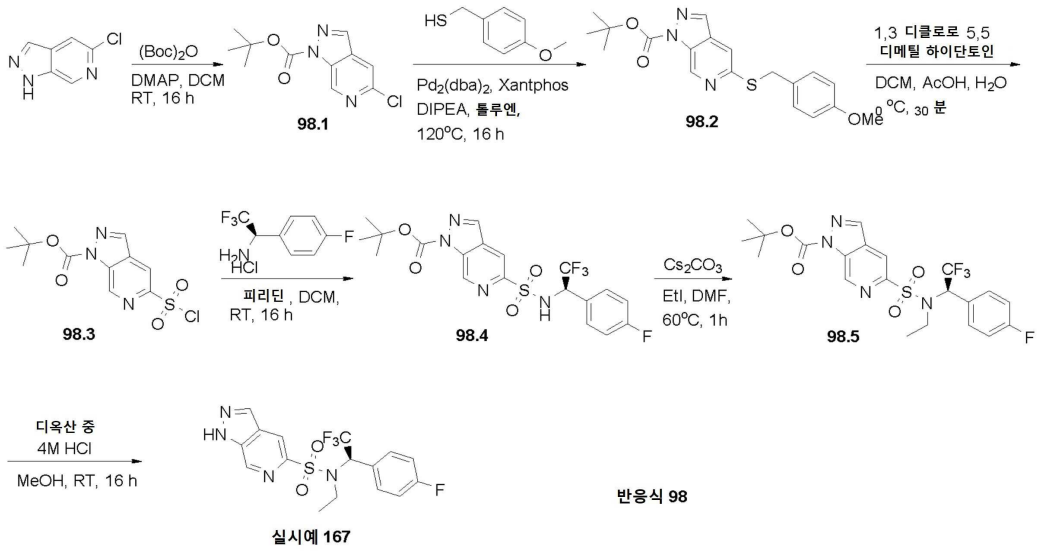
[2087] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드(**97.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **97.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 원하는 화합물(**97.5**)(50 mg, 39% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 534.2 $[M+H]^+$, rt = 2.23분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2088] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드의 합성: *N*-SEM 탈보호: **방법 AK**: 디옥산(1 mL) 중 중간체 **9.5**(50 mg, 0.09 mmol)의 교반된 용액에 5℃에서 디옥산 중 4M HCl(1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 백색 고체로서 원하는 생성물(**실시예 166**)(20 mg, 53% 수율, 98.41% 순도)을 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정

된 WATERS PDA 검출기 2998이 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 수행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 90% A 및 10% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 80% A 및 20% B까지, 이어서 18분만에 40% A 및 60% B까지, 이어서 19분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 23분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 27분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 404.17 $[M+H]^+$, rt = 3.00분(방법 B) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 4.9, 8.7 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.88 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2089] **실시예 167**

[2090] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2, 2, 2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐) 에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-c]피리딘-5-설폰아미드



[2091]

[2092] tert-부틸 5-클로로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-카르복실레이트(**98.1**). **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-클로로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘으로부터 중간체 **98.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **98.1**(1.0 g, 60% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 254.3 $[M+H]^+$, rt = 1.84분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2093] tert-부틸 5-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-카르복실레이트(**98.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **98.1**로부터 중간체 **98.2**를 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **98.2**(1.20 g, 64% 수율)를 수득하였다.

[2094] tert-부틸 6-(클로로설포닐)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-카르복실레이트(**98.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **98.2**로부터 설포닐 클로라이드(**98.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2095] tert-부틸 (*R*)-5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-카르복실레이트(**98.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**98.3**)로부터 중간체 **98.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **98.3**(150 mg, 25% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 475.1 $[M+H]^+$, rt = 1.92분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

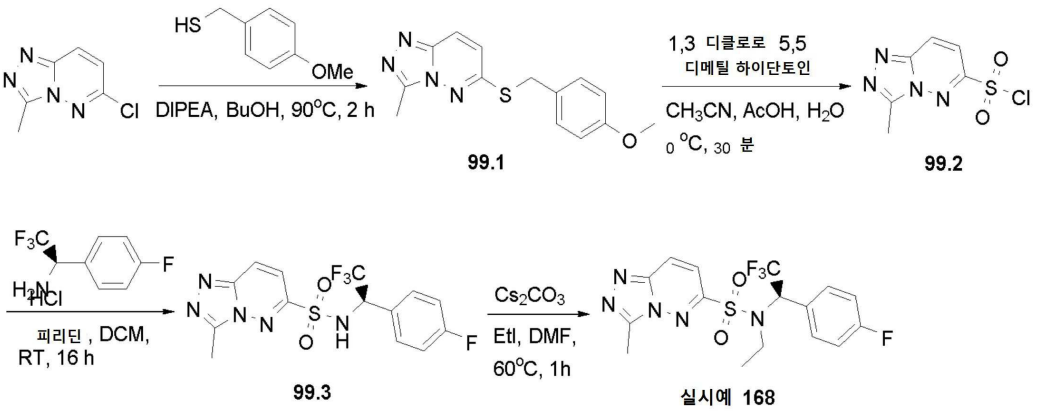
[2096] tert-부틸 (*R*)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-카르복실레이트(**98.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **98.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여,

무색 검으로서 화합물 **98.5**(68 mg, 35% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.85-8.69 (m, 2H), 7.51-7.18 (m, 4H), 5.94 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 3.37-3.28 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 0.91 (t, *J*=6.8Hz, 3H).

[2097] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2, 2, 2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-c]피리딘-5-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **98.4**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 이어서, 생성물을 동결시켜, 백색 고체로서 화합물(**실시예 167**)(30 mg, 47% 수율, 95.50% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.2 [M+H]+, rt = 2.72분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.17 (bs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.50-8.49 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.93-5.87 (m, 1H), 3.39-3. 25 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2098] **실시예 168**

[2099] (*R*)-*N*-에틸-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드



반응식 99

[2100]

[2101] 6-((4-메톡시벤질)티오)-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진의 합성: SNAr 반응: **방법 AL**: n-BuOH(20 mL) 중 6-클로로-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진(2.0 g, 11.87 mmol)의 교반된 용액에 4-메톡시페닐)메탄티올(1.48 mL, 10.68 mmol) 및 DIPEA(4.12 mL, 23.73 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중 45% 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 갈색의 끈적끈적한 오일로서 원하는 중간체 **99.1**을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 287.0 $[M+H]^+$, rt = 1.69분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2102] 3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설포닐 클로라이드(**9.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **99.1**로부터 설포닐 클로라이드(**30.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

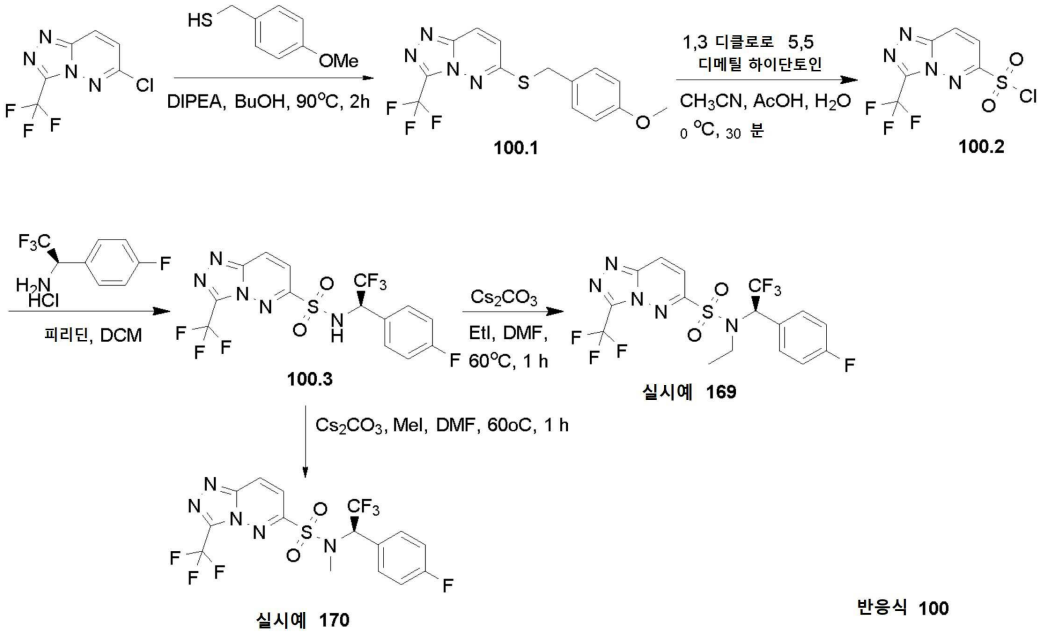
[2103] (*R*)-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드(**99.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**9.2**)로부터 중간체 **99.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 70% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **99.3**(150 mg, 25% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 390.0 $[M+H]^+$, rt = 1.67분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2104] (*R*)-*N*-에틸-3-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설

폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **99.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(**실시예 168**)을 수득하였으며, 이것은 백색 고체(10 mg, 13% 수율, 97.18% 순도)로서 단리하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 PDA 검출기가 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: XBridge C18(50 x 19 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 24 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 90% A 및 10% B의 이동상 초기 조성, 이어서 8분만에 10% A 및 90% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 10분까지 유지, 이어서 10.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 12분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 418.31 [M+H]+, rt = 2.94분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.03 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2105] **실시예 169 및 실시예 170**

[2106] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드(**실시예 169**) 및 (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드(**실시예 170**)



반응식 100

[2107]

[2108] 6-((4-메톡시벤질)티오)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진(**100.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AL**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진으로부터 중간체 **100.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **100.2**(1.0 g, 65% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.37 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[2109] 3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설포닐 클로라이드(**100.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **100.1**로부터 설포닐 클로라이드(**100.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2110] (R)-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드(**100.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**100.2**)로부터 중간체 **100.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산으로 분쇄하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

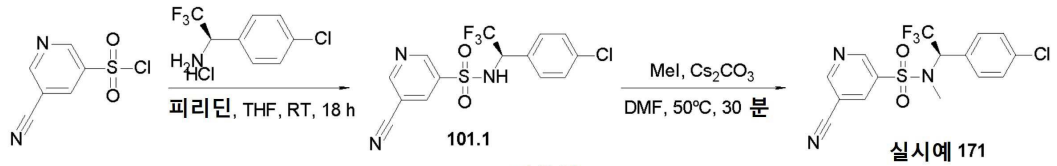
[2111] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **100.3**의 에틸화를 수행

하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(**실시예 169**)을 수득하였으며, 이것은 백색 고체(50 mg, 33% 수율, 99.09% 순도)로서 단리하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 WATERS PDA 검출기 2998이 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 50% A 및 50% B의 이동상 초기 조성, 이어서 15.58분만에 15.4% A 및 84.6% B까지, 이어서 15.65분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 17.65분까지 유지, 이어서 17.70분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 20.70분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 472.26 [M+H]+, rt = 3.22분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2112] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-3-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **31.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(**실시예 170**)을 수득하였으며, 이것은 백색 고체(25 mg, 20% 수율, 97.85% 순도)로서 단리하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 WATERS PDA 검출기 2998이 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 50% A 및 50% B의 이동상 초기 조성, 이어서 18분만에 20% A 및 80% B까지, 이어서 19분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 22.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 458.23 [M+H]+, rt = 3.16분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.11 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H).

[2113] **실시예 171**

[2114] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드



반응식 101

[2115]

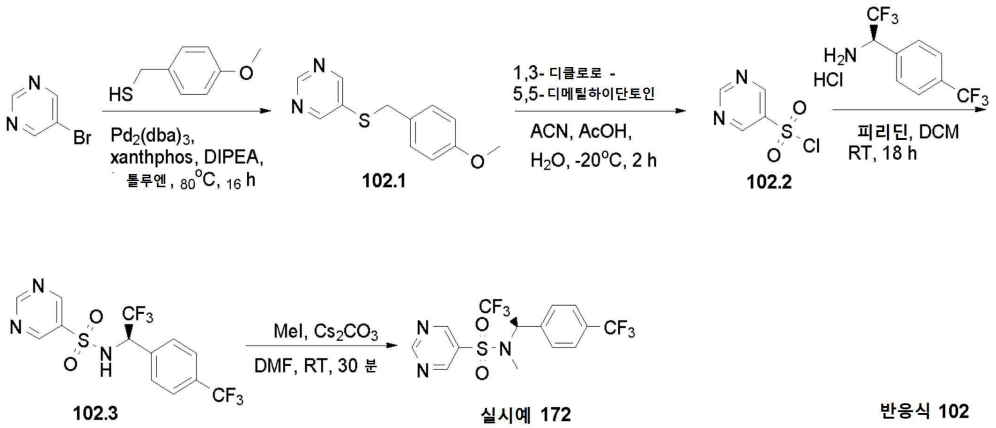
[2116] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**101.1**)의 합성: **방법 0**: 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드(200 mg, 0.98 mmol)를 THF(1 mL) 중에 용해시키고, (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 (170 mg, 0.69 mmol)을 그것에 첨가한 후, 피리딘(0.5 mL, 6.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 그것을 물(5 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(15 mL) 및 염수(15 mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 생성물을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **101.1**을 끈적끈적한 검(180 mg, 49% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 - 9.82 (m, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.54 - 5.50 (m, 1H).

[2117] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: 알킬화(**방법 AD**): 설폰아미드(**101.1**)(100 mg, 0.26 mmol)를 밀봉 튜브 내에서 DMF(1 mL) 중에 용해시키고, Cs_2CO_3(130 mg, 0.4 mmol)를 그것에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 메틸 요오다이드(0.2 mL, 2.66 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제

하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 **실시예 171**(40 mg, 99.55% 순도, 70% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 390.11 [M+H]+, rt = 3.52분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2118] **실시예 172**

[2119] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드



[2120]

[2121] 5-((4-메톡시벤질)티오)피리미딘(**102.1**)의 합성: 부흐발트 커플링; **방법 AA:** 5-브로모피리미딘(5.0 g, 31.45 mmol)을 톨루엔(30 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (4-메톡시페닐)메탄티올(0.94 g, 28.30 mmol)을 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 탈기하고, DIPEA(11 mL, 62.90 mmol)를 그것에 첨가하였다. Xanthphos(910 mg, 1.57 mmol)를 불활성 분위기 하에서 그것에 첨가한 후, $Pd_2(dba)_3$(836 mg, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료(TLC 및 LCMS에 의해 모니터링됨) 후에, 그것을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 여과액을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 생성물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 생성물 **102.1**(2.5 g, 65% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 233.3 $[M+H]^+$, rt = 1.81분(방법 31) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2122] 피리미딘-5-설포닐 클로라이드(**102.2**)의 합성: 설포닐 클로라이드의 합성; **방법 AB**: MeCN(40 mL) 중 중간체 **102.1**(3.70 g, 15.95 mmol)의 교반된 용액을 -20℃에서 냉각시키고, AcOH(2.5 mL) 및 H_2O(5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 용액을 교반하고, 1,3-디클로로-5,5-디메틸 하이단토인(6.28 g, 31.90 mmol)을 그것에 일부씩 첨가하였다. 동일한 온도에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 그것을 빙랭수(20 mL)로 희석시키고, DCM(15 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 물(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 유기 부분을 증발 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

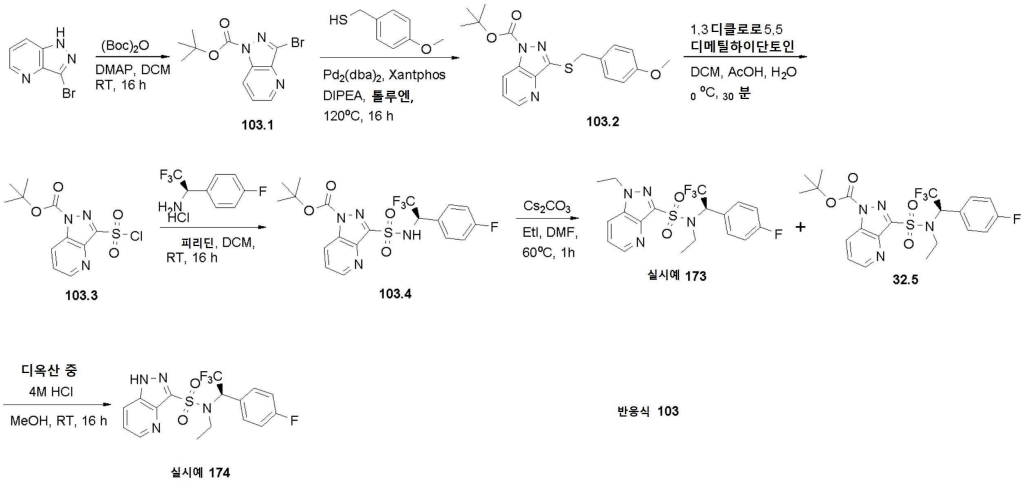
[2123] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**102.3**)의 합성: **방법 O**: 조 설포닐 클로라이드(**102.2**)에 (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(1.8 g, 7.42 mmol) 및 피리딘(6.5 mL, 80.92 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 were then 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **102.3**(1.50 g, 58% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.02 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 4H), 5.75 - 5.65 (m, 1H).

[2124] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리미딘-5-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **102.3**의 메틸화를 수행하였다. 생성물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시**

예 172)(210 mg, 99.07% 순도, 23% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 400.14 $[M+H]^+$, rt = 3.18분(방법 B) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.42 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.94 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

[2125] **실시예 173 및 실시예 174**

[2126] (*R*)-*N*,1-디에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-설폰아미드(**실시예 173**) 및 (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-설폰아미드(**실시예 174**)



[2127]

[2128] tert-부틸 3-브로모-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**13.1**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘으로부터 중간체 **103.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **103.1**(550 mg, 72% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 -7.71 (m, 1H), 1.66 (s, 9H).

[2129] tert-부틸 3-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**103.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **103.1**로부터 중간체 **103.2**를 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **103.2**(330 mg, 48% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.674 (s, 9H).

[2130] tert-부틸 3-(클로로설포닐)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**103.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **103.2**로부터 설포닐 클로라이드(**103.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2131] tert-부틸 (*R*)-3-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**103.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**103.3**)로부터 중간체 **103.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **103.4**(130 mg, 37% 수율)를 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.73 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 2H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 1.72 (s, 9H).

[2132] tert-부틸 (*R*)-3-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(32.5 및 (*R*)-*N*,1-디에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-

b]피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **103.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **103.5** 및 화합물(**실시예 173**) 둘 모두를 단리하였다.

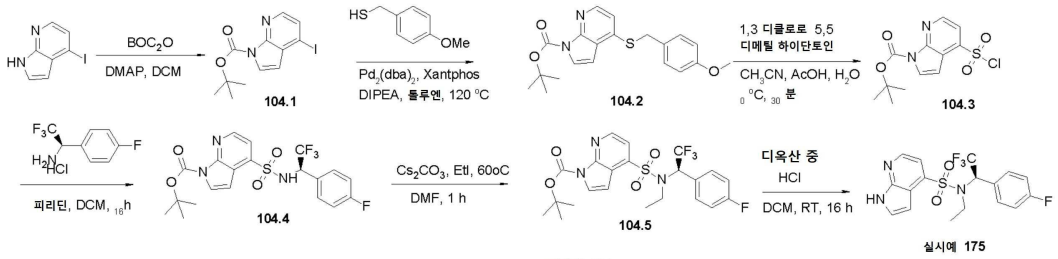
[2133] (*R*)-3-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**103.5**): 무색 검(20 mg, 12% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.05 - 6.0 (m, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 2H). 1.55(s, 9H), 1.06(t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2134] (*R*)-*N*,1-디에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-설폰아미드(**실시예 173**): 백색 고체(25 mg, 99.80% 순도, 17% 수율). LCMS: *m/z* 실측치: 431.2 [M+H]+, rt = 3.14(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]분; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.46 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2135] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **32.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 이어서, 그것을 동결건조시켜, 갈색의 끈적끈적한 고체로서 화합물(**실시예 174**)(10 mg, 99.20% 순도, 40% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.29 $[M+H]^+$, rt = 2.95분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.38 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.98 - 5.88 (m, 1H), 3.97 - 3.49 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2136] **실시예 175**

[2137] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-4-설폰아미드



반응식 104

[2138]

[2139] *tert*-부틸 4-요오도-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**104.1**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 중간체 **104.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **1.1**을 수득하였으며, 이것은 황색 오일(1.2 g, 83% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H).

[2140] *tert*-부틸 4-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**104.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 A**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **104.1**로부터 중간체 **104.2**를 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **104.2**(1.0 g, 85% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

[2141] *tert*-부틸 4-(클로로설포닐)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**104.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차

에 따라 중간체 **104.2**로부터 설포닐 클로라이드(**104.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

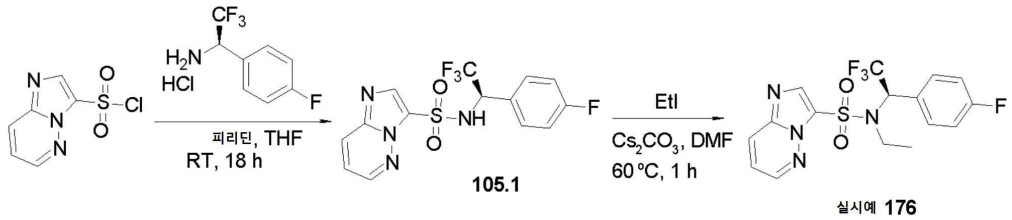
[2142] *tert*-부틸 (*R*)-4-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**104.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**104.3**)로부터 중간체 **104.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물 **104.4**(300 mg, 31% 수율)를 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

[2143] *tert*-부틸 (*R*)-4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**104.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **104.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 25% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **104.5**(200 mg, 65% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.15 - 6.0 (m, 1H), 3.50 - 3.25 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 0.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[2144] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-4-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **104.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 추가로 동결건조시켜, 황색 고체로서 화합물(**실시예 175**)(80 mg, 98.58% 순도, 49% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.17 $[M+H]^+$, rt = 3.08분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.04 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[2145] **실시예 176**

[2146] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드



반응식 **105**

[2147]

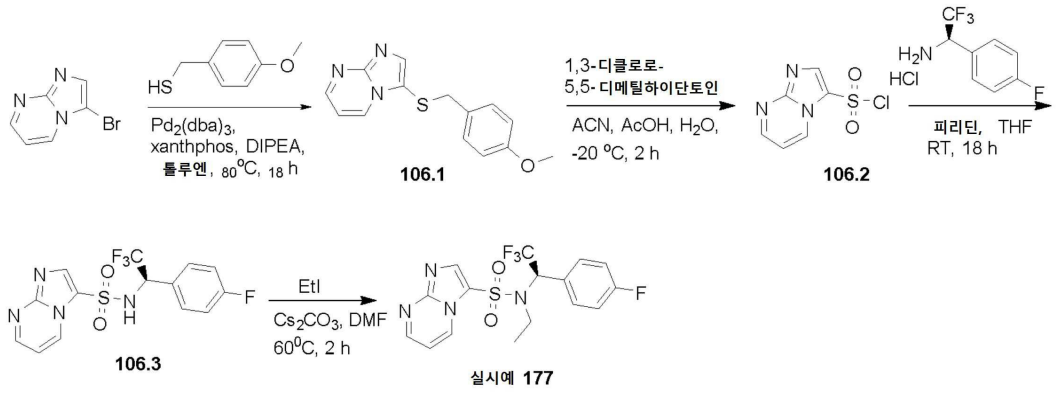
[2148] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드(**105.1**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 이미다조[1,2-b]피리다진-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **105.1**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**105.1**)(25 mg, 31% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.35 - 5.25 (m, 1H).

[2149] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **105.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 35% 에틸 아세테이

트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 176**)(10 mg, 97.25% 순도, 33% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 383.2 $[M+H]^+$, rt = 3.18분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 5.83 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

[2150] **실시예 177**

[2151] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드



[2152] **반응식 106**

[2153] 3-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리미딘(**106.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘으로부터 중간체 **106.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **106.1**(1.3 g, 90% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 - 8.56 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 - 6.70 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

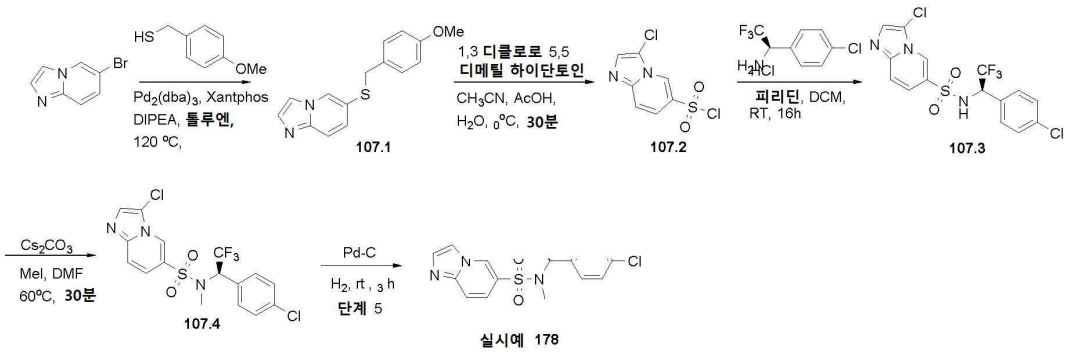
[2154] 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설포닐 클로라이드(**106.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **106.1**로부터 설포닐 클로라이드(**106.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2155] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드(**106.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**106.2**)로부터 중간체 **106.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**106.2**)(120 mg, 27% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.86 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.45 - 5.30 (m, 1H).

[2156] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **106.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 40% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 177**)(12 mg, 99.78% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.2$[M+H]^+$, rt = 2.95분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (dd, *J* = 1.9, 6.9 Hz, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 4.2, 6.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2157] **실시예 178**

[2158] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드



반응식 107

[2159]

[2160] 6-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**107.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘으로부터 중간체 **107.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **107.1**(1.0 g, 78% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.0 $[M+H]^+$, rt = 1.53분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2161] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**107.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **107.1**로부터 설포닐 클로라이드(**107.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2162] (*R*)-3-클로로-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**107.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**107.2**)로부터 중간체 **107.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(130 mg, 15% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 5.56 - 5.50 (m, 1H).

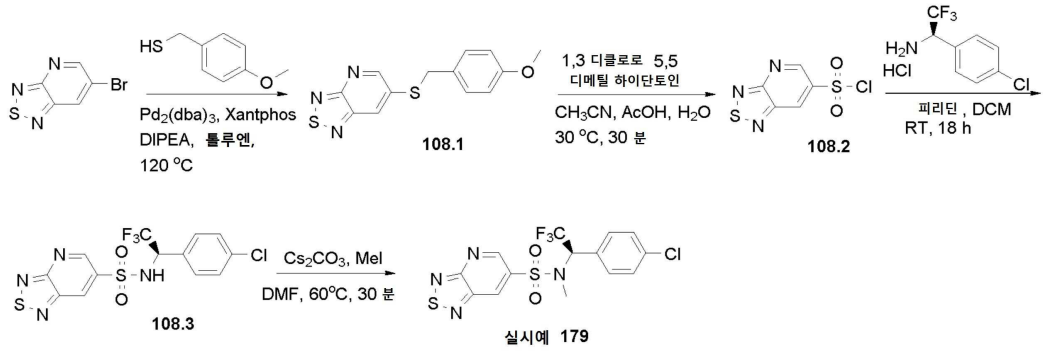
[2163] (*R*)-3-클로로-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**107.4**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **107.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물(100 mg, 75% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 2.85 (m, 4H).

[2164] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드의 합성: 에탄올(10 mL) 중 중간체 **107.4**(100 mg, 0.25 mmol)의 용액을 아르곤으로 탈기하고, 그것에 C 상의 Pd(10% w/w)(20 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 3시간 동안 H_2 분위기(벌룬 압력) 하에서 교반하였다. 이어서, 그것을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조 후에 화합물(**실시예 178**)을 백색 고체(33 mg, 99.50% 순도, 35% 수율)로서 단리하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 PDA 검출기가 구비된 Waters BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 60% A 및 40% B의 이동상 초기 조성, 이어서 18분만에 10% A 및 90% B까지, 이어서 19분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 22.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 404.14 [M+H]+, rt = 2.84분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.82 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.87 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H),

2.73 (s, 3H).

[2165] **실시예 179**

[2166] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드



반응식 108

[2167]

[2168] 6-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘 **108.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘으로부터 중간체 **108.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **108.1**(550 mg, 80% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

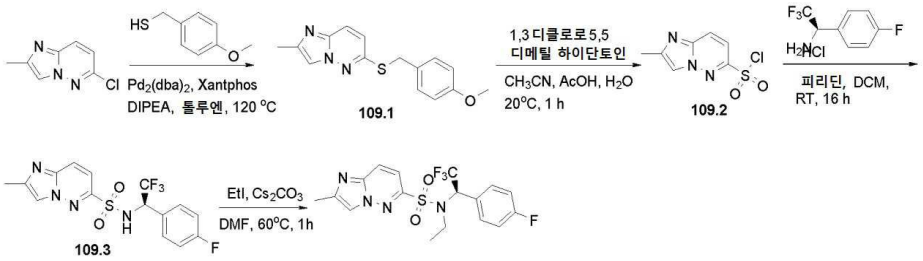
[2169] [1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**108.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **108.1**로부터 설포닐 클로라이드(**108.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2170] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드(**108.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**108.2**)로부터 중간체 **108.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(100 mg, 23% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.70 - 5.50 (m, 1H).

[2171] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,5]티아디아졸로[3,4-b]피리딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **108.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 갈색의 끈적끈적한 검으로서 **실시예 179**(55 mg, 99.93% 순도, 26% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 423.10 [M+H]+, rt = 3.18분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 4H), 5.93 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

[2172] **실시예 180**

[2173] (*R*)-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드



반응식 109

[2174]

[2175] 6-((4-메톡시벤질)티오)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진(**109.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진으로부터 중간체 **109.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 헥산으로 분쇄하여, 황색 검으로서 화합물 **109.1**(1.5 g, 44% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

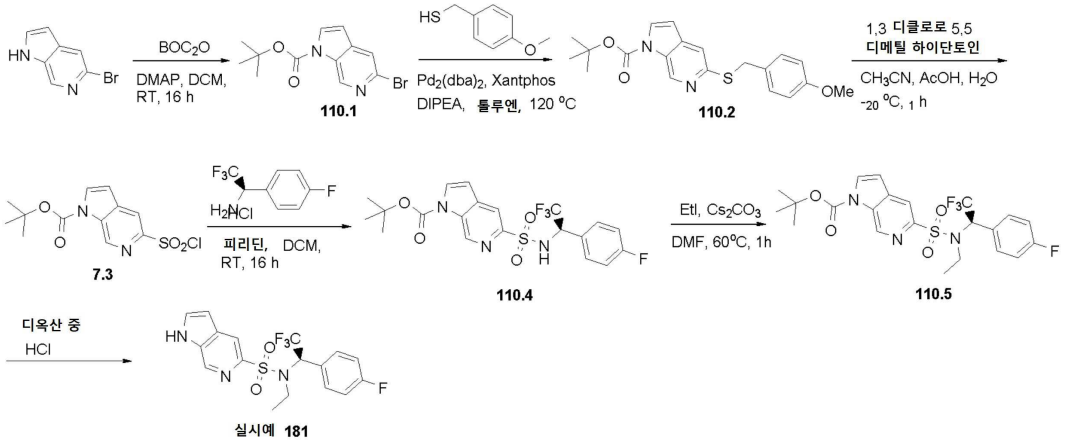
[2176] 2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-설포닐 클로라이드(**109.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **109.1**로부터 설포닐 클로라이드(**109.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2177] (*R*)-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드(**109.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**109.2**)로부터 중간체 **109.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 설폰아미드(**109.3**)(100 mg, 15% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 389.1 $(M+H)^+$, rt = 1.74분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2178] (*R*)-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **109.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 180**)(15 mg, 98.48% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 417.1 $[M+H]^+$, rt = 2.82분(방법 9)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2179] **실시예 181**

[2180] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-5-설폰아미드



반응식 110

[2181]

[2182] *tert*-부틸 5-브로모-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트(**110.1**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-요오도-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 중간체 **110.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **110.1**을 수득하였으며, 이것은 백색 고체(1.40 g, 93% 수율)로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H).

[2183] *tert*-부틸 5-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트(**110.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **110.1**로부터 중간체 **110.2**를 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 헥산으로 분쇄하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 중간체 **110.2**(1.40 g, 80% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83(d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.66(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

[2184] *tert*-부틸 5-(클로로설포닐)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트(**110.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **110.2**로부터 설포닐 클로라이드(**110.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2185] *tert*-부틸 (*R*)-5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트(**110.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**110.3**)로부터 중간체 **110.4**를 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 설폰아미드(**110.4**)(300 mg, 57% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 474.0 $(M+H)^+$, rt = 3.69분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

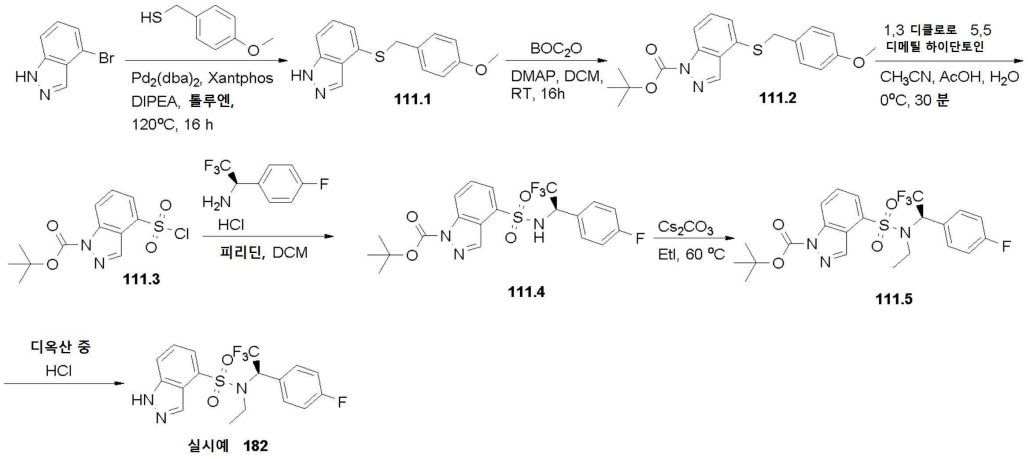
[2186] *tert*-부틸 (*R*)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트(**110.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **110.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 중간체 **110.5**(125 mg, 39% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 502.0 $[M+H]^+$, rt = 4.08분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2187] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피롤로[2,3-c]피리딘-5-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **110.4**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 181**)(55 mg, 97.93% 순도, 55% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.3 $[M+H]^+$, rt = 2.22분(방법 25) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.91 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2188] **실시예 182**

[2189] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-4-설폰아미드



[2190] 반응식 111

[2191] 4-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-인다졸(**111.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 4-브로모-1*H*-인다졸로부터 중간체 **111.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 용리제로서 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **111.1**(1.2 g, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.0 $[M+H]^+$, rt = 2.01분(방법 25) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2192] *tert*-부틸 4-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**111.2**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **111.2**로부터 중간체 **111.2**를 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **111.2**를 수득하였다. 조 물질을, 용리제로서 헥산 중 10% EA를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(**111.2**)(1.07 g, 65% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 371.2 $[M+H]^+$, rt = 2.17분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2193] *tert*-부틸 4-(클로로설포닐)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**111.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **111.2**로부터 설포닐 클로라이드(**111.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2194] *tert*-부틸 (*R*)-4-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**111.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**111.3**)로부터 중간체 **111.4**를 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**8.4**)(150 mg, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 474.1 $[M+H]^+$, rt = 1.99분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

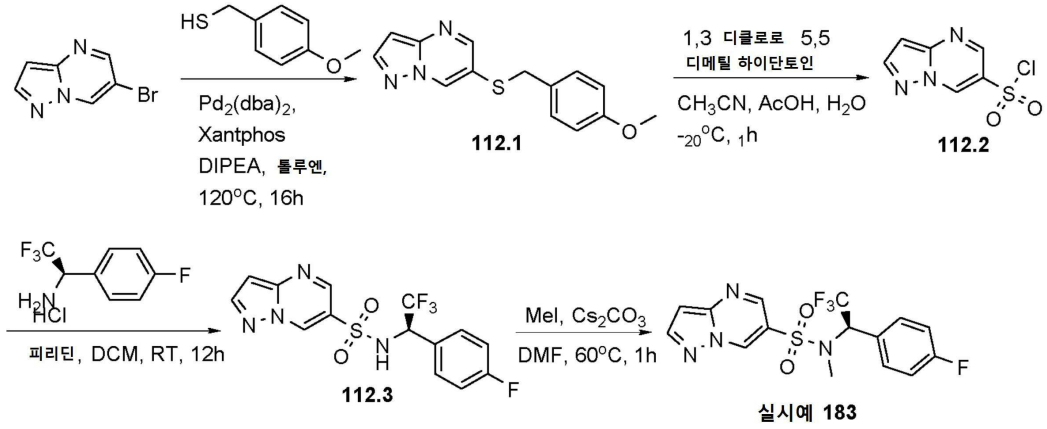
[2195] *tert*-부틸 (*R*)-4-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-인다졸-1-카르복실레이트(**111.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **111.5**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 끈적끈적한 검으로서 화합물 **111.5**(90 mg, 56% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 502.1 $[M+H]^+$, rt = 2.25분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2196] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-인다졸-4-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **111.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고,

조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 역상 분취용 HPLC로 추가로 정제하여, 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 182**)(37.46 mg, 99.94% 순도, 52% 수율)을 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 Waters PDA 검출기 2998이 구비된 Waters BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 60% A 및 40% B의 이동상 초기 조성, 이어서 18분만에 10% A 및 90% B까지, 이어서 19분만에 5% A 및 95% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 22.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 400.14 $[M-H]^+$, rt = 3.02분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2197] **실시예 183**

[2198] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드



반응식 112

[2199]

[2200] 6-((4-메톡시벤질)티오)피라졸로[1,5-a]피리미딘(**112.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘으로부터 중간체 **112.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물 **112.1**(600 mg, 84% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.34 $[M+H^+]$, rt = 2.48분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2201] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설포닐 클로라이드(**112.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 프로토콜에 따라 중간체 **112.2**로부터 설포닐 클로라이드(**112.1**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**112.2**)를 추가의 정제 없이 다음 설폰아미드화 단계에 사용하였다.

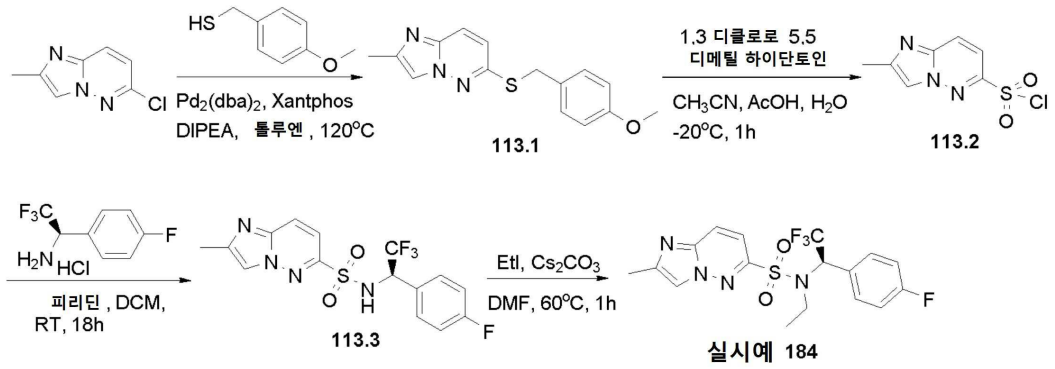
[2202] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드(**112.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **112.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 설폰아미드(**112.3**)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.1 $[M+H]^+$, rt = 3.28분(방법 14) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2203] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **112.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 화합물(**실시예 183**)(20 mg, 30% 수율, 95.5% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 389.13 $[M+H]^+$, rt = 3.11분(방법

2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; 1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.91 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

[2204] **실시예 184**

[2205] (*R*)-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드



반응식 113

[2206]

[2207] 6-((4-메톡시벤질)티오)-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진(**113.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로-2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진으로부터 중간체 **113.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 헥산으로 분쇄하여, 황색의 중간체 **113.1**(1.50 g, 44% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

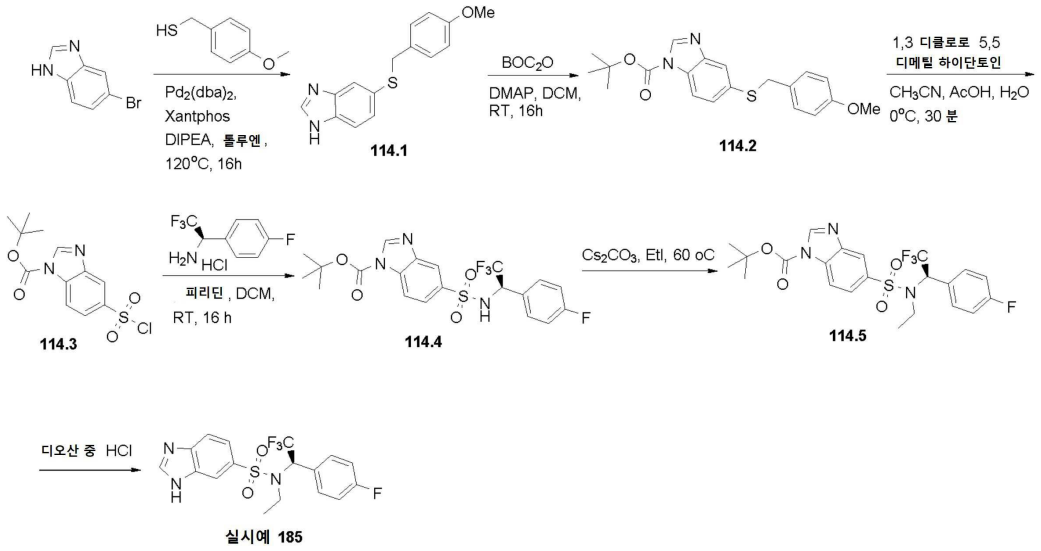
[2208] 2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-설포닐 클로라이드(**113.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **113.1**로부터 설포닐 클로라이드(**113.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2209] (*R*)-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드(**113.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**113.2**)로부터 중간체 **113.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 설폰아미드(**113.3**)(100 mg, 15% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 389.1 $(M+H)^+$, rt = 1.74분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2210] (*R*)-*N*-에틸-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **113.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 184**)(15 mg, 98.48% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 417.1 $[M+H]^+$, rt = 2.82분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2211] **실시예 185**

[2212] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드



반응식 114

[2213]

[2214] 5-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-벤조[d]이미다졸의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 5-브로모-1H-벤조[d]이미다졸로부터 중간체 **114.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물 **114.1**(1.5 g, 60% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.01 $[M+H^+]$, rt = 1.54분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)).

[2215] *tert*-부틸 5-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트(**114.2**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **114.2**로부터 중간체 **114.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **114.2**(1.10 g, 60% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 371.1 $[M+H]^+$, rt = 2.82분(방법 2) Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm).

[2216] *tert*-부틸 5-(클로로설포닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트(**114.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **114.3**을 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**114.3**)를 추가의 정제 없이 다음 설폰아미드화 단계에 사용하였다.

[2217] *tert*-부틸 (*R*)-5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트(**114.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**114.3**)로부터 중간체 **114.4**를 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**114.4**)(250 mg, 11% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (474.1 $[M+H]^+$); rt = 1.96분(방법 8) Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)).

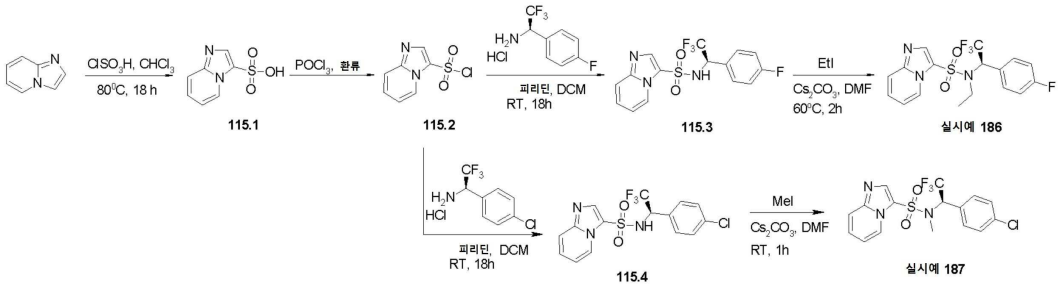
[2218] *tert*-부틸 (*R*)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트(**114.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **114.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 끈적끈적한 검으로서 화합물 **114.5**(150 mg, 67% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 - 8.80 (m, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.03 - 7.88 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.26 - 5.93 (m, 1H), 3.73 - 2.68 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 0.99 - 0.88 (m, 3H).

[2219] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **114.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 추가로 동결건조시켜, 백색 고체로서 화합물(**실시예 185**)(70 mg, 96.70% 순도, 67% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.16 $[M+H]^+$, rt = 2.85

분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.32 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.88 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2220] **실시예 186 및 실시예 187**

[2221] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드(**실시예 186**) 및 (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드(**실시예 187**)



[2222] 반응식 115

[2223] 이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰산(**115.1**)의 합성: $CHCl_3$(25 mL) 중 화합물 이미다조[1,2-a]피리딘(1.0 g, 8.46 mmol)의 교반된 현탁액에 $CHCl_3$(25 mL) 중 클로로설폰산(1.7 ml, 25.39 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하고, 이어서 생성된 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 담갈색의 끈적끈적한 액체를 수득하였으며, 이것을 에탄올 및 디에틸에테르로 분쇄하여 황백색 고체를 수득하였으며, 이것을 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **115.1**(850 mg, 50% 수율)을 수득하였다. 고체를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2224] 이미다조[1,2-a]피리딘-3-설포닐 클로라이드(**115.2**)의 합성: 화합물 **115.1**(1.60 g, 8.07 mmol)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내에 넣고, $POCl_3$(50 ml)를 그것에 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 반응물을 냉각시키고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 DCM(250 ml)과 물(150 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물(**115.2**)(1.70 g)을 수득하였으며, 이것을 어떠한 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2225] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드(**115.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**115.2**)로부터 중간체 **115.3**을 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**115.3**)(50 mg, 11% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 374.0 (M+H)+, rt = 3.42분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2226] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **115.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 **실시예 186**(5 mg, 98.5% 순도, 15% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 383.2 $[M+H]^+$, rt = 3.18분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 5.83 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

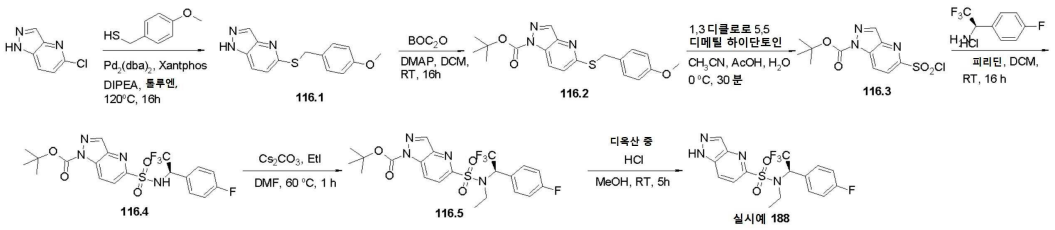
[2227] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드(**115.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**115.2**)로부터 중간체 **115.4**를 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**115.4**)(50 mg, 11% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 390.0 $(M+H)^+$, rt = 3.42분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬

럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2228] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드의 합성: 실온에서 **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **115.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 187**)(13 mg, 99.30% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.17 $[M+H]^+$, rt = 3.32분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (q, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.13 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

[2229] **실시예 188**

[2230] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-설폰아미드

[2231] 

반응식 116

[2232] 5-((4-메톡시벤질)티오)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘 **116.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-클로로-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘으로부터 중간체 **116.1**을 합성하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 헥산으로 분쇄하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 중간체 **116.2**(1.0 g, 85% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.0 $[M+H]^+$, rt = 1.67분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2233] tert-부틸 5-((4-메톡시벤질)티오)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**116.2**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **116.2**로부터 중간체 **116.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **116.1**을 수득하였으며, 이것을 백색 고체(1.0 g, 73% 수율)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 372.3 $[M+H]^+$, rt = 2.41분(방법 25)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2234] *tert*-부틸 5-(클로로설포닐)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**116.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **116.2**로부터 설포닐 클로라이드(**116.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2235] *tert*-부틸 (*R*)-5-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**116.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**116.3**)로부터 중간체 **116.4**를 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 생성물(**116.4**)(90 mg, 11% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.2 $[M+H]^+$, rt = 4.91분(방법 31)[Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

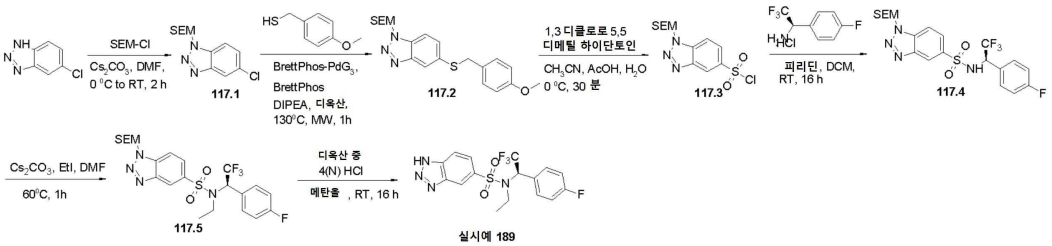
[2236] *tert*-부틸 (*R*)-5-(*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카르복실레이트(**116.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **116.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 끈적끈적한 검으로서 화합물 **116.5**(45 mg, 50% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.05 - 5.95 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2237] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-설폰아미드의 합성:

방법 AG에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **116.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 추가로 동결건조시켜, 백색 고체로서 화합물(**실시예 188**)(10 mg, 99.57% 순도, 28% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.18 $[M+H]^+$, rt = 2.97분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.10 - 13.67 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.99 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2238] **실시예 189**

[2239] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-설폰아미드



반응식 117

[2240]

[2241] 5-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸(**14.1**)의 합성: *N*-SEM 보호: **방법 AJ1:** 5-클로로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸(500 mg, 3.26 mmol)을 DMF(10 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 냉각시켰다. Cs_2CO_3(2.13 g, 6.53 mmol)를 그것에 첨가한 후, SEM-Cl(817 mg, 4.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 그것을 물(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 × 25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **117.1**(600 mg, 55% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 284.0 $[M+H]^+$, rt = 2.08분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2242] 5-((4-메톡시벤질)티오)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸(**117.2**)의 합성: 부흐발트 커플링: **방법 AA1:** 중간체 **117.1**(500 mg, 1.76 mmol)을 디옥산(5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 (4-메톡시페닐)메탄티올(326 mg, 2.12 mmol)을 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 탈기하고, DIPEA(1 mL, 5.3 mmol)를 그것에 첨가하였다. Brettphos(32 mg, 0.03 mmol)를 불활성 분위기 하에서 그것에 첨가한 후, Brettphos Pd G3(47 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 마이크로파 오븐 내에서 130℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응의 완료(TLC 및 LCMS에 의해 모니터링됨) 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석시키고, 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 여과액을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 분쇄하여, 황색 검으로서 생성물 **117.2**(400 mg, 55% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.1 $[M+H]^+$, rt = 2.21분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2243] 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-설포닐 클로라이드(**117.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **117.2**로부터 설포닐 클로라이드(**117.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

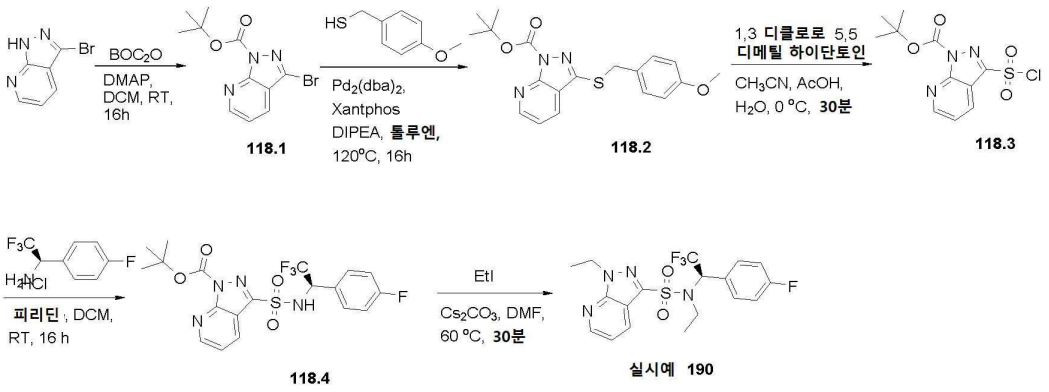
[2244] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3] 트리아졸-5-설폰아미드(**117.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**117.3**)로부터 중간체 **117.4**를 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 생성물(**117.4**)(90 mg, 15% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 505.2 $[M+H]^+$, rt = 2.09분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2245] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-설폰아미드(**117.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **117.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 끈적끈적한 검으로서 화합물 **117.5**(45 mg, 47% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.20 (S, 2H), 6.1 - 6.0 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.45 - 3.20 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), -0.14 (s, 9H).

[2246] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-설폰아미드의 합성: **방법 AK**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **117.5**의 *N*-SEM 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 추가로 동결건조시켜, 백색 고체로서 화합물(**실시예 189**)(15 mg, 99.48% 순도, 45% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.18 $[M+H]^+$, rt = 2.96분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2247] **실시예 190**

[2248] (*R*)-*N*,1-디에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-설폰아미드



반응식 118

[2249]

[2250] *tert*-부틸 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(**118.1**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘으로부터 중간체 **118.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **118.1**(2.2 g, 73% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 1.63 (s, 9H).

[2251] *tert*-부틸 3-((4-메톡시벤질)티오)-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(**11.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **118.1**로부터 중간체 **118.2**를 합성하였다. 조 잔류물을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 화합물 **118.2**(1.0 g, 80% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71-8.70 (m, 1H), δ 8.18-8.16 (m, 1H), δ 7.42-7.38 (m, 3H), 6.86 (d, J=12 Hz), 4.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

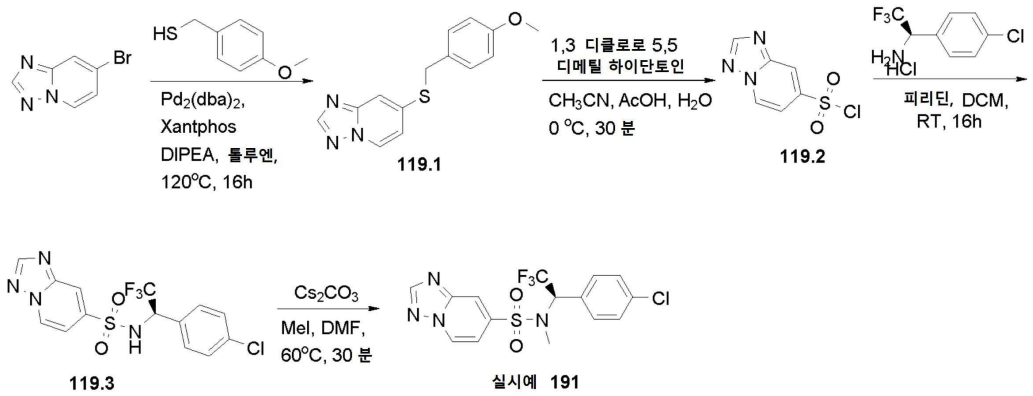
[2252] *tert*-부틸 3-(클로로설포닐)-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(**118.3**)의 합성: **방법 BB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **118.2**로부터 설포닐 클로라이드(**118.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2253] *tert*-부틸 (*R*)-3-(*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)설파모일)-1*H*-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카르복실레이트(**118.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**118.3**)로부터 중간체 **118.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 화합물(**118.4**)(140 mg, 25% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 475.2 $[M+H]^+$, rt = 3.34분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2254] (*R*)-N,1-디에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **118.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물(**실시예 190**)(20 mg, 23% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.99 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.51 - 3.32 (m, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2255] **실시예 191**

[2256] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드



반응식 119

[2257]

[2258] 7-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(**119.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘으로부터 중간체 **119.1**을 합성하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 화합물 **119.1**(450 mg, 66% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.1 [M+H]+, rt = 1.74분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2259] [1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**119.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **119.1**로부터 설포닐 클로라이드(**119.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

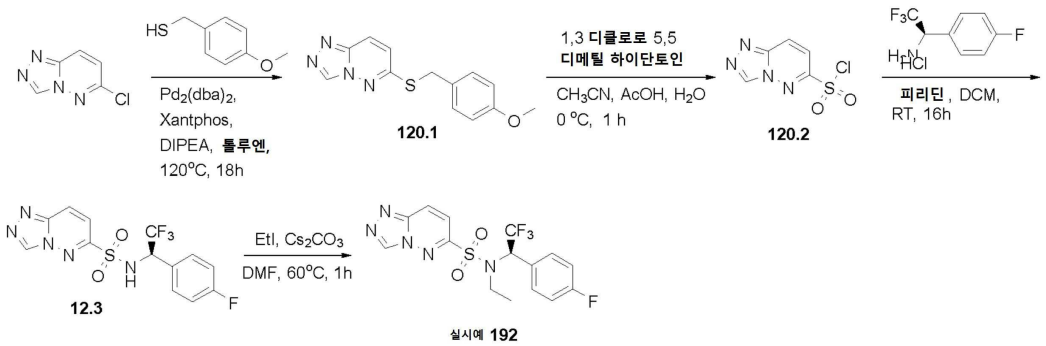
[2260] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**119.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**119.2**)로부터 중간체 **11.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**119.3**)(110 mg, 17% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 5.55 - 5.45 (m, 1H).

[2261] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **119.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 40% 에틸 아

세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물(**실시예 191**)(55 mg, 48% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.13 $[M+H]^+$, rt = 2.98분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 4H), 6.17 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

[2262] **실시예 192**

[2263] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드



반응식 120

[2264]

[2265] 6-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진(**120.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진으로부터 중간체 **120.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **120.1**(4.5 g, 73% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

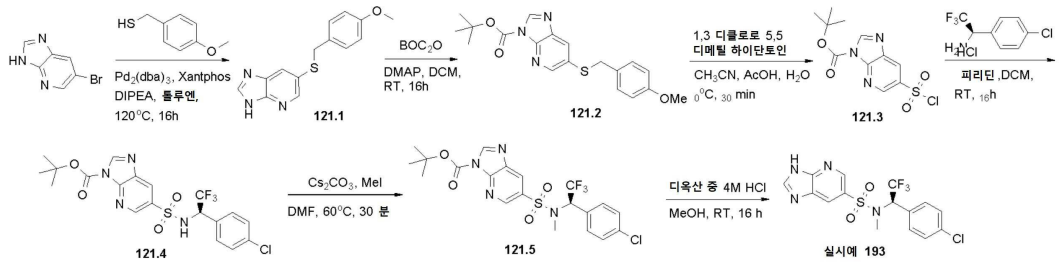
[2266] [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설포닐 클로라이드(**120.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **12.1**로부터 설포닐 클로라이드(**120.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2267] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드(**120.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**120.2**)로부터 중간체 **120.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 설폰아미드(**120.3**)(35 mg, 8% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.9 $(M+H)^+$, rt = 2.52분(방법 4) [Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2268] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **120.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 192**)(8 mg, 21% 수율, 99.23% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.0 $[M+H]^+$, rt = 2.62분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2269] **실시예 193**

[2270] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드



반응식 121

[2271]

[2272] 6-((4-메톡시벤질)티오)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘(**121.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘으로부터 중간체 **121.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **121.1**(1.0 g, 49% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 398.1 $[M+H]^+$, rt = 1.98분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2273] *tert*-부틸 6-((4-메톡시벤질)티오)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**121.2**)의 합성: **방법 AF**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **121.1**로부터 중간체 **121.2**를 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **121.2**(600 mg, 44% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 372.1 $[M+H]^+$, rt = 3.66분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2274] *tert*-부틸 6-(클로로설포닐)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**121.3**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **121.2**로부터 설포닐 클로라이드(**121.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

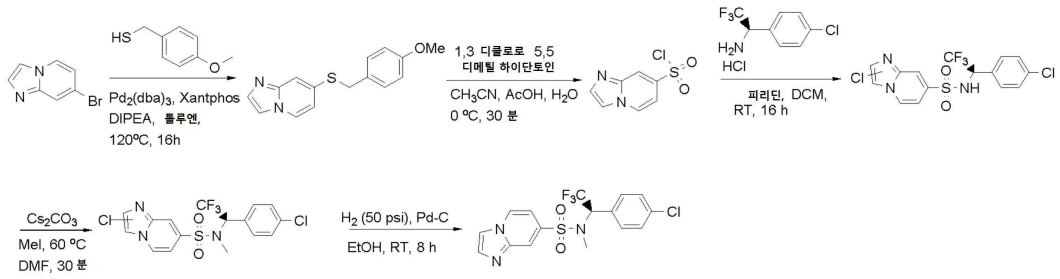
[2275] *tert*-부틸 (*R*)-6-(*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)설파모일)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**121.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**121.3**)로부터 중간체 **121.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**121.4**)(110 mg, 11% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 491.1 $[M+H]^+$, rt = 1.90분(방법 8)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2276] *tert*-부틸 (*R*)-6-(*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸설파모일)-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-3-카르복실레이트(**121.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **121.5**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **121.5**(20 mg, 20% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 505.1 $[M+H]^+$, rt = 2.09분(방법 8)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

[2277] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-3*H*-이미다조[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AG**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 중간체 **121.5**의 *N*-Boc 탈보호를 수행하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 50% 디에틸 에테르-펜탄으로 분쇄하였다. 그것을 추가로 동결건조시켜, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 193**)(7 mg, 99.64% 순도, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.13 $[M+H]^+$, rt = 2.88분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.85 - 13.25 (m, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 6.14 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

[2278] **실시예 194**

[2279] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드



[2280] 반응식 122

[2281] 7-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**122.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘으로부터 중간체 **122.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **122.1**(1.9 g, 67% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.0 $[M+H]^+$, rt = 1.62분(방법 30)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2282] 이미다조[1,2-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**122.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **122.1**로부터 설포닐 클로라이드(**122.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

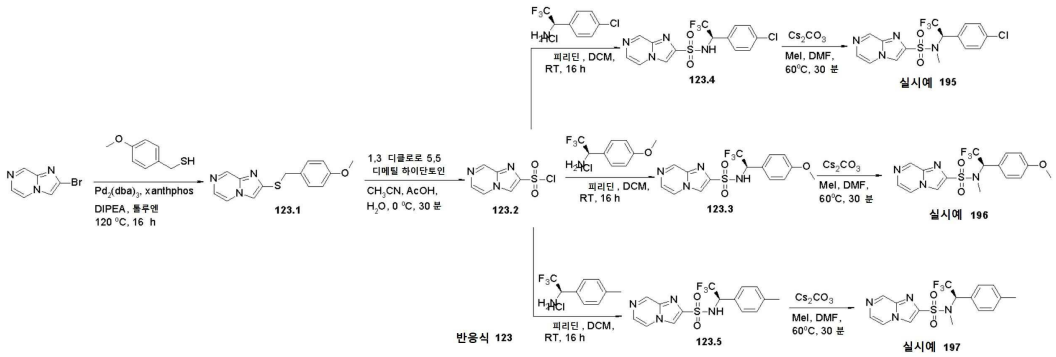
[2283] (*R*)-클로로-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**122.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**122.2**)로부터 설폰아미드(**122.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 원하는 화합물(**122.3**)(230 mg, 12% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.2 $[M+H]^+$, rt = 2.2분(방법 12)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2284] (*R*)-클로로-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**122.4**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **122.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **122.4**(130 mg, 66% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 438.3 [M+H]+, rt = 2.12분(방법 30)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2285] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드의 합성: **방법 AE**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **122.4**의 수소화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 194**)(25 mg, 99.42% 순도, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.15 $[M+H]^+$, rt = 2.90분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 8.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.99 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H).

[2286] **실시예 195 내지 실시예 197**

[2287] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 195**); (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 196**); (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 197**)



[2288]

[2289] 2-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피라진(**123.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모이미다조[1,2-a]피라진으로부터 중간체 **123.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 50% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **123.1**(900 mg, 65% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.0 $[M+H]^+$, rt = 1.68분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2290] 이미다조[1,2-a]피라진-2-설포닐 클로라이드(**123.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **123.2**로부터 설포닐 클로라이드(**123.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2291] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**123.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**123.2**)로부터 설폰아미드(**123.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**123.3**)(70 mg, 15% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 387.0 $[M+H]^+$, rt = 1.67분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2292] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **123.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 25% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 195**)(13 mg, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.12 $[M+H]^+$, rt = 3.03분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2293] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**123.4**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**123.2**)로부터 설폰아미드(**123.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**123.4**)(65 mg, 13% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 391.1 $[M+H]^+$, rt = 1.57분(방법 8)[Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)].

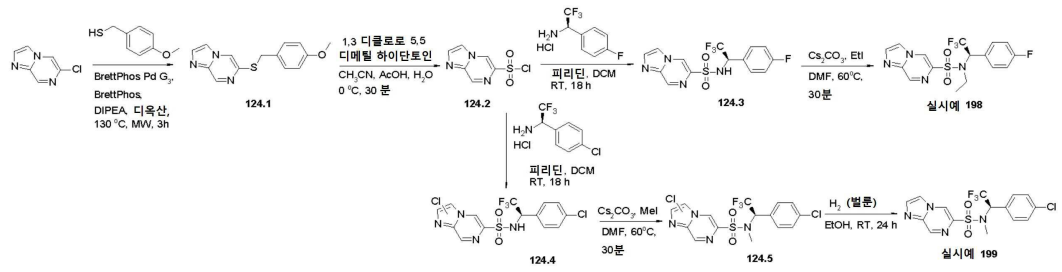
[2294] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **123.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 25% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 196**)(13 mg, 99.95% 순도, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 401.27 $[M+H]^+$, rt = 2.92분 (방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 1.7, 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.78 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

[2295] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**123.5**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**123.2**)로부터 설폰아미드(**123.5**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**123.5**)(70 mg, 17% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 371.0 $[M+H]^+$, rt = 1.70분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2296] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **123.5**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 197**)(31 mg, 97.67% 순도, 44% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 385.18$[M+H]^+$, rt = 3.01분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.86 - 5.69 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

[2297] **실시예 198 및 실시예 199**

[2298] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드(**실시예 198**) 및 (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드(**실시예 199**)



반응식 124

[2299]

[2300] 6-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피라진(**124.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA1**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로이미다조[1,2-a]피라진으로부터 중간체 **124.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **124.1**(300 g(70% 순도))을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.9 $[M+H]^+$, rt = 1.68분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2301] 이미다조[1,2-a]피라진-6-설포닐 클로라이드(**124.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **124.1**로부터 설포닐 클로라이드(**124.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2302] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드(**124.3**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**124.2**)로부터 설폰아미드(**124.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**124.3**)(110 mg, 70% 순도)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.0 $[M+H]^+$, rt = 1.71분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2303] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **124.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 198**)(30 mg, 99.79% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.15 $[M+H]^+$, rt = 3.12분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.81 (q,

J = 8.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.06 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

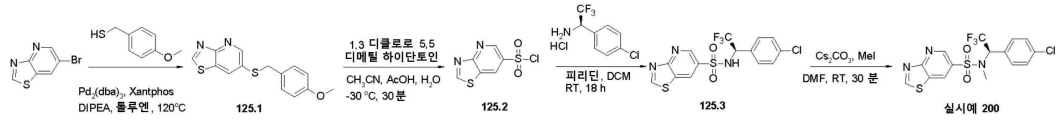
[2304] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드(**124.4**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-클로로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**124.2**)로부터 설폰아미드(**124.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**124.4**)(250 mg, 46% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.9 [M+H]+, rt = 1.84분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2305] 5-(및 6-)-클로로-(*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드(**124.5**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **124.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **124.5**(5- 및 6-클로로 치환된 *N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진의 혼합물)(250 mg, 60% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 438.9 $[M+H]^+$, rt = 2.00분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2306] (R)-N-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-설폰아미드의 합성: **방법 AE**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **124.5**의 수소화를 수행하였다. 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 화합물(**실시예 199**)(10 mg, 99.27% 순도, 10% 수율)을 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 Waters PDA 검출기 2998이 구비된 Waters BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC TRIART C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 70% A 및 30% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 45% A 및 55% B까지, 이어서 18분만에 35% A 및 65% B까지, 이어서 19분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 22.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 405.20 $[M+H]^+$, rt = 3.08분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 5.94 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[2307] **실시예 200**

[2308] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드



반응식 125

[2309]

[2310] 6-((4-메톡시벤질)티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(**125.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모티아졸로[4,5-b]피리딘으로부터 중간체 **125.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **125.1**(750 mg, 56% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

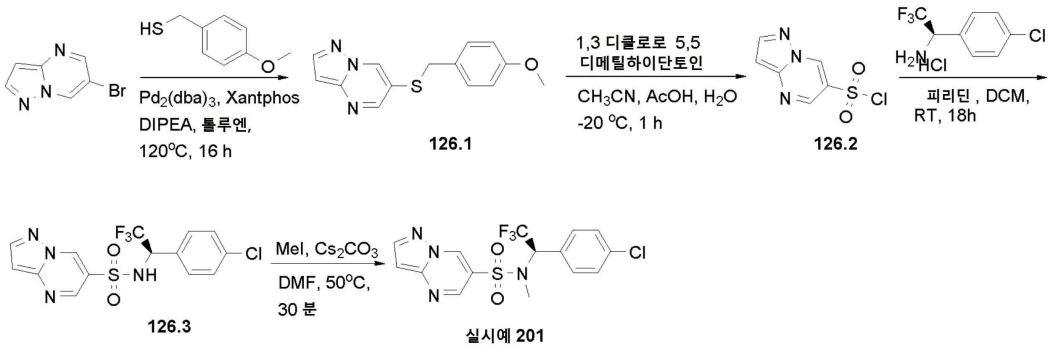
[2311] 티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**125.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **125.1**로부터 설포닐 클로라이드(**125.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2312] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드(**125.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-클로로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**125.2**)로부터 중간체 **125.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 설폰아미드(**125.3**)(80 mg, 21% 수율)를 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.9 $(M+H)^+$, rt = 2.52분(방법 4)[Waters Xbridge C18 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)].

[2313] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸티아졸로[4,5-b]피리딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **125.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 200**)(20 mg, 97.17% 순도, 24% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 422.07 [M+H]+, rt = 3.11분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2314] **실시예 201**

[2315] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드



반응식 126

[2316]

[2317] 6-((4-메톡시벤질)티오)피라졸로[1,5-a]피리미딘(**126.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘으로부터 중간체 **126.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **126.1**(600 mg, 84% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.34 $[M+H]^+$, rt = 1.68분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm).

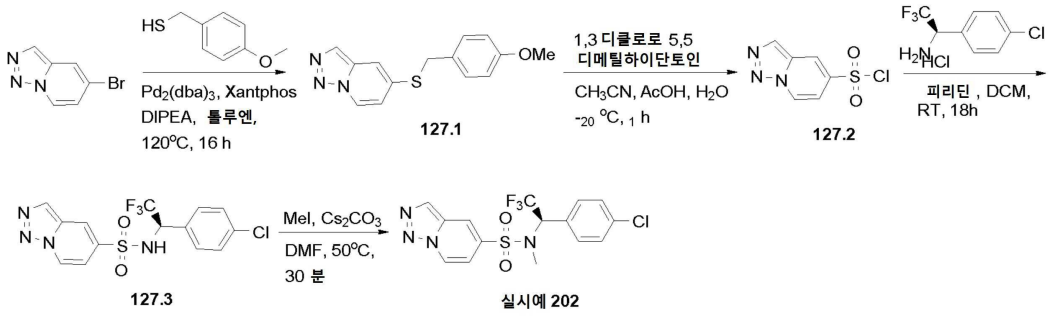
[2318] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설포닐 클로라이드(**126.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **126.1**로부터 설포닐 클로라이드(**126.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2319] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드(**126.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**126.2**)로부터 설폰아미드(**126.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**126.3**)(220 mg, 30% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (391.0$[M+H]^+$) rt = 1.83분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2320] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **126.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 201**)(40 mg, 98.94% 순도, 17% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.10 $[M+H]^+$, rt = 3.25분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.34 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.18 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).

[2321] **실시예 202**

[2322] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드



반응식 127

[2323]

[2324] 5-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘(**127.1**)의 합성: (3-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘으로부터 중간체 **127.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **127.1**(1.21 g, 84% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.2 $[M+H]^+$, rt = 1.68분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm).

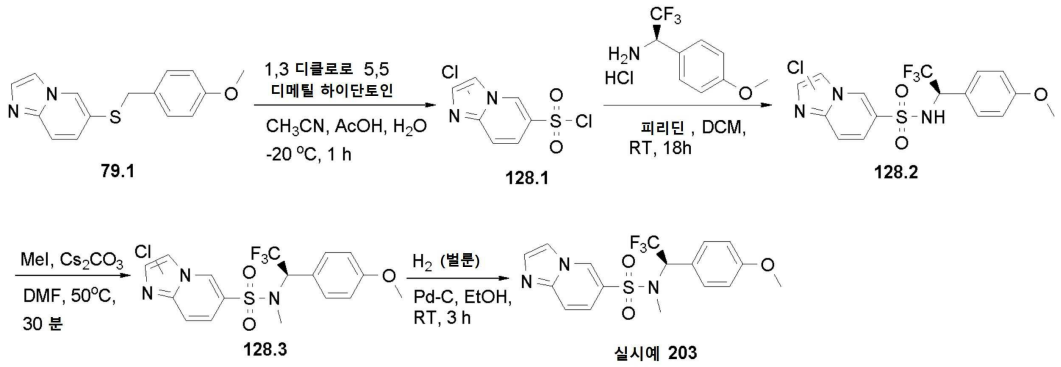
[2325] [1,2,3]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설포닐 클로라이드(**127.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **127.1**로부터 설포닐 클로라이드(**127.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2326] (R)-N-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드(**127.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**127.2**)로부터 설폰아미드(**127.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**127.3**)(180 mg, 20% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 391.2 $[M+H]^+$, rt = 1.67분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm).

[2327] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-5-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **127.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 202**)(80 mg, 98.68% 순도, 30% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.10 $[M+H]^+$, rt = 3.09분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 5H), 6.12 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[2328] **실시예 203**

[2329] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드



반응식 128

[2330]

[2331] 클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**128.1**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **79.1**로부터 설포닐 클로라이드(**128.1**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2332] 클로로 (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**128.2**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**128.1**)로부터 설폰아미드(**128.2**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**128.2**)(230 mg, 38% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 420.0 $[M+H]^+$, rt = 1.82분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

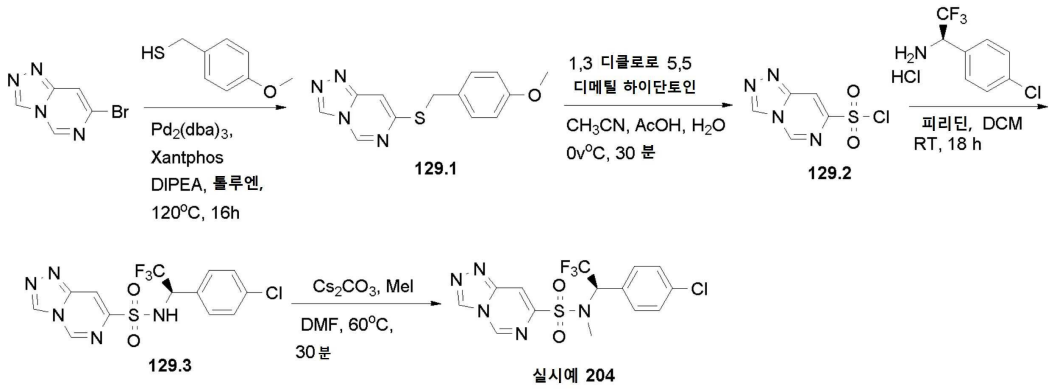
[2333] 클로로 (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**128.3**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **128.2**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 30% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **128.3**(120 mg, 50% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 434.0 $[M+H]^+$, rt = 1.95분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2334] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드의 합성: 중간체 **128.4**의 수소화를 여기에 기재된 바와 같이 수행하였다. 수소화; **방법 E1**: 에탄올(1 mL) 중 중간체 **128.3**(55 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 C 상의 Pd(10% w/w)(10 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에서 벌룬 압력에서 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 방법 AA

[2335] 조 물질을 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 203**)(25 mg, 99.42% 순도, 20% 수율)을 수득하였다. RP 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 PDA 검출기가 구비된 Waters BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC Actus Triart C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 60% A 및 40% B의 이동상 초기 조성, 이어서 18분만에 20% A 및 80% B까지, 이어서 19분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 22분까지 유지, 이어서 22.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 25분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 400.21 $[M+H]^+$, rt = 2.74분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.32 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.89 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

[2336] **실시예 204**

[2337] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드



반응식 129

[2338]

[2339] 7-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘(**129.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘으로부터 중간체 **129.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **129.1**(400 mg, 90% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 273.2 $[M+H]^+$, rt = 2.05분(방법 12)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

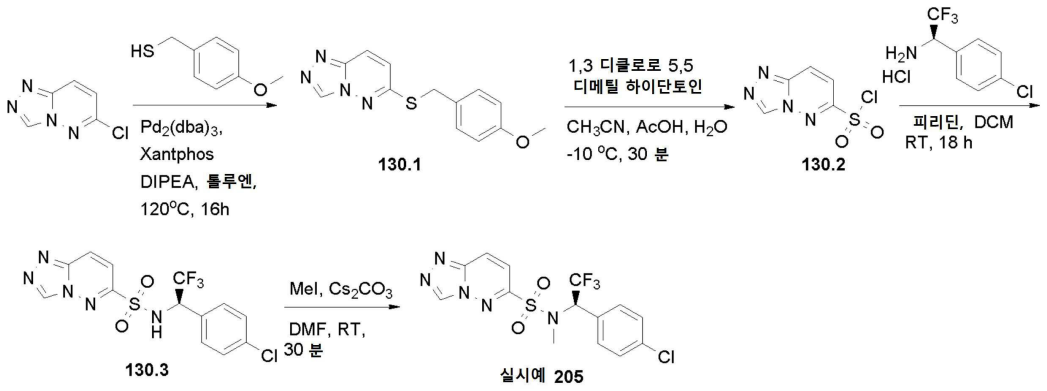
[2340] [1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설포닐 클로라이드(**129.2**)의 합성: **방법 B**에 기재된 절차에 따라 중간체 **129.1**로부터 설포닐 클로라이드(**129.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2341] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드(**129.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**129.2**)로부터 설폰아미드(**129.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**129.3**)(110 mg, 30% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 392.0 $[M+H]^+$, rt = 1.79분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2342] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-7-설폰아미드: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **129.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 25% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 204**)(40 mg, 96.32% 순도, 35% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.2 $[M+H]^+$, rt = 3.20분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.48 (q, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.01 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

[2343] **실시예 205**

[2344] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드



반응식 130

[2345]

[2346] 6-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진(**130.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진으로부터 중간체 **130.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 화합물 **130.1**(3.0 g, 68% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 273.3 $[M+H]^+$, rt = 1.89분(방법 25)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

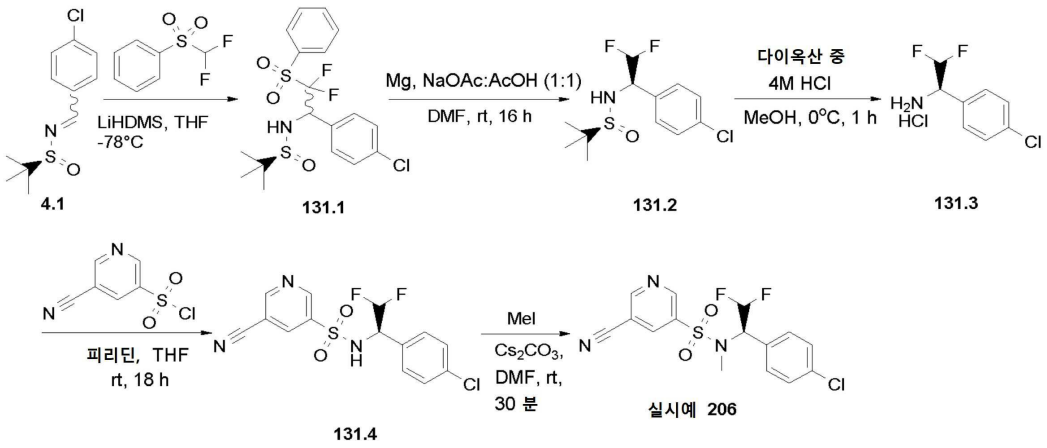
[2347] [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설포닐 클로라이드(**130.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **130.1**로부터 설포닐 클로라이드(**130.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2348] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드(**130.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**130.2**)로부터 설폰아미드(**130.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**130.3**)(95 mg, 5% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 392.0 $[M+H]^+$, rt = 1.74분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2349] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-설폰아미드의 합성: 실온에서 **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **130.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 갈색의 끈적끈적한 고체로서 화합물(**실시예 205**)(15 mg, 96.69% 순도, 15% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.18 $[M+H]^+$, rt = 3.13분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.81 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 4H), 6.15 - 5.99 (m, 1H), 2.90 (s, 3H).

[2350] **실시예 206**

[2351] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드



[2352] **반응식 131**

[2353] (*S*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로-2-(페닐설포닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**131.1**)의 합성:

[2354] THF(15 mL) 중 중간체 **4.1**(1.0 g, 4.10 mmol) 및 ((디플루오로메틸)설포닐)벤젠(0.79 g, 4.10 mmol)의 용액을 -78℃에서 냉각시켰다. THF 중 LiHMDS의 1 M 용액(4.3 mL, 4.31 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 포화 NH_4Cl 용액(20 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 그것을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH_4Cl 용액(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이것을 헥산 중 40% EtOAc를 사용하는 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**131.1**)(1.2 g, 67% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (436.05 $[M+H]^+$), rt = 1.84분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm).

[2355] (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**131.2**)의 합성: DMF(15 mL) 중 중간체 **131.1**(1.2 g, 2.75 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 물(16 mL) 중 CH_3COONa(8.5 g)와 CH_3COOH(8.5 mL)(1:1)의 완충 용액을 첨가하였다. Mg-터닝(turning)(1 g, 41.29 mmol)을 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(30 mL)로 켄칭하고, 그것을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 분취용 HPLC로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**131.2**)(220 mg, 27% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 296.0 $[M+H]^+$, rt = 1.63분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2356] (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드 염(**131.3**)의 합성: MeOH(3 mL) 중 화합물 **131.2**(0.2 g, 0.68 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 디옥산 중 4M HCl(2 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 디에틸 에테르로 분쇄하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(150 mg)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 191.8 $[M+H]^+$, rt = 1.08분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

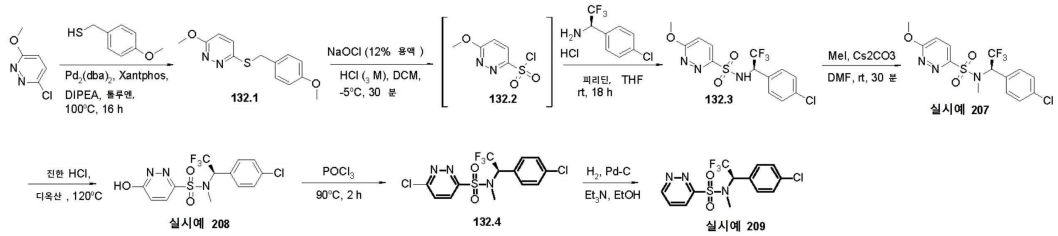
[2357] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**131.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드 염(**131.3**)을 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **131.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 화합물(110 mg, 46% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 358.0 $[M+H]^+$, rt = 1.64분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm].

[2358] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **131.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용

하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 원하는 생성물(**실시예 206**)(90 mg, 78% 수율, 99.93% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 372.18 $[M+H]^+$, rt = 2.97분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.44 - 5.93 (m, 1H), 5.51 - 5.38 (m, 1H), 2.80 (s, 3H).

[2359] **실시예 207 내지 실시예 209**

[2360] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드(**실시예 207**), (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-하이드록시-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드(**실시예 208**) 및 (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드(**실시예 209**)



[2361] 반응식 132

[2362] 3-메톡시-6-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(**132.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 A**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-클로로-6-메톡시피리다진으로부터 중간체 **132.1**을 합성하였다. 조 화합물을 펜탄으로 분쇄하고, 화합물 **132.1**(4.0 g, 64% 수율)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 399.9 $[M+H]^+$, rt = 1.89분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2363] 6-메톡시피리다진-3-설포닐 클로라이드(**2.2**)의 합성; **방법 B-I:** 중간체 **132.1**(100 mg, 0.29 mmol)을 DCM(1 mL) 중에 용해시키고, 빙염조 내에서 냉각시켰다. 용액을 아르곤으로 탈기하고, 3N HCl(0.5 mL)을 그것에 첨가하고, 추가로 탈기하였다. NaOCl(물 중 12% 용액)(0.5 mL)을 격렬하게 교반하면서 용액에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에서 그 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 그것을 냉수(5 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 증발 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2364] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시피리다진-3-설폰아미드(**132.3**)의 합성: (R)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**132.2**)로부터 설폰아미드(**132.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체로서 원하는 화합물(**132.3**)(150 mg, 11% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 382.0 $[M+H]^+$, rt = 1.69분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2365] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드의 합성: 실온에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **132.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 잔류물을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 표제 화합물(70 mg, 64% 수율, 99.27% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 396.20 $[M+H]^+$, rt = 3.00분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

[2366] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-하이드록시-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드의 합성: 화합물(**실시예 207**)(50 mg)을 1,4-디옥산(0.5 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 진한 HCl (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 그것을 물(2 mL)로 희석시키고, DCM 중 10% MeOH(2 × 5 mL)로 추출하였다. 유기 부분을 물로 세척하고, 건조시키고(무수 Na_2SO_4), 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. 역상 분취용 HPLC 방법: 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 WATERS PDA 검출기 2998이 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC TRIART

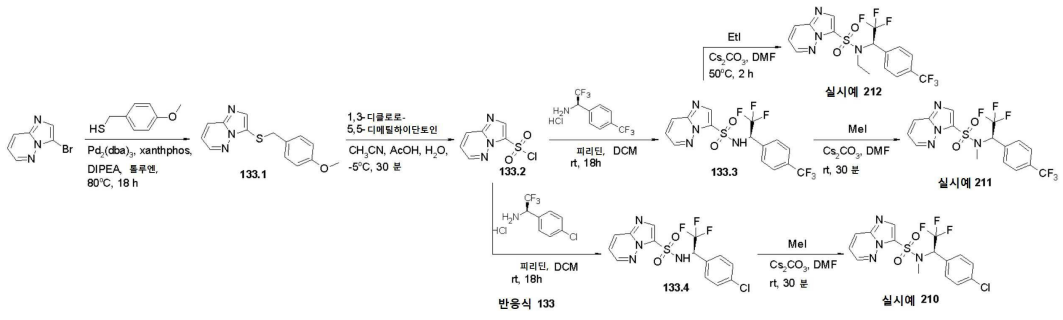
C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 20 mM 중탄산암모늄, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 60% A 및 40% B까지, 이어서 22분만에 20% A 및 80% B까지, 이어서 22.5분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 25분까지 유지, 이어서 25.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 28분까지 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 382.17 $[M+H]^+$, rt = 2.83분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.88 - 13.61 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.98 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[2367] (*R*)-6-클로로-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드(**132.4**)의 합성: 화합물(**실시예 208**)(130 mg, 조 물질)을 90℃에서 2시간 동안 $POCl_3$(2 mL)로 가열하였다. 과량의 $POCl_3$를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 빙조 내에서 냉각시키고, 빙수(5 mL)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)을 발포가 중지될 때까지 그것에 서서히 첨가하였다. 이어서, 그것을 DCM(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 유기 부분을 물(10 mL) 및 $NaHCO_3$(10 mL) 용액으로 세척하고, 건조시키고(무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 농축시켰다. 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **132.4**(100 mg, 73% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 263.0 [M+H]+, rt = 1.70분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2368] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피리다진-3-설폰아미드: 화합물 **132.4**(100 mg, 0.25 mmol)를 에탄올(1.5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 아르곤으로 탈기하였다. Et_3N(1 mL)을 그것에 첨가한 후, Pd-C(습윤, 10% w/w)(20 mg)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(벌룬 압력) 하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 그것을 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 화합물(**실시예 209**)(50 mg, 99.50% 순도, 55% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 366.16 $[M+H]^+$, rt = 2.91분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.04 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H).

[2369] **실시예 210 및 실시예 211 및 실시예 212**

[2370] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드(**실시예 210**), (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드(**실시예 211**) 및 (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드(**실시예 212**)

[2371] 

[2372] 3-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-b]피리다진(**133.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-브로모이미다조[1,2-b]피리다진으로부터 중간체 **133.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 40% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **133.1**(4.0 g, 58% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.0 $[M+H]^+$, rt = 1.51분(방법 2) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2373] 이미다조[1,2-b]피리다진-3-설포닐 클로라이드(**133.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **133.1**로부

터 설포닐 클로라이드(**133.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2374] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드(**133.3**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**133.2**)로부터 설폰아미드(**133.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**133.3**)(230 mg, 29% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 425.0 $[M+H]^+$, rt = 1.65분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2375] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **133.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 211**)(60 mg, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 439.25 $[M+H]^+$, rt = 3.00분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

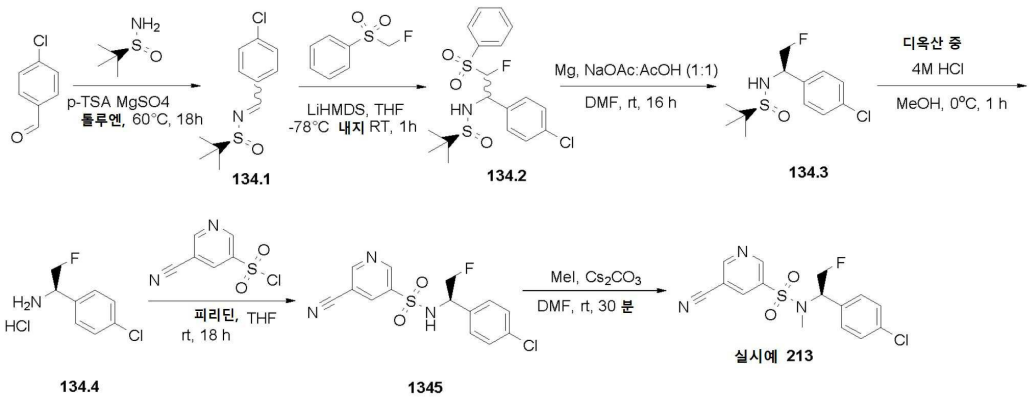
[2376] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **133.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 212**)(60 mg, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 453.28 $[M+H]^+$, rt = 3.15분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 6.02 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2377] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드(**133.4**)의 합성: (R)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**133.2**)로부터 설폰아미드(**133.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**133.4**)(230 mg, 25% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 391.0 $[M+H]^+$, rt = 1.60분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2378] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **133.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 210**)(70 mg, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.20 $[M+H]^+$, rt = 2.92분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.94 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H).

[2379] **실시예 213**

[2380] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드



[2381] 반응식 134

[2382] (*S*)-*N*-(4-클로로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**134.1**)의 합성: 톨루엔(30 mL) 중 4-클로로벤즈알데하이드(5.0 g, 35.57 mmol) 및 (*S*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(5.17 g, 42.68 mmol)의 교반된 용액에 *p*-TSA(0.34 g, 1.78 mmol)를 첨가한 후, 무수 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료(TLC 분석에 의해 확인됨) 후에, 물(40 mL)을 그것에 첨가하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여 조 화합물(**134.1**)(8.0 g, 92% 수율)을 수득하였다. 이 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (244.1 [M+H]+, rt = 2.12분(방법 11) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm).

[2383] (*S*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2-플루오로-2-(페닐설포닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**134.2**)의 합성: THF(15 mL) 중 중간체 **134.1**(1.0 g, 4.4 mmol) 및 ((플루오로메틸)설포닐)벤젠(0.76 g, 4.4 mmol)의 용액을 -78℃에서 냉각시켰다. THF 중 LiHMDS의 1 M 용액(4.3 mL, 4.51 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 포화 NH_4Cl 용액(20 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 그것을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH_4Cl 용액(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켜 조 화합물(**134.2**)을 수득하였으며, 이것을 어떠한 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2384] (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**134.3**). DMF(15 mL) 중 중간체 **134.2**(1.2 g, 2.8 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 물(16 mL) 중 CH_3COONa(8.5 g)와 CH_3COOH(8.5 mL)(1:1)의 완충 용액을 첨가하였다. Mg-터닝(0.96 g, 40.28 mmol)을 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(30 mL)로 켄칭하고, 그것을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**134.3**)(250 mg, 31% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 278.0 $[M+H]^+$, rt = 1.61분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2385] (R)-1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**134.4**)의 합성: MeOH(3 mL) 중 중간체 **134.3**(0.25 g, 0.903 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 디옥산 중 4M HCl(2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 디에틸 에테르(20 mL)로 분쇄하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**134.4**)(150 mg)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 (s, 2H), 7.58 (q, *J* = 8.5 Hz, 4H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.70 (s, 2H).

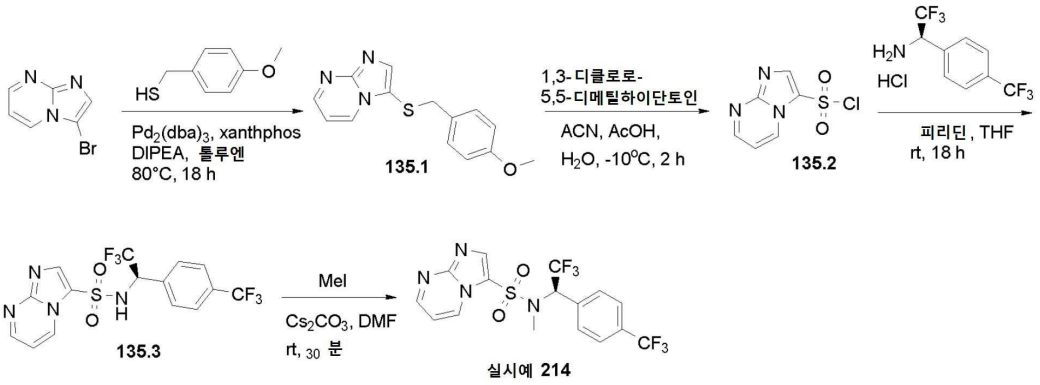
[2386] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**134.5**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 A**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **134.5**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하

는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 화합물(**134.5**)(33 mg, 39% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 340.0 $[M+H]^+$, rt = 0.905분(방법 3) YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm).

[2387] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2-플루오로에틸)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **134.5**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(**실시예 213**)을 백색 고체(15 mg, 98.96% 순도, 43% 수율)로서 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 354.15 $[M+H]^+$, rt = 3.39분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 2.84 (s, 3H).

[2388] **실시예 214**

[2389] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드



반응식 135

[2390]

[2391] 3-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리미딘(**135.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘으로부터 중간체 **135.1**을 합성하였다. 이어서, 반응 혼합물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 오일로서 중간체 **135.1**(2.0 g, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z 실측치: 272.0 $[M+H]^+$, rt = 1.36분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2392] 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설포닐 클로라이드(**135.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **135.1**로부터 설포닐 클로라이드(**135.2**)를 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(2.4 g, 62% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z 실측치: 217.8 [M+H]+, rt = 1.28분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

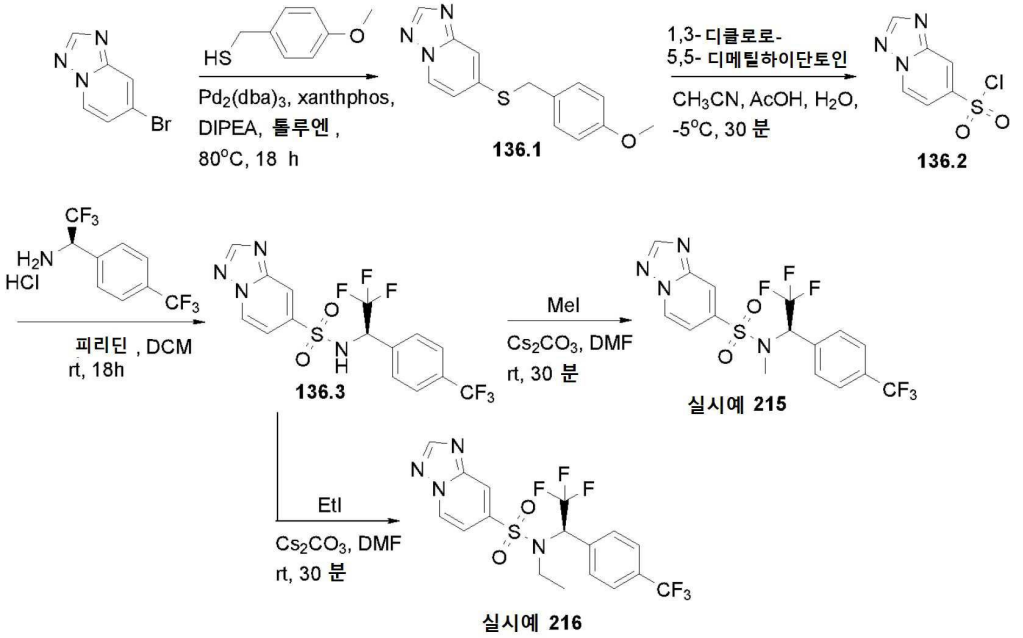
[2393] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드(**135.3**)의 합성: THF 용매 중에서 (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**135.2**)로부터 중간체 **135.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **135.3**(300 mg, 30% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z 실측치: 425.20 $[M+H]^+$, rt = 2.01분(방법 23) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2394] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **135.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 214**)(130 mg, 99.09% 순도, 42% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.17 (dd, J = 2.0,

7.2 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.33 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2395] **실시예 215 및 실시예 216**

[2396] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 215**) 및 (R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**실시예 216**)



반응식 136

[2397]

[2398] 7-((4-메톡시벤질)티오)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(**136.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 7-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘으로부터 중간체 **136.1**을 합성하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 검으로서 중간체 **136.1**(2.42 g, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z 실측치: 272.0 $[M+H]^+$, rt = 1.36분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2399] [1,2,4]-트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**136.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **136.1**로부터 설포닐 클로라이드(**136.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2400] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드(**136.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**136.2**)로부터 중간체 **136.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **136.3**(300 mg, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS m/z 실측치: 272.0 $[M+H]^+$, rt = 1.36분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

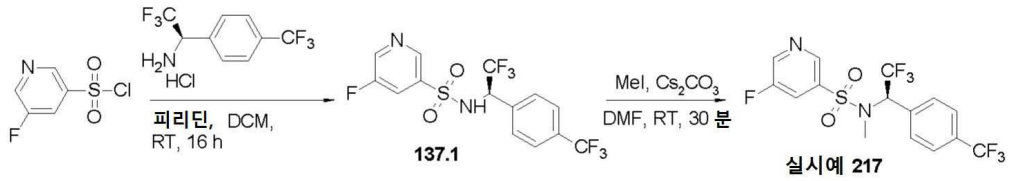
[2401] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **7.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 215**)(180 mg, 99.08% 순도, 70% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 3H), 6.33 (q, *J* =

8.3 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

[2402] (R)-N-에틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **136.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 화합물(**실시예 216**)(40 mg, 97.70% 순도)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70 -7.60 (m, 3H), 6.37 - 6.28 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[2403] **실시예 217**

[2404] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



반응식 137

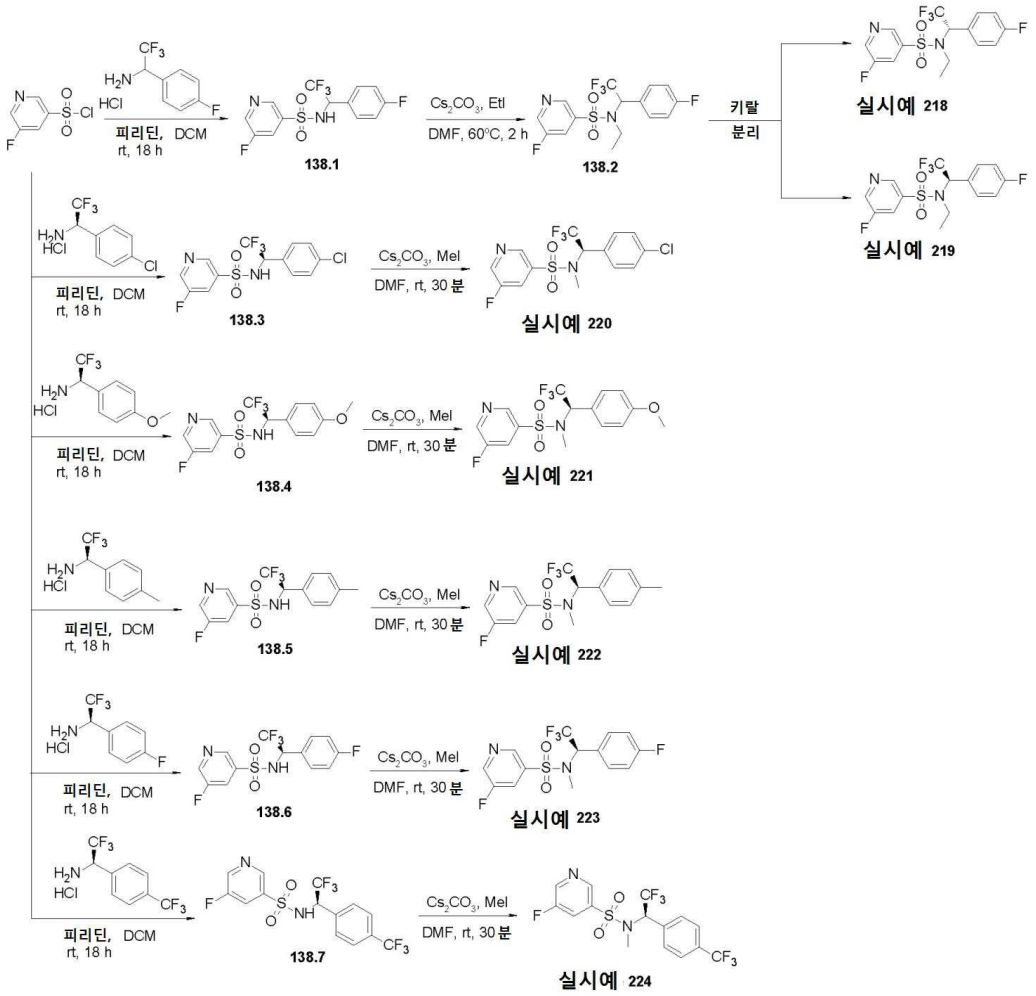
[2405]

[2406] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**137.1**)의 합성: (*R*)-2,2,5-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **137.1**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **137.1**(360 mg, 21% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.19 $[M+H]^+$, rt = 3.72분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2407] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **137.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물(**실시예 217**)(240 mg, 99.07% 순도, 77% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 417.21 $[M+H]^+$, rt = 3.62분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2408] **실시예 218 내지 실시예 224**

[2409] *N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 218**), *N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 219**), (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 220**), (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 221**), (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 222**), (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 223**) 및 (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 224**)



[2410]

[2411] 5-플루오로-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**138.1**)의 합성: (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**138.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**138.1**)(220 mg, 40% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 353.0[M+H]$^+$, rt = 1.80분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2412] *N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**138.2**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **138.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **138.2**(175 mg; 38% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 381.0 [M+H]$^+$, rt = 1.96분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 M-4-30 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 40 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 90% CO_2 및 MeOH 중 0.3% 이소프로필아민을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 9분까지 전개하고, 이 동안에 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[2413] **[EN-1] 실시예 218:** 황색의 끈적끈적한 검(32 mg, 97.82% 순도). LCMS: m/z 실측치: 381.15 [M+H]$^+$, rt = 3.17분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.44 (t, J = 5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.06 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.23 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[2414] **[EN-2] 실시예 219**: 황색의 끈적끈적한 검(31 mg, 94.13% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 381.11 [M+H]$^+$, rt = 3.17

분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[2415] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로피리딘-3-설폰아미드(**138.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**138.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**138.3**)(400 mg, 58% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 368.9 $[M+H]^+$, rt = 1.88분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2416] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **138.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 220**)(62 mg, 99.52% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 383.21 [M+H]+, rt 3.18분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 5.83 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

[2417] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**138.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**138.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**138.4**)(400 mg, 58% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 365.0 $[M+H]^+$, rt = 1.82분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2418] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **138.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 221**)(80 mg, 97.97% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 379.14$[M+H]^+$, rt = 3.14분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

[2419] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**138.5**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**138.5**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**138.5**)(110 mg, 20% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 349.0 $[M+H]^+$, rt = 1.86분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2420] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **138.5**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 222**)(60 mg, 96.08% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 363.18 $[M+H]^+$, rt = 3.25분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 - 8.89 (m, 2H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.96 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[2421] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**138.6**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은

프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**138.6**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**138.6**)(160 mg, 24% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 353.05 $[M+H]^+$, rt = 1.82분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

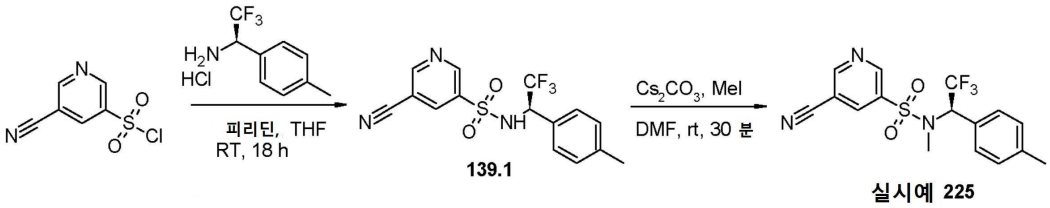
[2422] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **138.6**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 223**)(70 mg, 99.12% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 367.2 $[M+H]^+$, rt = 2.05분(방법 31)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 - 8.90 (m, 2H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H).

[2423] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**138.7**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**138.7**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**138.7**)(360 mg, 21% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 - 9.80 (brs, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 4H), 5.70 - 7.65 (m, 1H).

[2424] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **1387**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물(**실시예 224**)(200 mg, 99.07% 순도, 65% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.0 - 8.9 (m, 2H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2425] **실시예 225**

[2426] (R)-5-시아노-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드



[2427] **반응식 139**

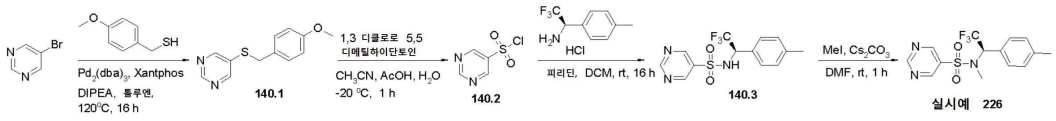
[2428] (*R*)-5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**139.1**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**139.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(**139.1**)(160 mg, 24% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 356.0 $[M+H]^+$, rt = 1.85분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2429] (*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **139.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 갈색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 225**)(25 mg, 99.89% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 370.20$[M+H]^+$, rt = 3.41분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 2H), 8.86 (s, 1H),

7.26 - 7.15 (m, 4H), 5.96 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[2430] **실시예 226**

[2431] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리미딘-5-설폰아미드



반응식 140

[2432]

[2433] 5-((4-메톡시벤질)티오)피리미딘(**140.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-브로모피리미딘으로부터 중간체 **140.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% EA-Hex를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 화합물 **140.1**(3.5 g, 48% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 233.3 $[M+H]^+$, rt = 1.81분(방법 31)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

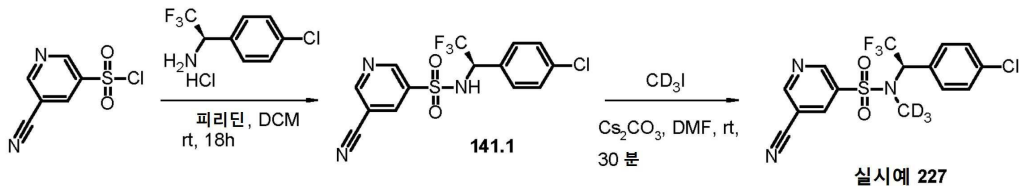
[2434] 피리미딘-5-설포닐 클로라이드(**140.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **140.1**로부터 설포닐 클로라이드(**140.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2435] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리미딘-5-설폰아미드(**140.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**140.2**)로부터 중간체 **140.3**을 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **140.3**을 황색 검(100 mg, 14% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 332.0 $[M+H]^+$, rt = 1.81분(방법 31)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2436] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(*p*-톨릴)에틸)피리미딘-5-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **140.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 226**)(40 mg, 98.55% 순도, 38% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.38 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.82 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[2437] **실시예 227**

[2438] (R)-N-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-N-(메틸-d3)피리딘-3-설폰아미드



반응식 141

[2439]

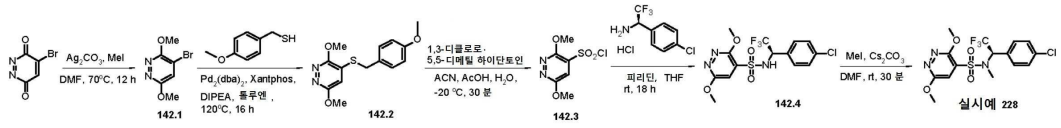
[2440] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**141.1**)의 합성: (R)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**141.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**141.1**)(300 mg, 32% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.56 - 5.48 (m, 1H).

[2441] (R)-N-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-N-(메틸-d3)피리딘-3-설폰아미드의 합성: 요오도메탄-*d*3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **141.1**의 알킬화를 수행하였다. 조 물질을

헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 화합물(**실시예 227**)(100 mg, 99.09% 순도, 38% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.32 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.10 (q, J = 8.5 Hz, 1H).

[2442] **실시예 228**

[2443] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3,6-디메톡시-*N*-메틸피리다진-4-설폰아미드



반응식 142

[2444]

[2445] 4-브로모-3,6-디메톡시피리다진(**142.1**)의 합성: **방법 Z:** *O*-메틸화: DMF(10mL) 중 4-브로모피리다진-3,6-디온(1.0 g, 5.23 mmol)의 교반된 용액에 Ag_2CO_3(4.3 g, 15.70 mmol)를 첨가한 후, MeI(3.3 mL, 52.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체로서 화합물 **142.1**(400 mg, 32% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

[2446] 3,6-디메톡시-4-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(**142.2**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 화합물 **142.1**로부터 중간체 **142.2**를 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **142.2**(1.0 g, 66% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 - 7.34 (m, 2H), 7.0 - 6.8 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

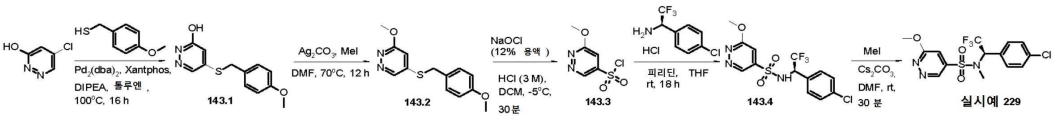
[2447] 3,6-디메톡시피리다진-4-설포닐 클로라이드(**142.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **142.2**로부터 설포닐 클로라이드(**142.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2448] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3,6-디메톡시피리다진-4-설폰아미드(**142.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**142.3**)로부터 중간체 **142.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **142.4**를 황색 검(200 mg, 14% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.91 - 9.87 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.43 - 5.39 (m, 1H), 3.61 (s. 3H), 3.45 (s, 3H).

[2449] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3,6-디메톡시-*N*-메틸피리다진-4-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **142.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 228**)(30 mg, 99.81% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.38(s, 1H), 6.0 - 5.92 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

[2450] **실시예 229**

[2451] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시-N-메틸피리다진-4-설폰아미드



반응식 143

[2452]

[2453] 5-((4-메톡시벤질)티오)피리다진-3-올(**143.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 5-클로로피리다진-3-올로부터 중간체 **143.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 분쇄하여, 갈색 고체로서 화합물 **143.1**(1.0 g, 66% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

[2454] 3-메톡시-5-((4-메톡시벤질)티오)피리다진(**143.2**)의 합성: **방법 Z**에 기재된 절차에 따라 중간체 **143.1**로부터 중간체 **143.2**를 합성하였다. 조 생성물을 20% 에틸 아세테이트로 분쇄하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(2.0 g, 51% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

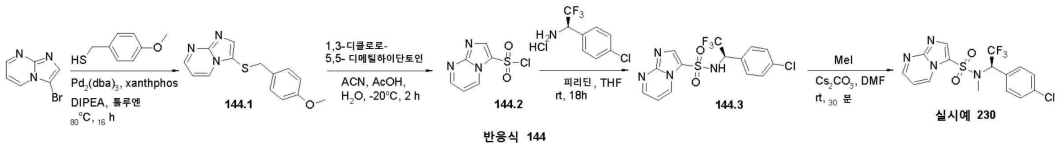
[2455] 6-메톡시피리다진-4-설포닐 클로라이드(**143.3**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **143.2**로부터 설포닐 클로라이드(**143.3**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2456] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시피리다진-4-설폰아미드(**143.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**143.3**)로부터 중간체 **143.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 **143.4**를 황색 검(70 mg, 5% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.02 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.53 (m, 1H), 3.58 (s, 3H).

[2457] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-6-메톡시-N-메틸피리다진-4-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **143.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 229**)(30 mg, 93.58% 순도, 42% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.15 - 6.08 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

[2458] **실시예 230**

[2459] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드



반응식 144

[2460]

[2461] 3-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리미딘(**144.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘으로부터 중간체 **144.1**을 합성하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 액체로서 중간체 **144.1**(2.0 g, 80% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

[2462] 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설포닐 클로라이드(**144.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **144.1**로부터 설포닐 클로라이드(**144.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2463] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드(**144.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**144.2**)로부터 중간체 **144.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:

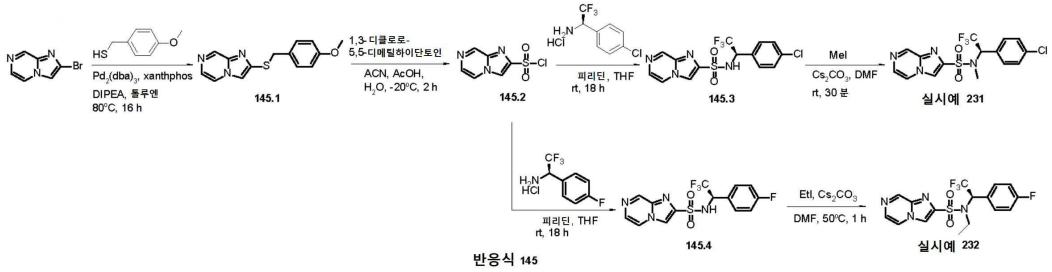
헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **144.3**(300 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[2464] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **144.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물(**실시예 230**)(45 mg, 99.09% 순도, 15% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.20 $[M+H]^+$, rt = 3.33분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.89 - 8.80 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 5H), 6.17 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H).

[2465] **실시예 231 및 실시예 232**

[2466] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 231**) 및 (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**실시예 232**)

[2467]



반응식 145

[2468] 2-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피라진(**145.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-브로모이미다조[1,2-a]피라진으로부터 중간체 **145.1**을 합성하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체로서 중간체 **145.1**(600 mg, 87% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 272.23 $[M+H]^+$, rt = 1.61분(방법 1)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2469] 이미다조[1,2-a]피라진-2-설포닐 클로라이드(**145.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **145.1**로부터 설포닐 클로라이드(**145.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2470] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**145.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**145.2**)로부터 중간체 **145.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **145.3**(300 mg, 34% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 391.5 $[M+H]^+$, rt = 1.78분(방법 31)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2471] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **145.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색의 끈적끈적한 고체로서 화합물(**실시예 231**)(80 mg, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 405.20 $[M+H]^+$, rt = 2.87분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 5.96 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

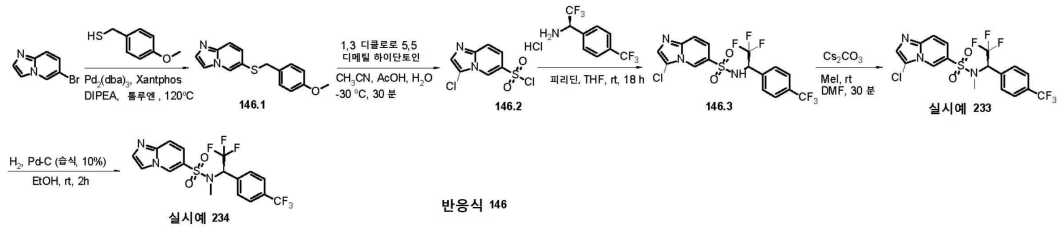
[2472] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드(**145.4**)의 합성: (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**145.2**)로부터 중간체 **145.4**를 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이

트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **145.4**(100 mg, 23% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 375.13 $[M+H]^+$, rt = 1.70분(방법 32)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2473] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피라진-2-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **145.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 232**)(25 mg, 99.81% 순도, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 403.28 $[M+H]^+$, rt = 2.87분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.91 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2474] **실시예 233 및 실시예 234**

[2475] (*R*)-3-클로로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 233**) 및 (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**실시예 234**)



반응식 146

[2476]

[2477] 6-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**146.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘으로부터 중간체 **146.1**을 합성하였다. 이어서, 반응물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 잔류물을 수집하고, 잔류물이 생성될 때까지 농축시켰다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 검으로서 중간체 **3.1**(2.2 g, 80% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271.0 $[M+H]^+$, rt = 1.23분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2478] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**146.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 절차에 따라 중간체 **146.1**로부터 설포닐 클로라이드(**146.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

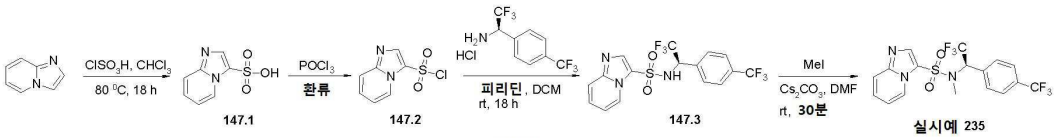
[2479] (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**146.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**146.2**)로부터 중간체 **146.3**을 합성하였다. 화합물을 3:7 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **146.3**(150 mg, 9% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 458.0 $[M+H]^+$, rt = 1.76분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2480] (*R*)-3-클로로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **146.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 233**)(75 mg, 98.62% 순도, 48% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 472.20 $[M+H]^+$, rt = 3.06분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 - 8.75 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 6.33 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).

[2481] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드: **방법 AE**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 **실시예 233**의 수소화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 234**)(70 mg, 99.82% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 438.24 $[M+H]^+$, rt = 2.80분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 - 9.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 6.21 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[2482] **실시예 235**

[2483] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드

[2484] 

반응식 147

[2485] 이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰산(**147.1**)의 합성: $CHCl_3$(25 mL) 중 화합물 이미다조[1,2-a]피리딘(1 g, 8.46 mmol)의 교반된 현탁액에 $CHCl_3$(25 mL) 중 클로로설폰산(1.7 ml, 25.39 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켜 담갈색의 끈적끈적한 액체를 수득하였으며, 이것을 에탄올 및 디에틸에테르로 고화하여 황백색 고체를 수득하였다. 그것을 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 화합물 **147.1**(850 mg, 50% 수율)을 수득하였다. 조 고체 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

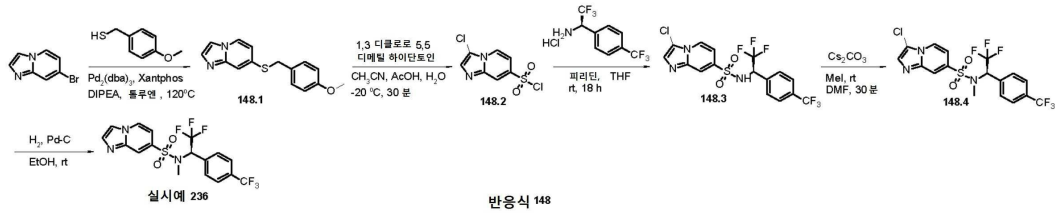
[2486] 이미다조[1,2-a]피리딘-3-설포닐 클로라이드(**147.2**)의 합성: 화합물 **147.1**(1.60 g, 8.07 mmol)을 18시간 동안 $POCl_3$(50 ml)와 함께 환류하였다. 반응물을 냉각시키고, 감압 하에서 농축시키고, DCM(250 ml)과 물(150 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물(1.70 g)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

[2487] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드(**147.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**147.2**)로부터 중간체 **147.3**을 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**147.3**)(50 mg, 11% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.29 $(M+H)^+$, rt = 1.86분(방법 1) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2488] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **147.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 235**)(15 mg, 96.03% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: (438.22 $[M+H]^{+)}$ rt = 3.02분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.28 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

[2489] **실시예 236**

[2490] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드



반응식 148

[2491]

[2492] 7-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**148.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 중간체 **148.1**을 합성하였다. 조 잔류물을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**148.1**)(500 mg, 72% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271 $[M+H^+]$, rt = 2.72분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2493] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**148.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**148.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**148.2**)를 어떠한 정제 없이 다음 단계인 설폰아미드화 반응에 사용하였다.

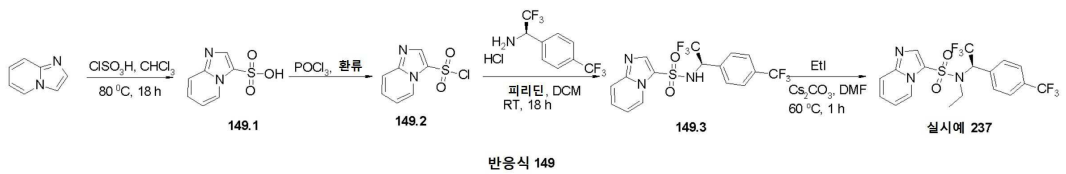
[2494] (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**148.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **148.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**148.3**)(300 mg, 52% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 458.0 $[M+H]^+$, rt = 1.72분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2495] (*R*)-3-클로로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**148.4**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **148.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **148.4**(100 mg, 96.03% 순도, 25% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 472.20 $[M+H]^+$, rt = 1.88분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2496] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드의 합성: **방법 AE**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 화합물 **148.3**의 수소화를 수행하였다. 조 물질을 1:4 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 236**)(25 mg, 99.23% 순도, 45% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 438.22 $[M+H]^+$, rt = 2.83분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).

[2497] **실시예 237**

[2498] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드



반응식 149

[2499]

[2500] 이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰산(**149.1**)의 합성: $CHCl_3$(25 mL) 중 이미다조[1,2-a]피리딘(1.0 g, 8.46 mmol)의 교반된 현탁액에 $CHCl_3$(25 mL) 중 클로로설폰산(1.7 ml, 25.39 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하고, 이어서 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 담갈색의 끈적끈적한 액체를 수득하였으며, 이것을 에탄올 및 디에틸에테르로 고화하여 황백색 고체로서 화합물 **149.1**(850 mg,

50% 수율)을 수득하였다. 고체를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

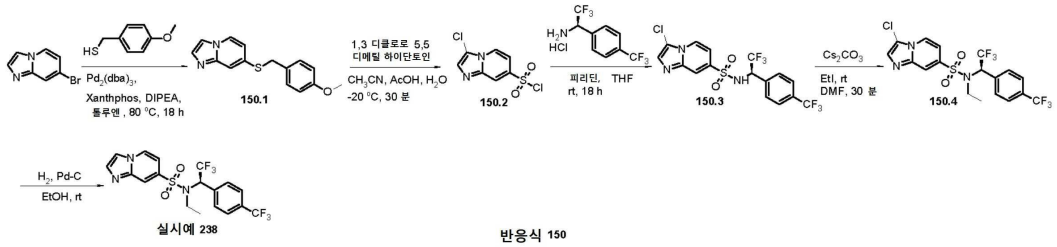
[2501] 이미다조[1,2-a]피리딘-3-설포닐 클로라이드(**149.2**)의 합성: 화합물 **149.1**(1.60 g, 8.07 mmol)을 18시간 동안 $POCl_3$(50 ml)와 함께 환류하였다. 반응물을 냉각시키고, 감압 하에서 농축시키고, DCM(250 mL)과 물(150 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조 화합물(1.70 g)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응 단계에 사용하였다.

[2502] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드(**149.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**149.2**)로부터 중간체 **149.3**을 합성하였다. 조 화합물을, 용리제로서 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 원하는 생성물(**149.3**)(50 mg, 11% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.29 $(M+H)^+$, rt = 1.86분(방법 A) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2503] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **149.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 역상 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 237**)(48 mg, 96.03% 순도, 15 수율)을 수득하였다. 다중-파장 UV(200 내지 400 nm) 검출로 설정된 WATERS PDA 검출기 2998이 구비된 WATERS BGM 2545에서 분취용 HPLC를 행하였다. 컬럼 명칭: YMC TRIART C18(250 x 20 mm, 5 μ), 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 16 mL/분. 이동상: A = 물 중 0.01% 포름산, B = 아세토니트릴. 구배 프로파일: 80% A 및 20% B의 이동상 초기 조성, 이어서 3분만에 70% A 및 30% B까지, 이어서 22분만에 20% A 및 80% B까지, 이어서 22.5분만에 0% A 및 100% B까지, 컬럼 세척을 위해 이 조성으로 최대 25분까지 유지, 이어서 25.5분만에 초기 조성으로 복귀시키고, 28분 동안 유지. LCMS: *m/z* 실측치: 452.25 $[M+H]^+$, rt = 2.42분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2504] **실시예 238**

[2505] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드



[2506] 반응식 150

[2507] 7-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**150.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 중간체 **150.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 액체로서 원하는 화합물(**150.1**)(72% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271 $[M+H^+]$, rt = 2.72분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2508] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-7-설포닐 클로라이드(**150.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **150.2**를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**150.3**)를 어떠한 정제 없이 다음 단계인 설폰아미드화 반응에 사용하였다.

[2509] (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**150.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **150.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 액체로서 원하는 화합물 (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰

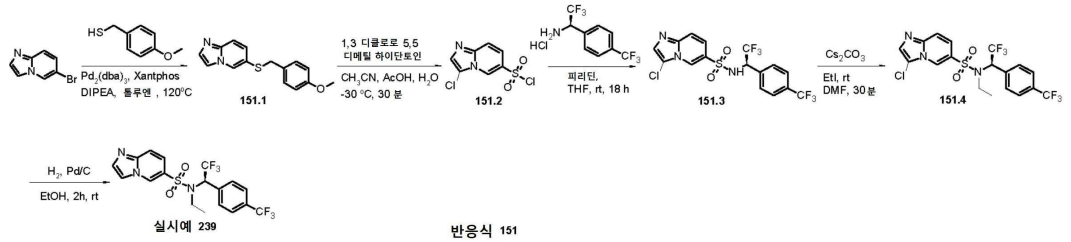
아미드(**150.3**)(300 mg, 52% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 458.0 $[M+H]^+$, rt = 1.72분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2510] (*R*)-3-클로로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**150.4**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **150.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **150.4**(100 mg, 96.03% 순도, 18% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 486.20 $[M+H]^+$, rt = 1.88분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2511] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드의 합성: **방법 AE**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 화합물 **150.4**의 수소화를 수행하였다. 조 물질을 순상(normal phase) 방법으로 정제하여, 황백색 고체로서 순수한 키랄 화합물(**실시예 238**)(23.6 mg, 99.23% 순도, 35% 수율)을 수득하였다. 정제 방법: Chiralpak IG 컬럼(30.0 mm x 250 mm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 80 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 65% CO_2 및 35%의 (100% MeOH)를 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 10.0분까지 전개하고, 또한 235 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함. LCMS: *m/z* 실측치: 452.35 $[M+H]^+$, rt = 2.92분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 1.4, 7.1 Hz, 1H), 6.25 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2512] **실시예 239**

[2513] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드설폰아미드

[2514] 

반응식 151

[2515] 6-((4-메톡시벤질)티오)이미다조[1,2-a]피리딘(**151.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 AA**에 기재된 바와 같은 부흐발트 프로토콜에 따라 중간체 **151.1**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 원하는 화합물(**151.1**)(80% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 271 $[M+H^+]$, rt = 2.72분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2516] 3-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐 클로라이드(**151.2**)의 합성: **방법 AB**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **151.2**를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드(**151.2**)를 어떠한 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2517] (*R*)-3-클로로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드(**151.3**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 AC**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **151.3**을 합성하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 액체로서 원하는 화합물(**151.3**)(150 mg, 12% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 458.0 $[M+H]^+$, rt = 1.72분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

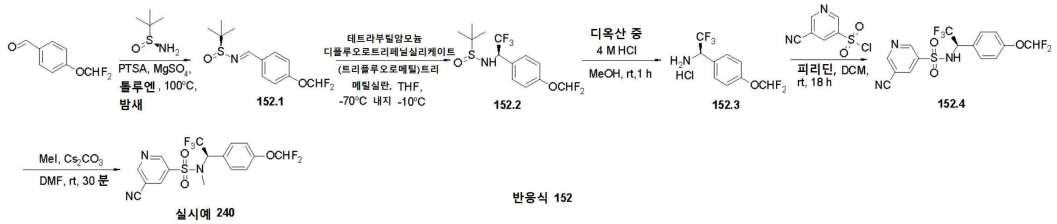
[2518] (*R*)-3-클로로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-설폰아미드(**151.4**)의 합성: **방법 AD**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **151.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물 **151.4**(100 mg, 12% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 486.19 $[M+H]^+$, rt = 3.17분(방법

2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2519] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰아미드설폰아미드의 합성: **방법 AE**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 화합물 **151.4**의 수소화를 수행하였다. 조 물질을 순상 방법으로 정제하여, 황백색 고체로서 순수한 키랄 화합물(**실시예 239**)(5 mg, 99.23% 순도, 15% 수율)을 수득하였다. 정제 방법: CHIRALPAK-IG 컬럼(30.0 mm x 250 mm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 60 mL/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 70% CO_2 및 30% MeOH를 사용함. 이 등용매 혼합물을 최대 20분까지 전개하고, 또한 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함. LCMS: *m/z* 실측치: 452.35 $[M+H]^+$, rt = rt 2.87분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.88 (s, 1H), 8.13 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 4H), 5.90 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 1.37 - 1.17 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2520] **실시예 240**

[2521] (*R*)-5-시아노-*N*-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드



[2522]

[2523] (*S*)-*N*-(4-(디플루오로메톡시)벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**152.1**)의 합성: **방법 P-I:** 톨루엔(20 mL) 중 4-(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(2.0 g, 11.61 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아미드(1.69 g, 13.94 mmol)의 교반된 용액에 PTSA(100 mg)를 첨가한 후, 무수 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온까지 냉각시키고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서 원하는 화합물(1.20 g, 37% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 276.0$[M+H]^+$, rt = 1.75분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2524] *N*-((*R*)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**152.2**)의 합성: **방법 Q-I:** THF(2 mL) 중 중간체 **152.1**(1.0 g, 0.88 mmol)의 용액에 -70℃에서 THF(1 mL) 중 테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트(95 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, CF_3TMS(0.4 mL, 2.64 mmol)를 동일한 온도에서 적가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 그것을 주위 온도까지 가온하고, 이어서 18시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(2 mL)으로 -10℃에서 켄칭하였다. 이어서, 그것을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **152.2**를 무색 검(600 mg, 수율 47%)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 346.12 $[M+H]^+$, rt = 2.12분(방법 32) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2525] (*R*)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**152.3**)의 합성: 중간체 **152.2**(200 mg)를 MeOH(2 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(1 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**1.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

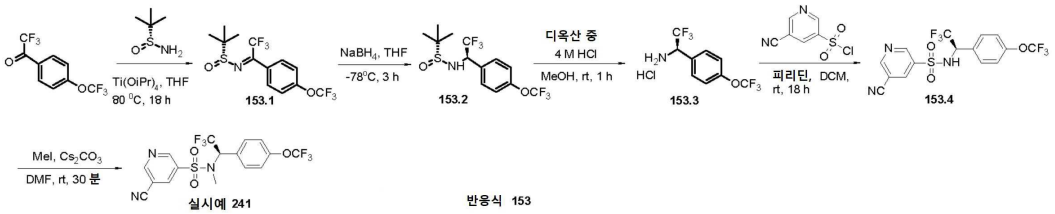
[2526] (*R*)-5-시아노-*N*-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-3-설폰아미드(**152.4**)의 합성: DCM 중 (*R*)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **152.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색

검(600 mg, 64% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 408.12 $[M+H]^+$, rt = 2.10분(방법 32) [Waters Acquity BEH C18 컬럼 Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2527] (*R*)-5-시아노-*N*-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **15.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 240**)(65 mg, 99.57% 순도, 48% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 422.31 $[M+H]^+$, rt = 3.04분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2528] **실시예 241**

[2529] (*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드

[2530] 

[2531] (*R*)-2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸리덴)프로판-2-설핀아미드(**153.1**)의 합성: **방법 P-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-온으로부터 중간체 **153.1**을 합성하였다. 반응물을 어떠한 후처리 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2532] (*R*)-2-메틸-*N*-((*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**153.2**)의 합성: **방법 Y**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **153.1**로부터 중간체 **153.2**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 45% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(1.4 g, 48% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 364.3 $[M+H]^+$, rt = 2.01분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

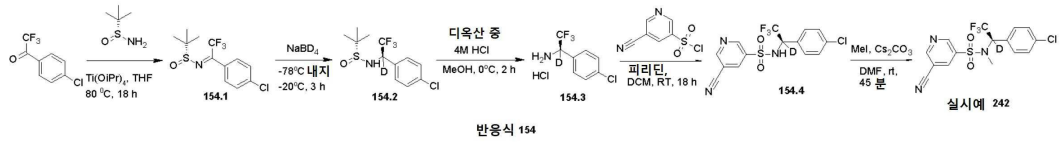
[2533] (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**153.3**)의 합성: 중간체 **152.2**(1.4 g)를 냉각 하에서 MeOH(10 ml) 중에 용해시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(10 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**153.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2534] (*R*)-5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**153.4**)의 합성: DCM 중 (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **153.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(300 mg, 54% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 425.9 $[M+H]^+$, rt = 1.75분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2535] (*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **153.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 화합물(**실시예 241**)(55 mg, 96.03% 순도, 43% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 440.30 $[M+H]^+$, rt = 3.15분(방법 2) [Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2536] **실시예 242**

[2537] *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸-1-d)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드



반응식 154

[2538]

[2539] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**154.1**)의 합성: **이민 형성; 방법 P-I:** THF(5 mL) 중 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(0.72 g, 5.99 mmol)의 교반된 용액에 $Ti(OiPr)_4$(3.83 mL, 12.94 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온(1.0 g, 4.79 mmol)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 어떠한 후처리 및 정제 없이 다음 환원 단계에 전달하였다.

[2540] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸-1-d)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**154.2**)의 합성: 환원; **방법 Y:** 이전 단계의 반응 혼합물을 -78℃에서 냉각시키고, 동일한 온도를 유지하면서 $NaBD_4$(0.403 g, 9.62 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 이어서, 그것을 -20℃까지 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서, 빙랭된 포화 NaCl 용액에 점진적으로 부었다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트(4 × 20 mL)로 추출하고, 이어서 유기 부분을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 포화 NaCl 용액(20 mL)으로 추가로 세척하고, 건조시켰다(무수 Na_2SO_4). 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 중간체 **154.2**(910 mg, 90% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 315.2 $[M+H]^+$, rt = 1.82분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 1.04 (s, 9H).

[2541] 1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-d-1-아민 하이드로클로라이드(**154.3**)의 합성: 중간체 **154.2**(900 mg, 2.85 mmol)를 MeOH(5 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(10 mL)을 그것에 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**154.3**)을 펜탄 중 50% 디에틸 에테르로 분쇄하였다. 원하는 화합물(**154.3**)을 하이드로클로라이드 염(700 mg)으로서 단리하고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 211.1 $[M+H]^+$, rt = 1.97분(방법 8) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.04 - 9.41 (m, 3H), 7.72 - 7.59 (m, 4H).

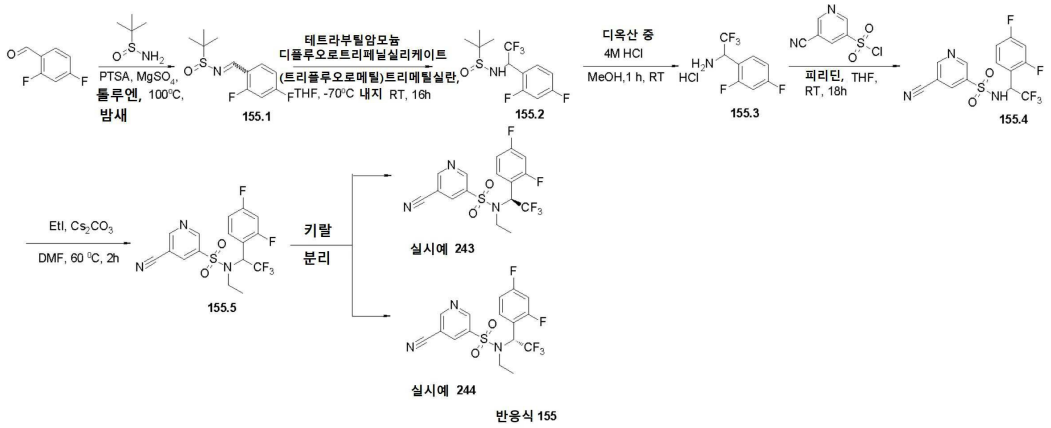
[2542] *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸-1-d)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**154.4**)의 합성: **방법 O:** 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드(200 mg, 0.98 mmol)를 DCM(3.0 mL) 중에 용해시키고, 1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-d-1-아민 하이드로클로라이드(250 mg, 0.98 mmol)를 그것에 첨가한 후, 피리딘(0.8 mL, 9.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그것을 물(10 mL)로 희석시키고, DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **154.4**를 황백색 고체(190 mg, 51% 수율)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 376.9 $[M+H]^+$, rt = 1.69분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.85 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 4H).

[2543] *N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸-1-d)-5-시아노-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: 알킬화; **방법 D:** 설폰아미드(**154.4**)(0.180 g, 0.478 mmol)를 밀봉 튜브 내에서 DMF(1 mL) 중에 용해시키고, Cs_2CO_3(233 mg, 0.72 mmol)를 그것에 첨가하였다. 그것을 교반하고, 그것에 메틸 요오다이드(0.15 mL, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 10 mL) 및 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카

겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 생성물(**실시예 242**)을 무색의 끈적끈적한 검(140 mg, 75% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 391.17 $[M+H]^+$, rt = 3.06분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼 (1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.85 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 4H).

[2544] **실시예 243 및 실시예 244**

[2545] (S)-5-시아노-*N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 243**) 및 (R)-5-시아노-*N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 244**)



반응식 155

[2546]

[2547] *N*-(2,4-디플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**155.1**)의 합성: **방법 P-II:** 톨루엔(20 mL) 중 2 2,4-디플루오로벤즈알데하이드(2.0 g, 14.07 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아미드(4.14 g, 16.88 mmol)의 교반된 용액에 PTSA(100 mg)를 첨가한 후, 무수 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그것을 실온까지 냉각시키고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 헥산 중 10% EA를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(400 mg, 34% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 1.18 (s, 9H).

[2548] *N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**155.2**)의 합성: **방법 Q-I:** THF(2 mL) 중 중간체 **155.1**(1,0 g, 0.88 mmol)의 용액에 -70℃에서 THF(1 mL) 중 테트라부틸암모늄 디플루오르트리페닐실리케이트(95 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. CF_3TMS(0.4 mL, 2.64 mmol)를 동일한 온도에서 적가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 그것을 -10℃까지 가온하고, 추가 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(2 mL)으로 -10℃에서 켄칭하였다. 이어서, 그것을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 CC로 정제하여, 화합물 **155.2**를 무색 검(200 mg, 수율 75%)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 -7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

[2549] 1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**155.3**)의 합성: 중간체 **155.2**(200 mg)를 MeOH(2 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(1 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**155.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2550] 5-시아노-*N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-3-설폰아미드(**155.4**)의 합성: 1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **155.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(600 mg, 64% 수율)으로서

단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.02 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.11 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.55 - 5.35 (m, 1H).

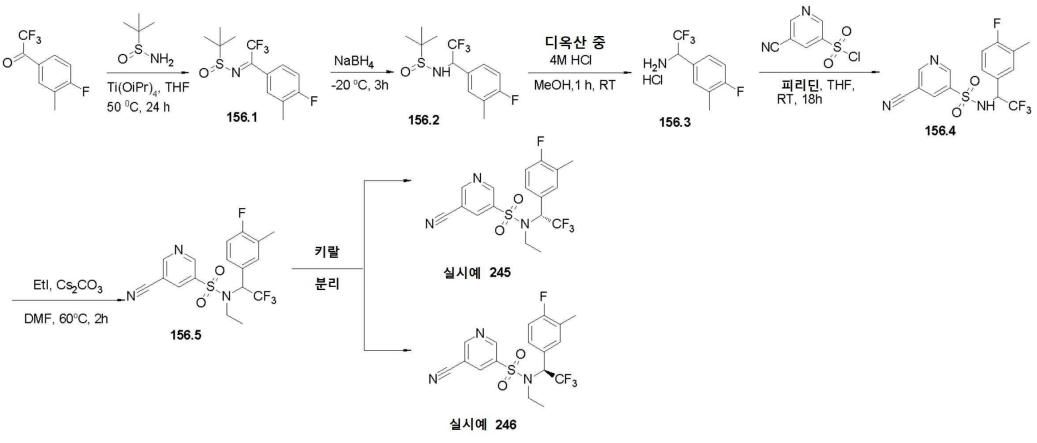
[2551] 5-시아노-*N*-(1-(2,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**155.5**)의 합성: Cs_2CO_3를 사용하여 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **155.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**155.5**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(150 mg, 30% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.3 $[M+H]^+$, rt = 3.38분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. 라세미 화합물(**155.5**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralpak IG(4.6 x 250 mm), 5 μ. 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 1.0 ml/분. 이동상은 70% 헥산, 30% EtOH, 0.1% IP 아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 246 nm의 파장으로 최대 15분까지 전개하도록 유지하였다.

[2552] **실시예 243:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(45 mg, 97.71% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 406.3 [M+H]+, rt = 3.38분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 2H), 6.07 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2553] **실시예 244:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(28 mg, 99.12% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 406.3 [M+H]+, rt = 3.38분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 2H), 6.06 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2554] **실시예 245 및 실시예 246**

[2555] (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 245**) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 246**)



반응식 156

[2556]

[2557] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸리덴)프로판-2-설핀아미드(**156.1**)의 합성: **방법 P-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에탄-1-온으로부터 중간체 **156.1**을 합성하였다. 반응물을 어떠한 후처리 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2558] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**156.2**)의 합성: **방법 Y**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **156.1**로부터 중간체 **156.2**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 45% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(1.40 g, 48% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

[2559] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에탄-1-아민(**156.3**)의 합성: 중간체 **156.2**(1.40 g)를 MeOH(10 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(10 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**156.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2560] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**156.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **156.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(650 mg, 80% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.75 - 9.65 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.4Hz, 2H),5.4 - 5.3 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

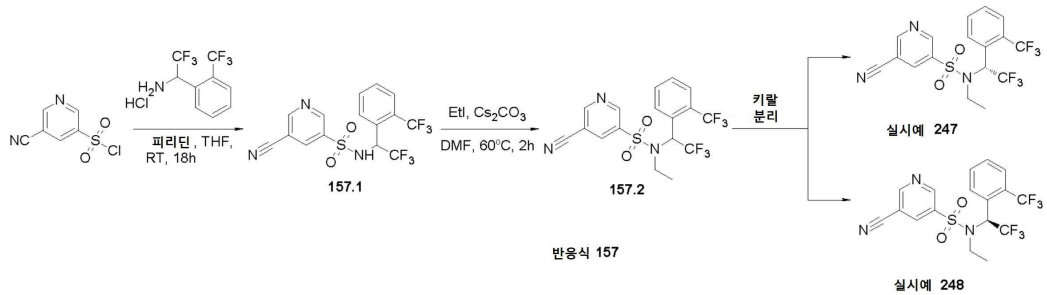
[2561] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**156.5**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **156.5**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **156.5**(350 mg, 49% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 402.3 $[M+H]^+$, rt = 3.50분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 µm, 50 x 2.1 mm)]. 라세미 화합물(**156.5**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralpak IG(4.6 x 250 mm), 5 µ. 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 1.0 ml/분. 이동상은 70% 헥산, 30% EtOH, 0.1% IP 아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 246 nm의 파장으로 최대 15분까지 전개하도록 유지하였다.

[2562] **실시예 245:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(70 mg, 99.22% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 402.3 [M+H]+, rt = 3.50분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 µm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 5.72 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2563] **실시예 246:** 밝은 황색의 끈적끈적한 검(52 mg, 95.11% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 402.3 [M+H]+, rt = 3.50분(방법 2)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 µm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.73 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2564] **실시예 247 및 실시예 248**

[2565] (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 247**) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 248**)



반응식 157

[2566]

[2567] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**157.1**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**157.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**157.1**)(400 mg, 60% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 410.0 $[M+H]^+$, rt = 1.84분

(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

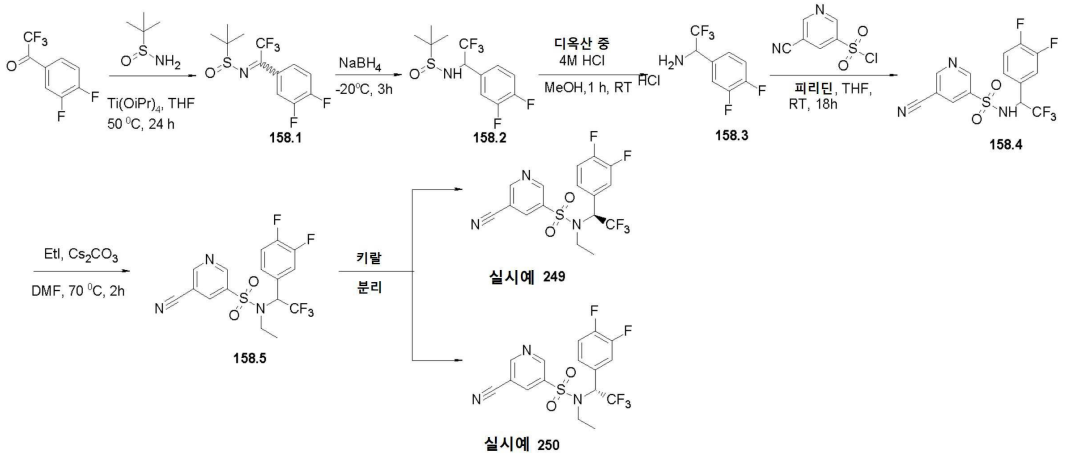
[2568] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**157.2**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **157.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **157.2**(100 mg, 30% 수율)를 수득하였다. 라세미 화합물(**157.2**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralcel OJ-H(4.6 x 250 mm), 5 μ. 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 1.0 mL/분. 이동상은 60% 헥산과 20% EtOH와 0.1 mL의 이소프로필아민의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 264 nm의 파장으로 최대 25분까지 전개하도록 유지하였다.

[2569] **실시예 247:** 갈색의 끈적끈적한 검(52 mg, 98.95% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 438.19 [M+H]+, rt = 2.56분(방법 B)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 6.30 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2570] **실시예 248:** 갈색의 끈적끈적한 검(40 mg, 96.84% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 438.19 [M+H]+, rt = 2.56분(방법 B)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 7.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 6.30 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2571] **실시예 249 및 실시예 250**

[2572] (S)-5-시아노-*N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 249**) 및 (R)-5-시아노-*N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 250**)



반응식 158

[2573]

[2574] *N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**158.1**)의 합성: **방법 P-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온으로부터 중간체 **158.1**을 합성하였다. 반응물을 어떠한 후처리 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2575] *N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**158.2**)의 합성: **방법 Y**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **158.1**로부터 중간체 **158.2**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 45% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(1.6 g, 55% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.73 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 1.05 (s, 9H).

[2576] 1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민(**158.3**)의 합성: 중간체 **158.2**(1.60 g)를 MeOH(10 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(10 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**158.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서

사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 - 9.56 (brs, 1H), 7.83 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 1H).

[2577] 5-시아노-*N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-3-설폰아미드(**158.4**)의 합성: 1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **158.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(650 mg, 80% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.90 - 9.80(brs, 1H), 9.17(d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.02(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 7.55 - 7.40(m, 1H), 7.40 - 7.35(m, 1H), 7.35 - 7.25(m, 1H), 5.58 - 5.55(m, 1H).

[2578] 5-시아노-*N*-(1-(3,4-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**158.5**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **158.5**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **158.5**(240 mg; 34% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 406.16 $[M+H]^+$, rt=3.33분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

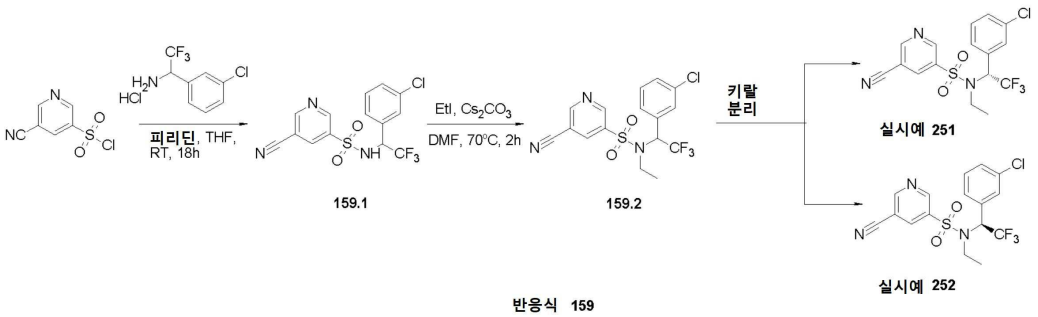
[2579] 라세미 화합물(**158.5**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35℃ 온도에서 작동, 50 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 90% CO_2 및 10% 메탄올을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 9분까지 전개하고, 또한 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[2580] **실시예 249:** 무색의 끈적끈적한 검(22 mg, 99.94% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 406.16 $[M+H]^+$, rt = 3.33분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 5.76 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2581] **실시예 250:** 무색의 끈적끈적한 검(46 mg, 98.86% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 406.16 $[M+H]^+$, rt = 3.33분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 5.76 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2582] **실시예 251 및 실시예 252**

[2583] (R)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 251**) 및 (S)-*N*-(1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 252**)



반응식 159

[2584]

[2585] *N*-(1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**5.1**)의 합성: 1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**159.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**159.1**)(400 mg, 60% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 376.0 $[M+H]^+$, rt = 3.84분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

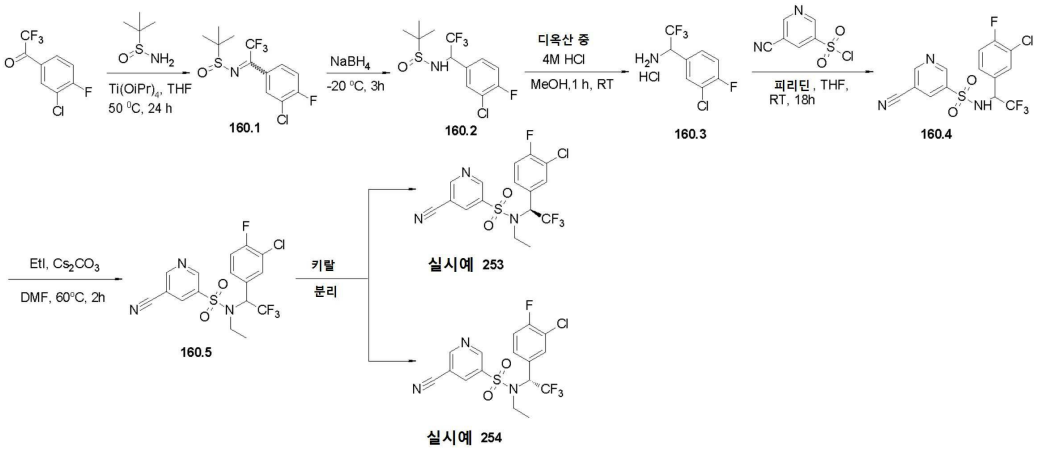
[2586] *N*-(1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**159.2**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **159.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **159.2**(140 mg, 35% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 404.14 $[M+H]^+$, rt = 3.22분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. 라세미 화합물(**5.2**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼 명칭: Chiralpak IG(250 x 21 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 21.0 mL/분. 이동상: 90% 헥산과 0.3% 이소프로판올의 혼합물; 이 등용매 혼합물을 246 nm의 파장으로 최대 25분까지 유지함.

[2587] **실시예 251:** 갈색의 끈적끈적한 검(52 mg, 99.39% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 404.14 [M+H]+, rt = 3.22분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 5.77 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2588] **실시예 252:** 갈색의 끈적끈적한 검(35 mg, 98.11% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 404.14 [M+H]+, rt = 3.22분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 5.77 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2589] **실시예 253 및 실시예 254**

[2590] (S)-*N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 253**) 및 (R)-*N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 254**)



반응식 160

[2591]

[2592] *N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**160.1**)의 합성: **방법 P-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온으로부터 중간체 **16.1**을 합성하였다. 반응물을 어떠한 후처리 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2593] *N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**160.2**)의 합성: **방법 Y**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **160.1**로부터 중간체 **160.2**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 45% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(1.4 g, 48% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 1.05 (s, 3H).

[2594] 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민(**160.3**)의 합성: 중간체 **160.2**(1.40 g)를 MeOH(10 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(10 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**160.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계

에서 사용하였다.

[2595] *N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노피리딘-3-설폰아미드(**160.4**)의 합성: 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **160.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(650 mg, 80% 수율)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.82 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 5.60 - 5.50 (m, 1H).

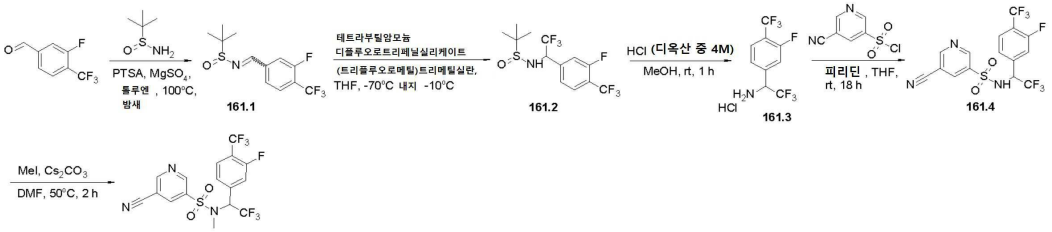
[2596] *N*-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-시아노-*N*-에틸피리딘-3-설폰아미드(**160.5**)의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **160.5**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **160.5**(172 mg; 25% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 422.13 $[M+H]^+$, rt = 3.24분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; 라세미 화합물(**160.5**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 다음과 같이 사용함으로써 THAR-SFC-80 기기에서 키랄 분리를 행하였다: CHIRALPAK IG 컬럼(21 mm x 25 cm), 5 μ, 35 ℃ 온도에서 작동, 60 ml/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% (헥산:메탄올:이소프로판올 - 70:20:10)을 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 14분까지 전개하고, 또한 228 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[2597] **실시예 253:** 무색의 끈적끈적한 검(20 mg, 99.09% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 422.14 [M+H]+, rt = 3.24분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.24 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2598] **실시예 254:** 무색의 끈적끈적한 검(18 mg, 98.09% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: *m/z* 실측치: 422.12 [M+H]+, rt = 3.25분(방법 B)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.24 (s, 1H), 9.09 - 9.03 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 5.83 - 5.69 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2599] **실시예 255**

[2600] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



반응식 161

[2601]

[2602] *N*-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**161.1**)의 합성: **방법 P-II**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드로부터 중간체 **161.1**을 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**161.1**)(2.0 g, 65% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 8.0 - 7.95 (m, 2H).

[2603] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**161.2**)의 합성: **방법 Q-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **161.1**로부터 중간체 **161.2**를 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**161.2**)(1.2 g, 47% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 366.2 [M+H]+, rt = 2.29분(방법 12)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

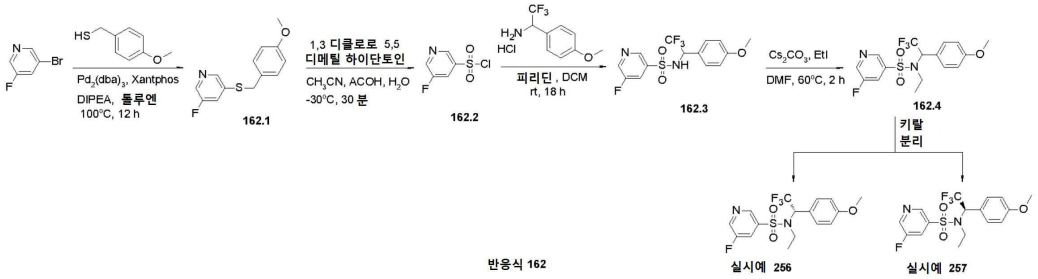
[2604] 2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**161.3**)의 합성: 중간체 **161.2**(1.20 g)를 MeOH(10 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(10 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**7.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 262.0 $[M+H]^+$, rt = 1.76분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2605] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**161.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **161.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(350 mg, 38% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 428.0 [M+H]+, rt = 1.91분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2606] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **161.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 1:5 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 255**)(20 mg, 97.61% 순도, 22% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 442.0 $[M+H]^+$, rt = 1.98분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 5.90 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

[2607] **실시예 256 및 실시예 257**

[2608] (S)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 256**) 및 (R)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 257**)

[2609] 

[2610] 3-플루오로-5-((4-메톡시벤질)티오)피리딘(**162.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 3-브로모-5-플루오로피리딘으로부터 중간체 **162.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **162.1**(2.5 g, 86% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 - 8.33 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

[2611] 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드(**162.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **162.1**로부터 설포닐 클로라이드(**162.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2612] 5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**162.3**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**162.2**)로부터 설폰아미드(**162.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**162.3**)(220 mg, 30% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 365.0 $[M+H]^+$, rt = 1.78분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2613] *N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**162.4**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **162.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **162.4**(90

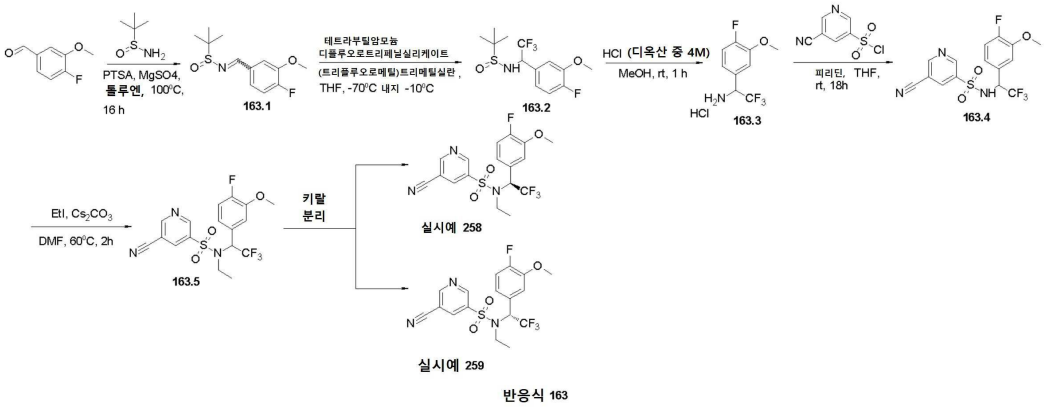
mg; 38% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 393.16 $[M+H]^+$, rt = 3.16분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. 라세미 화합물(**162.4**)의 키랄 분리는 2개의 거울상 이성질체를 제공한다. 키랄 분리 방법: 다음과 같이 사용함으로써 Waters UV 검출기 w2489가 구비된 Waters SFC-80 기기에서 분취용 SFC를 행하였다: 컬럼: Reflect C-아밀로스-A(30 mm x 250 mm), 5 μm, 35℃ 온도에서 작동, 60 gm/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 60% CO_2 및 40% MeOH를 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 7분까지 전개하고, 또한 228 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[2614] **실시예 256:** 무색의 끈적끈적한 검(45 mg, 96.99% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 393.16 $[M+H]^+$, rt = 3.18분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.90 (s, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 5.75 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 3H), 7.33 - 7.24 (m, 3H).

[2615] **실시예 257:** 무색의 끈적끈적한 검(50 mg, 98.66% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 393.14 $[M+H]^+$, rt = 3.18분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.75 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43 - 3.29 (m, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2616] **실시예 258 및 실시예 259**

[2617] (S)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 258**) 및 (R)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 259**)



반응식 163

[2618]

[2619] *N*-(4-플루오로-3-메톡시벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(**163.1**)의 합성: **방법 P-II**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 4-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드로부터 중간체 **163.1**을 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**163.1**)(2.5 g, 73% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 257.99 $[M+H]^+$, rt = 2.01분(방법 31)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2620] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**163.2**)의 합성: **방법 Q-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **163.1**로부터 중간체 **163.2**를 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**162.2**)(520 mg, 29% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 327.97 $[M+H]^+$, rt = 2.16분(방법 31)[Waters Acquity BEH C18 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)].

[2621] 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**163.3**)의 합성: 중간체 **163.2**(600 mg)를 MeOH(6 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(6 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**163.3**)을 추가의

정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 224.2 $[M+H]^+$, rt = 1.62분(방법 12) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2622] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**163.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **163.4**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검(550 mg, 53% 수율)으로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 390.0 $[M+H]^+$, rt = 1.79분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

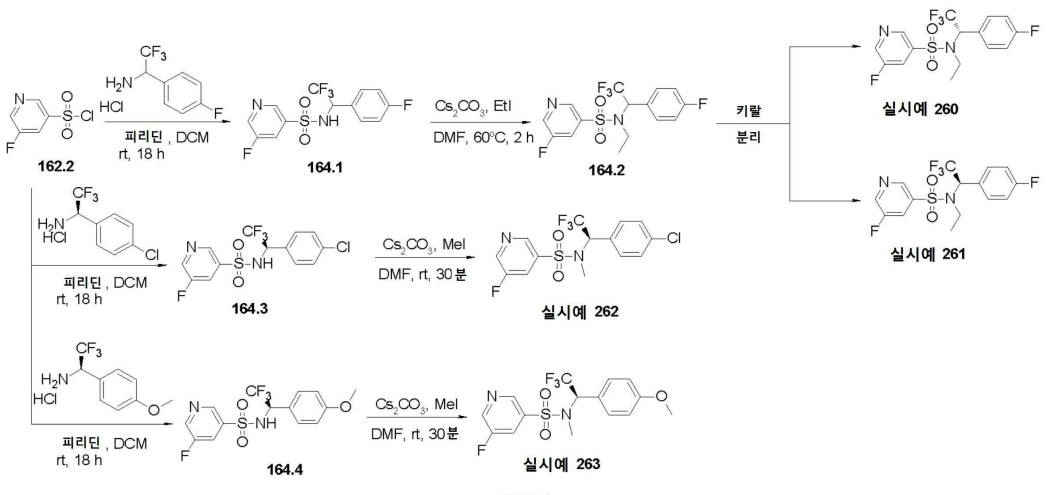
[2623] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**163.5**)의 합성: 60℃에서 방법 D에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **163.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **163.5**(200 mg; 40% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 418.0 $[M+H]^+$, rt = 3.15분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]. 다음과 같이 사용함으로써 Waters UV 검출기 w2489가 구비된 Waters SFC-80 기기에서 분취용 SFC를 행하였다: Chiralpak IG(21 mm x 250 mm) 컬럼 5 μm, 35℃ 온도에서 작동, 60 gm/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% MeOH를 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 7분까지 전개하고, 또한 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[2624] **실시예 258:** 황색의 끈적끈적한 검(40 mg, 99.26% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 418.17 $[M+H]^+$, rt = 3.15분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 11.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 2H), 6.02 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2625] **실시예 259:** 황색의 끈적끈적한 검(50 mg, 97.90% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 418.17 $[M+H]^+$, rt = 3.14분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.30 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 11.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.02 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2626] **실시예 260 내지 실시예 263**

[2627] (S)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 260**), (R)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 261**), (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드(**실시예 262**) 및 (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 263**)



반응식 164

[2628]

[2629] 5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**164.1**)의 합성: (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드(**162.2**)로부터 설폰아미드(**164.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**164.1**)(220 mg, 40% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 353.0[M+H]$^+$, rt = 1.80분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2630] *N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**164.2**)의 합성: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **164.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 5:1 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 검으로서 화합물 **164.2**(175 mg; 38% 수율)를 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 381.0 [M+H]$^+$, rt = 1.96분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)]. 다음과 같이 사용함으로써 Waters UV 검출기 w2489가 구비된 Waters SFC-80 기기에서 분취용 SFC를 행하였다: Chiralpak IG(21 mm x 250 mm), 5 μm, 35℃ 온도에서 작동, 60 gm/분의 유량을 유지함, 이동상으로서 초임계 상태의 80% CO_2 및 20% MeOH를 사용하고, 이 등용매 혼합물을 최대 7분까지 전개하고, 또한 220 nm 파장에서 100 bar의 등압 조건을 유지함.

[2631] **실시예 260**: 황색의 끈적끈적한 검(32 mg, 97.82% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 381.15 [M+H]$^+$, rt = 3.17분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.06 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.23 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2632] **실시예 261**: 황색의 끈적끈적한 검(31 mg, 94.13% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 381.11 [M+H]$^+$, rt = 3.17분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2633] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로피리딘-3-설폰아미드(**164.3**)의 합성: (*R*)-1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**164.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**164.2**)(400 mg, 58% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 368.9 [M+H]+, rt = 1.88분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2634] (*R*)-*N*-(1-(4-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5-플루오로-*N*-메틸피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **164.3**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 262**)(62 mg, 99.52% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 383.21 [M+H]$^+$, rt 3.18분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.83 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

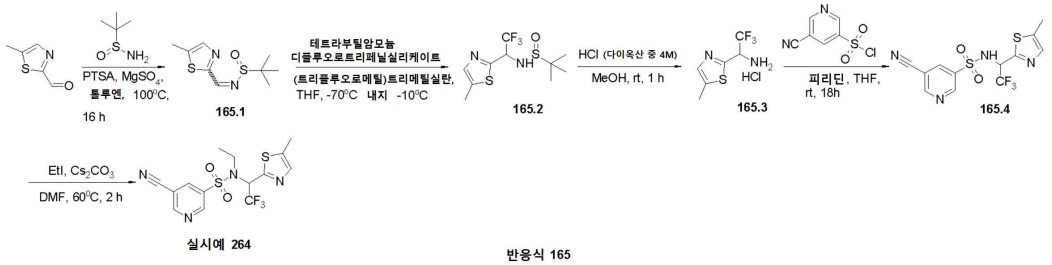
[2635] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**164.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**164.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**164.4**)(400 mg, 58% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 365.0 [M+H]$^+$, rt = 1.82분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2636] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-메톡시페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **164.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실

시예 263)(80 mg, 97.97% 순도)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 379.14[M+H]$^+$, rt = 3.14분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

[2637] **실시예 264**

[2638] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸)피리딘-3-설폰아미드



[2639] 반응식 165

[2640] 2-메틸-*N*-((5-메틸티아졸-2-일)메틸ene)프로판-2-설핀아미드(**165.1**)의 합성: **방법 P-II**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-메틸티아졸-2-카르브알데하이드로부터 중간체 **165.1**을 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(**165.1**)(2.5 g, 69% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

[2641] 2-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸)프로판-2-설핀아미드(**165.2**)의 합성: **방법 Q-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **165.1**로부터 중간체 **165.2**를 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 검으로서 원하는 화합물(**165.2**)(1.60 g, 79% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 301.0 [M+H]+, rt = 1.73분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

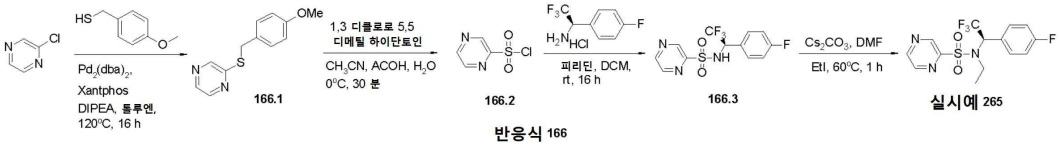
[2642] 2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성: 중간체 **165.2**(600 mg)를 MeOH(6 ml) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(6 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**165.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 196.9 [M+H]$^+$, rt = 1.36분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2643] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**165.4**)의 합성: 2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**165.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**165.4**)(300 mg, 33% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 363.0 [M+H]$^+$, rt = 1.72분(방법 3) [YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2644] 5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(5-메틸티아졸-2-일)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **165.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 264**)(80 mg, 97.97% 순도, 15% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 391.14 [M+H]+, rt = 3.08분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.99 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.11 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2645] **실시예 265**

[2646] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라진-2-설폰아미드



반응식 166

[2647]

[2648] 2-((4-메톡시벤질)티오)피라진(**166.1**)의 합성: (4-메톡시페닐)메탄티올을 사용하여 **방법 I**에 기재된 것과 유사한 방법에 따라 2-클로로피라진으로부터 중간체 **166.1**을 합성하였다. 조 물질을 20% 에틸 아세테이트-헥산을 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 화합물 **166.1**(2.50 g, 61% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 233.0 $[M+H]^+$, rt = 1.85분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

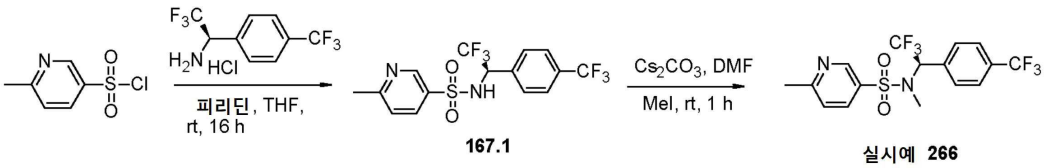
[2649] 피라진-2-설포닐 클로라이드(**166.2**)의 합성: **방법 T**에 기재된 절차에 따라 중간체 **166.1**로부터 설포닐 클로라이드(**166.2**)를 합성하였다. 조 설포닐 클로라이드를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2650] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라진-2-설폰아미드(**166.3**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 설포닐 클로라이드(**166.2**)로부터 설폰아미드(**166.3**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**166.3**)(95 mg, 26% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 336.1 $[M+H]^+$, rt = 1.74분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2651] (*R*)-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피라진-2-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **1266.3**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 265**)(35 mg, 98.66% 순도, 34% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 364.14 $[M+H]^+$, rt = 3.42분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 9.19 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.1, 8.3 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.79 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[2652] **실시예 266**

[2653] (*R*)-*N*,6-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



반응식 167

[2654]

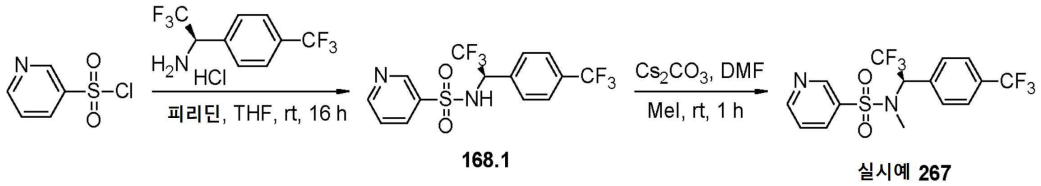
[2655] (*R*)-6-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**167.1**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 6-메틸피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**167.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**167.1**)(200 mg, 48% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 399.0 $[M+H]^+$, rt = 1.84분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2656] (*R*)-*N*,6-디메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **167.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 266**)(50 mg, 99.61% 순도, 47% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 413.17 $[M+H]^+$, rt = 3.56분

(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

[2657] **실시예 267**

[2658] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



반응식 168

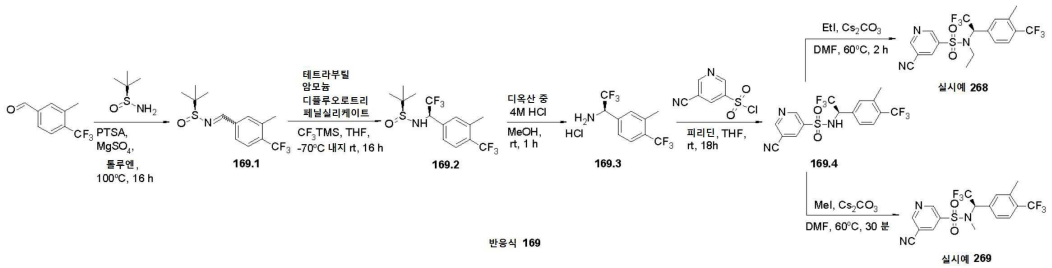
[2659]

[2660] (*R*)-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**168.1**)의 합성: (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**168.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**168.1**)(180 mg, 42% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 385.0 $[M+H]^+$, rt = 1.84분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2661] (*R*)-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **168.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 267**)(55 mg, 99.50% 순도, 25% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 5.94 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

[2662] **실시예 268 및 실시예 269**

[2663] (*R*)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 268**) 및 (*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 269**)



반응식 169

[2664]

[2665] (*S*)-2-메틸-*N*-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)벤질리덴)프로판-2-설핀아미드(**169.1**)의 합성: **방법 P-II**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 (*S*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드를 사용하여 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드로부터 중간체 **169.1**을 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(**169.1**)(1.20 g, 77% 수율)을 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H).

[2666] (*S*)-2-메틸-*N*-((*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)프로판-2-설핀아미드(**169.2**)의 합성: **방법 Q-I**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **169.1**로부터 중간체 **169.2**를 합성하였다. 조 화합물을 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황

색 검으로서 원하는 화합물(**169.2**)(570 mg, 76% 수율)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 362.1 $[M+H]^+$, rt = 1.97분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2667] (R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(**169.3**)의 합성: 중간체 **169.2**(600 mg)를 MeOH(2 mL) 중에 용해시키고, 냉각시켰다. 디옥산 중 4 M HCl(2 mL)을 그것에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고, 조 화합물(**169.3**)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 258.0 [M+H]+, rt = 1.71분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

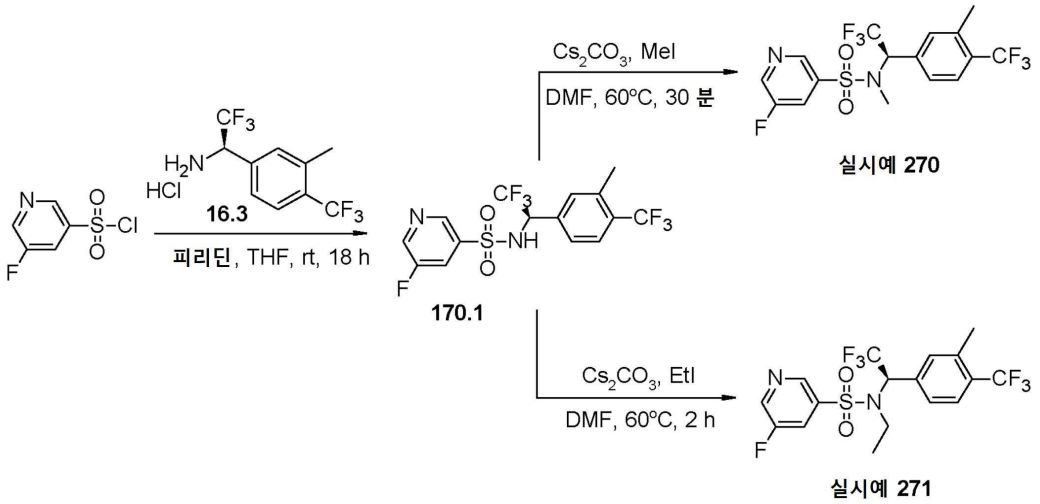
[2668] (*R*)-5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**169.4**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**169.3**)를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**169.4**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 검으로서 원하는 화합물(**169.4**)(200 mg, 47%)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 424.0 $[M+H]^+$, rt = 1.92분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2669] (*R*)-5-시아노-*N*-에틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **169.4**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 268**)(30 mg, 96.90% 순도, 44% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 452.21$[M+H]^+$, rt = 3.37분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm); ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 5.80 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2670] (*R*)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **169.4**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 269**)(70 mg, 99.40% 순도, 45% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 438.29 $[M+H]^+$, rt = 3.27분(방법 2) [Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.13 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[2671] **실시예 270 및 실시예 271**

[2672] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 270**) 및 (*R*)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 271**)



반응식 170

[2673]

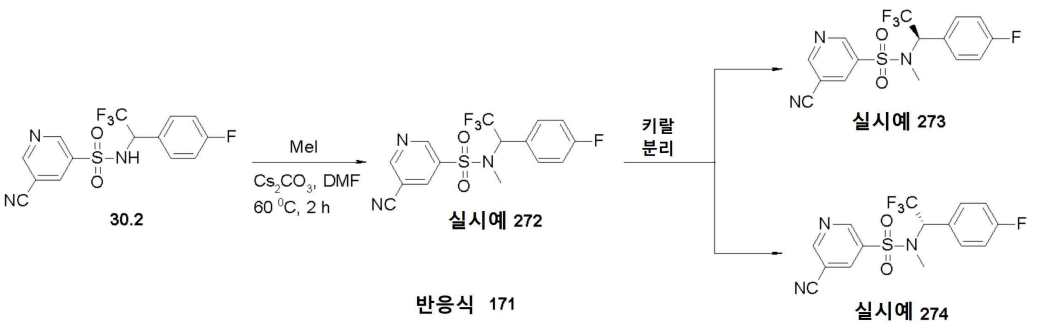
[2674] (*R*)-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**170.1**)의 합성: (*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(**16.3**)를 사용하여 **방법 0**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-플루오로피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 설폰아미드(**170.1**)를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 화합물(**170.1**)(420 mg, 63%)을 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 417.0 [M+H]+, rt = 1.94분(방법 3)[YMC Triart C18 컬럼(3 μm, 33 x 2.1 mm)].

[2675] (*R*)-5-플루오로-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **170.1**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 270**)(80 mg, 99.85% 순도, 30% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 431.17 $[M+H]^+$, rt = 3.33분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.90 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.86 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

[2676] (*R*)-*N*-에틸-5-플루오로-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드의 합성: **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **17.1**의 에틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색의 끈적끈적한 검으로서 화합물(**실시예 271**)(30 mg, 96.09% 순도, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 445.30 $[M+H]^+$, rt = 3.37분(방법 2)[Waters Acquity BEH C8 컬럼(1.7 μm, 50 x 2.1 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.14 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[2677] **실시예 272**

[2678] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드



반응식 171

[2679]

[2680] 5-시아노-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**30.2**): 60℃에서 2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 **방법 O**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 5-시아노피리딘-3-설포닐 클로라이드로부터 중간체 **30.2**를 합성하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색의 끈적끈적한 고체(600 mg, 82% 수율)로서 단리하였다. LCMS: *m/z* 실측치: 373.9 $[M+H]^+$, rt = 3.47분(방법 4) [Waters Xbridge C8 컬럼(5 μm, 50 x 4.6 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.58 - 5.42 (m, 1H).

[2681] 5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드: 60℃에서 **방법 D**에 기재된 바와 같은 프로토콜에 따라 중간체 **30.2**의 메틸화를 수행하였다. 조 물질을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 화합물(**실시예 272**)을 밝은 황색의 끈적끈적한 검(100 mg, 48% 수율, 99.64% 순도)으로서 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.88 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2682] **실시예 273 및 실시예 274**

[2683] (S)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 273**) 및 (R)-5-시아노-*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸)피리딘-3-설폰아미드(**실시예 274**)

[2684] 라세미 **실시예 272**의 키랄 분리는 하기에 기재된 바와 같은 2개의 거울상 이성질체를 제공하였다. 키랄 분리 방법: 키랄 분리를 Agilent 1200 시리즈 기기에서 행하였다. 컬럼: CHIRALPAK IA(250 x 20 mm), 5 μ, 주위 온도에서 작동, 및 유량 = 18.0 mL/분. 이동상은 75% 헥산과 25% 에탄올의 혼합물이었으며, 이 등용매 혼합물을 224 nm의 파장에서 최대 32분까지 전개하도록 유지하였다.

[2685] **실시예 273**: 무색의 끈적끈적한 검(12 mg, 99.89% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 372.0 [M-H], rt = 2.80분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2686] **실시예 274**: 밝은 황색의 끈적끈적한 검(10 mg, 99.80% 순도). LCMS: *m/z* 실측치: 372.0 [M-H], rt = 2.80분(방법 9) [Waters Xbridge C18 컬럼(3.5 μm, 50 x 3 mm)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.08 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

[2687] **약리학적 실시예**

[2688] **실시예 275: 인간 Cav2.3 채널 칼슘-유입 검정**

[2689] *세포주*

[2690] HEK-293 T-Rex 세포를 pcDNA3.1-Kir2.1로 형질감염시켜 안정한 세포주를 생성하였다. 항생제 선택 후에, 수득된 안정한 풀을 FLIPR^{TETRA}(막 전위 검정)을 사용하여 분석하고, 제한 희석을 수행하고, HEK-293 T-Rex/Kir2.1 클론을 선택하였다. 클론을 pcDNA3.1-Cav2.3e 및 pBud-Cav-b4-a2d1로 형질감염시켜, Cav2.3e 발현이 유도성인 안정한 세포주를 생성하였다. 항생제 선택, 기능성 클론 풀 분석 및 2개의 연속 제한 희석 후에, 최종 클론은 qPCR 분석, 및 패치-클램프를 사용한 생물물리학적 및 약리학적 검증을 거쳤다.

[2691] 검정

[2692] n=4로 8점 용량 반응을 수행할 10개의 시험 화합물을 수용하는 화합물 플레이트를 제조하였다. 시험 화합물 용량 반응 곡선을 CyBio Felix에서 100% DMSO 중에 자동화된 방식으로 그리고 100% DMSO 중 스톡 용액으로부터 출발하여 작성하였으며, 규정된 부피를 원하는 DMSO 부피로 사전충전된 목적 웰 내로 연속 이동하였으며; 스톡 용액 농도 부피는 시험되는 최종 화합물 농도 및 이 검정에 사용되는 최종 DMSO 함량에 좌우되었다. 이 검정을 위하여, 시험 화합물 용량 반응 곡선은 30 μM과 0.3% 최종 DMSO를 갖는 절반 로그 희석의 범위였다. 8점 용량 반응 곡선을 획득하기 위해, 모든 농도를 10 mM DMSO 스톡 용액으로부터 출발하여, 이어서 9.5 μL를 20.5 μL의

100% DMSO로 사전충전된 목적 웰 내로 옮기고 이 단계를 7회 반복함으로써 생성하였다. 이러한 초기 단계를 96 MTP 플레이트(10개의 화합물/플레이트)에서 행하였다. 이어서, 1개의 384 MTP를 데이터 포인터를 4회 반복하면서, 8개의 농도의 10개의 모든 화합물을 수용하도록 재포맷화하였다. 그렇게 수득된 이러한 384 MTP 화합물 플레이트는 CyBi®디스펜서를 사용하여 "마더 투 차일드(mother to child)" 공정에서 공급원 플레이트로서의 역할을 하였으며, 여기서는 0.7 μL의 화합물을 57.6 μL의 Tyrode 완충액 0 mM K^+로 사전충전된 목적 플레이트 내로 옮기고, 이로써 4x 농축된 화합물 용액을 수득하였다. 컬럼 1 및 컬럼 2와 컬럼 23 및 컬럼 24에는, 대조군 웰을 첨가하였다. “공급원” 화합물 플레이트 및 “목적” 화합물 플레이트 둘 모두를 바코드하고, 이로써 이들 2개의 플레이트 사이의 관계를 생성하였다.

[2693] 실험 전날에, 세포를 DPBS로 온화하게 세척하여 탈착시킨 후, 트립신 용액과 함께 37℃에서 5분 인큐베이션을 수행하였다. 탈착된 세포를 0.2 μg/mL의 독시사이클린 + OptiMEM으로 희석시키고, 계수하고, MATRIX WellMate 디스펜서를 사용하여 폴리-D-라이신 코팅된 흑색/투명 바닥(20 μl/웰 중 15.000 c/웰) 내에 플레이팅하였다. 플레이트를 실험 당일까지 5% CO_2 하에서 37℃에서 가습된 인큐베이터 내에 넣어 두었다. 시딩 후 24시간 시점에서, Tyrode 완충액 0 mM K^+ 중에 제조된 10 μL/웰의 1.5X Fluo8 NW 염료 용액을 시딩 배지의 상부에 첨가하였다. 세포 플레이트를 암실에서 실온에서 40 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, CyBi®기기를 사용하여 Tyrode 완충액 0 mM K+ 중에 4배 농축된 10 μL/웰의 시험 화합물 및 대조군을 오프라인으로 주입하였다. 세포 플레이트를 실온에서 3분 인큐베이션하였다. 마지막으로, FDSS7000EX 기기에서 20 μL/웰의 3배 농축된 활성화제 용액(K20-Na130-Ca2 완충액: 20 mM KCl, 130 mM NaCl, 2 mM $CaCl_2$, 10 mM HEPES, 10 mM 글루코스, 최종 농도, “K0-Na150-Ca2” 및 “K150-Na0-Ca2” 완충액으로부터 출발하여 제조됨)을 주입하고, 130초 동안 방출된 형광을 판독하였다.

[2694] Genedata Screener®소프트웨어를 사용하여 데이터 분석을 수행하고, 정규화 표준과 관련하여 % 효과로서 화합물 활성을 보고하였다. 동적 반응 값(Kinetic Response Value, KRV)을 다음과 같이 계산한다:

[2695] KRV = 동적 트레이스(kinetic trace)의 5초부터 130초까지 기록된 최대 형광에서 1초부터 2초까지의 평균으로서 계산된 기저선 형광을 감산한 값. 각 웰에 대한 활성[%]을 획득하기 위해 KRV를 중성 대조군 및 억제제과 대비하여 정규화하였다. 정규화는 동등한 스케일로 화합물 활성 값을 위치시키고, 이들을 플레이트들 또는 상이한 화합물 배치(batch)에 걸쳐 비교 가능하게 한다. 따라서, 화합물 활성 값을 공통 범위에 대해 (2개의 참조예에 기초하여) 스케일로 나타내었다(2점 정규화). 신호 값들을 원하는 신호 범위에 대해 정규화하기 위해 소프트웨어에 의해 다음 식을 사용하였다:

[2696] $N(x) = CR + [((x - < cr >)/(< sr > - < cr >)). (SR - CR)]$

[2697] 여기서, x는 웰의 계산된 신호 값(KRV)이고; < cr >은 플레이트의 중앙 참조예(Central Reference) 웰에 대해 계산된 신호 값들(KRV)의 중앙값(중성 대조군의 중앙값)이고; < sr >은 플레이트의 스케일 참조예 웰에 대해 계산된 신호 값들(KRV)의 중앙값(억제제 대조군의 중앙값)이고; CR은 중앙 참조예에 대한 원하는 중앙 정규화된 값(0)이고, SR은 스케일 참조예에 대한 원하는 중앙 정규화된 값(-100)이다.

[2698] 활성%를 계산하기 위한 최종 식은 다음과 같이 간소화될 수 있다:

[2699] % 활성 = -100. (x - <중성 대조군>) /(<중성 대조군> - <억제제 대조군>)

[2700] 여기서, 완전 억제는 % 활성 = -100에 상응한다.

[2701] 각 시험 화합물의 용량-반응 곡선의 피팅(fitting)을 정규화된 값들에 대해 Screener 소프트웨어의 Analyzer 모듈에서 수행하고, “스마트 피트(smart fit)” 전략을 적용한다. 이 전략은 어느 피트 모델이 실험 데이터와 최상으로 매칭되는지를 계산하여 “Constant Fit”와 “Hill Fit” 모델 사이의 자동 선택을 가능하게 하였다. Constant Fit는 측정된 농도에 걸쳐 활성의 변화가 검출되지 않았을 때 적용하였으며, 상응하는 화합물들은 불활성인 것으로 추가로 분류되었다. Hill Fit는 관찰된 활성이 화합물 농도에 따라 유의하게 변화되었을 때 적용하였다. Hill Fit의 경우에, 힐(Hill) 방정식을 사용하여 활성이 최대 수준의 50%에 도달하는 농도, 즉, AC_{50}을 결정하였다.

[2702] $Y = S_0 + ((S_{inf} - S_0) / (1 + (10^{LogAC50} / 10^{X})^n))$

[2703] 여기서, x는 화합물 농도의 Log10이다. 이 방정식은 4개의 파라미터를 갖는다: 제로 활성(S0) - 시험 화합물의

제로 농도에서의 활성 수준; 무한 활성(S_{inf}) - 시험 화합물의 무한 농도에서의 활성 수준; AC_{50} - 활성이 최대 수준의 50%에 도달하는 지점에서의 농도. 이 용어는 이 검정에서 IC_{50}에 상응함; 및 힐 계수(n) - AC_{50}에서의 기울기의 척도.

[2704] 예시된 화합물에 대해 이 검정에서 측정된 pIC_{50} 값이 하기 표에 제시되어 있다:

[2705]

실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})
1	5.05	**82**	6.04	**164**	6.76	**245**	5.70
2	6.14	**83**	5.42	**165**	6.91	**246**	7.31
3	6.31	**84**	6.06	**166**	6.10	**247**	5.11
4	5.30	**85**	6.34	**167**	6.48	**248**	5.14
5	6.56	**86**	5.95	**168**	5.66	**249**	5.73
6	6.22	**87**	5.50	**169**	5.24	**250**	7.14
7	5.44	**88**	5.60	**170**	4.88	**251**	7.18
8	5.53	**89**	5.68	**171**	7.59	**252**	5.71
9	5.16	**90**	6.20	**172**	7.23	**253**	5.56
10	5.66	**91**	5.37	**173**	4.95	**254**	7.33
11	5.22	**92**	5.88	**174**	4.73	**255**	6.96
12	5.00	**93**	6.53	**175**	6.52	**256**	5.37
13	5.41	**94**	5.85	**176**	7.04	**257**	7.64
14	5.64	**95**	5.62	**177**	7.47	**258**	5.87
15	4.94	**96**	6.95	**178**	6.75	**259**	6.61
16	5.78	**97**	5.22	**179**	6.18	**260**	5.45
17	5.44	**98**	5.80	**180**	6.35	**261**	7.93
18	4.93	**99**	6.56	**181**	6.27	**262**	7.52
19	5.62	**100**	6.42	**182**	6.54	**263**	6.63
20	6.10	**101**	6.74	**183**	6.62	**264**	4.96
21	6.36	**102**	5.17	**184**	6.35	**265**	7.40
22	6.13	**103**	6.50	**185**	6.81	**266**	6.54
23	5.15	**104**	7.24	**186**	7.42	**267**	7.09
24	4.89	**105**	5.38	**187**	7.72	**268**	6.33
25	6.55	**106**	7.51	**188**	6.51	**269**	6.52
26	7.49	**107**	5.08	**189**	6.78	**270**	6.31
27	6.29	**108**	4.30	**190**	6.00	**271**	6.79
28	6.45	**109**	4.59	**191**	6.84	**272**	6.81
29	6.18	**110**	7.11	**192**	6.18	**273**	5.83
30	6.62	**111**	7.63	**193**	6.65	**274**	7.00
31	6.43	**112**	5.95	**194**	6.62		
32	5.42	**113**	6.96	**195**	6.99		
33	6.30	**114**	6.87	**196**	5.03		
34	6.20	**115**	5.44	**197**	5.21		
35	7.87	**116**	5.81	**198**	6.49		
36	6.58	**117**	5.38	**199**	5.94		
37	4.87	**118**	5.25	**200**	6.55		
38	6.91	**119**	7.06	**201**	6.37		
39	5.82	**120**	6.88	**202**	6.54		
40	5.62	**121**	6.72	**203**	6.10		
41	4.72	**122**	5.14	**204**	6.12		
42	6.90	**123**	6.78	**205**	5.89		
43	6.69	**124**	6.11	**206**	6.60		

실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})
44	5.23	**125**	5.37	**207**	6.02		
45	6.07	**126**	4.52	**208**	5.98		
46	6.33	**127**	6.51	**209**	6.72		
47	6.30	**128**	4.85	**210**	6.85		
48	5.70	**129**	5.93	**211**	7.17		
49	6.47	**131**	5.12	**212**	6.80		
50	6.62	**132**	6.05	**213**	6.07		
51	6.43	**133**	7.20	**214**	6.95		
52	7.02	**134**	7.65	**215**	7.15		
53	5.75	**135**	6.76	**216**	7.29		
54	7.43	**136**	7.50	**217**	6.85		
55	6.33	**137**	7.14	**218**	5.45		
56	6.92	**138**	6.78	**219**	7.93		
57	6.96	**139**	6.31	**220**	7.52		
58	6.35	**140**	6.25	**221**	6.63		
59	5.21	**141**	6.24	**222**	6.61		
60	7.14	**142**	5.97	**223**	6.84		
61	7.01	**143**	5.38	**224**	6.85		
62	5.20	**144**	5.75	**225**	6.98		
63	6.92	**145**	7.60	**226**	6.79		
64	6.75	**146**	7.76	**227**	7.55		
65	5.42	**147**	6.80	**228**	6.05		
66	7.39	**148**	6.16	**229**	6.93		
67	6.97	**149**	6.61	**230**	7.00		
68	7.45	**150**	7.40	**231**	5.56		
69	5.25	**151**	6.77	**232**	6.04		
70	6.72	**152**	6.51	**233**	5.91		
71	6.80	**153**	5.80	**234**	6.38		
72	6.20	**154**	6.70	**235**	7.50		
73	5.50	**155**	5.72	**236**	7.33		
74	5.83	**156**	6.69	**237**	7.52		
75	5.94	**157**	5.52	**238**	7.44		
76	5.31	**158**	6.56	**239**	7.30		
77	7.01	**159**	6.33	**240**	6.79		
78	5.69	**160**	6.06	**241**	6.98		
79	4.99	**161**	6.22	**242**	7.45		
80	6.35	**162**	6.01	**243**	5.19		
81	6.02	**163**	5.76	**244**	5.84		

[2706]

[2707] “NT” : 시험되지 않음

[2708] 본 발명자들은 일부 고친화도 화합물의 경우, 플루로닉산(0.05%)의 첨가가 용해성을 도우며 그렇게 할 때, 측정된 pIC_{50} 값을 대략 0.5 단위만큼 증가시킨다는 것을 알아내었다. 그러나, 상기 제시된 모든 보고된 pIC_{50} 값은 플루로닉산을 포함하지 않았다.

[2709] **실시예 276: 전세포 패치 클램프 검정**

[2710] HEK-293 T-Rex/Kir2.1/Cav2.3e-b4-a2d1 세포를 실험 전 96시간 시점에서 시딩하고, 0.2 μg/mL의 독시사이클린을 실험 전 24시간 시점에서 첨가하였다. 실험 직전에 세포를 Ca^{2+}/Mg^{2+}를 함유하지 않는 D-PBS로 2회 세척하고, Detachin을 사용하여 플라스크로부터 온화하게 탈착시켰다. 이어서, 세포를 현탁 용액(25 mL의 EX-CELL ACF CHO 배지; 0.25 mL의 100x 페니실린/스트렙토마이신) 중에 재현탁하고, 자동 패치-클램프 플랫폼(QPatch 16X) 상에 놓았다.

[2711] 단일 홀(hole) 기술을 사용하여 실온에서 표준 전세포 전압 클램프 실험을 수행하였으며, 다음 세포내 용액 및 세포외 용액(각각 ICS 및 ECS)을 사용하였다. ICS(mM): CsF 60, CsCl 50, NaCl 10, EGTA 20, BAPTA 5, HEPES 10, NaGTP 0.3, MgATP 5(pH 7.2; ECS(mM): NMDG-Cl 120, $BaCl_2$ 20, HEPES 10, EGTA 7(pH 7.4). 전세포 구성으

로의 밀봉 및 계대의 확립 후에, 세포를 다음 전압 프로토콜을 사용하여 챌린징함으로써 Cav2.3 의존성 전류를 유발시켰다: 혈장막을 -80 mV에서 유지하고, 이어서 0 mV에서의 50 ms-길이 탈분극 펄스, 이어서 -100 mV에서의 50 ms-길이 과분극 펄스를 인가하고, 마지막으로 혈장막을 -80 mV로 다시 유지하였다. 이 전압 프로토콜을 매 10초마다 적용하였다. Cav2.3 의존성 전류를 먼저 증가하는 농도의 시험연구중인 화합물의 존재 하에서 대조군 조건(비히클, 0.1% DMSO)에서 측정하고, 마지막으로 SNX 482를 첨가하여 임의의 R형 Cav2.3 의존성 전류를 완전히 차단하였다.

[2712] 데이터 수집을 위하여, Sophion 독점 소프트웨어를 사용하였으며, 한편 Excel 및 GraphPad Prism을 사용하여 오프라인에서 분석을 수행하였다. 각 탈분극 펄스 동안 측정된 내향 전류(곡선 아래 면적)를 세포막 커패시턴스(Cm)에 대해 정규화하여 각 조건(대조군, 시험연구중인 화합물 및 SNX 482)에서 평균 내향 전류 밀도를 획득하였다. 이어서, 시험연구중인 화합물의 억제 효과를 잔존 내향 전류의 %로서 평가하고, 내부 대조군에 대해 정규화하였다. 시험된 최고 농도에 의해 발휘된 억제의 백분율이 50%보다 더 높았을 때, 하기 식을 사용하여 용량-반응 곡선 데이터를 피팅하였다. Y = 100 / (1 + 10^((LogIC50 - X) * 힐 기울기)); 여기서, X: 농도의 로그; Y: 정규화된 반응, 100%부터 0%까지, X가 증가함에 따라 감소함; LogIC50: X와 동일한 로그 단위; 힐 기울기: 기울기 인자 또는 힐 기울기, 단위 없음. 모든 데이터는 평균 ± S.E로 표현하였다.

[2713] 본 발명의 예시된 화합물의 일부에 대한 pIC_{50} 값이 하기 표에 제시되어 있다:

실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})	실시예	Cav2.3 (pIC_{50})
2	5.83 ± 0.14	63	6.52 ± 0.07	172	6.53 ± 0.07
4	6.35 ± 0.05	68	7.14 ± 0.04	178	6.42 ± 0.08
5	5.87 ± 0.05	77	6.25 ± 0.13	191	6.34 ± 0.10
9	5.72 ± 0.11	96	7.17 ± 0.11	219	7.37 ± 0.04
13	5.59 ± 0.07	133	6.83 ± 0.08	220	6.85 ± 0.57
20	6.15 ± 0.16	136	7.19 ± 0.04		
35	7.33 ± 0.05	171	6.88 ± 0.06		

[2714]

[2715] **실시예 277: 마우스 뇌 슬라이스 실험에서 흑색질 도파민 뉴런에서의 생체외 활성**

[2716] 본 발명의 화합물을 문헌[Siller et al., Elife, 11:e67464 (2022) https://doi.org/10.7554/eLife.67464]에 기재된 방법에 따라 생체외 뇌 슬라이스에서의 흑색질 도파민 뉴런에서 전세포 패치 클램프 전기생리학을 사용하여 R형 칼슘 전류에 대해 시험하였다.

[2717] 실시예 35는 10 μM의 농도에서 (R형 칼슘 전류를 차단하는) 이 모델에서 활성인 것으로 밝혀졌다.

[2718] **실시예 278: 마우스에서 최대 전기충격 자극 모델(MES)에서의 생체내 활성**

[2719] 본 발명의 화합물을 문헌[Kehne et al, Neurochemistry Research 42 :1894-1903 (2017) | https://doi.org/10.1007/s11064-017-2275-z]에 기재된 방법에 따라, 마우스에서의 MES 모델인 간질의 생체내 모델에서 시험하였다.

[2720] 본 발명의 실시예 35는 경구 투여 후에 1.5 mg/kg의 용량에서 이 모델에서 활성인 것으로 밝혀졌다.