



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0082369
(43) 공개일자 2024년06월10일

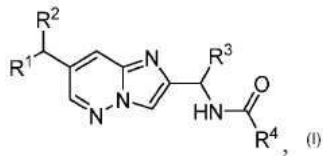
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7013352
(22) 출원일자(국제) 2022년09월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년04월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/077001
(87) 국제공개번호 WO 2023/049887
국제공개일자 2023년03월30일
- (30) 우선권주장
63/248,566 2021년09월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔브이
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
폴든, 딘
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우 3210
로스콧, 스티븐 에이.
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우 3210
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 111 항

(54) 발명의 명칭 이미다조피리다진 IL-17 억제제 화합물

(57) 요약

본 출원은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, IL-17 매개 증후군, 장애 및/또는 질병을 치료 또는 호전시키기 위한 본 명세서에 개시된 화합물의 제조 및 사용 방법을 개시한다:



(상기 식에서, R¹, R², R³, 및 R⁴는 본 명세서에 정의됨).

(52) CPC특허분류

A61K 31/513 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

맥카버, 스테판

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

메두나, 스티븐 피.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

로러, 티모시 비.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

송, 크리스틴

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

발데스, 알렉산더 이.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

우, 동페이

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

슈에, 시아오후아

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

한나, 루크 이.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

비헤나, 더글러스 씨.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

골드버그, 스티븐 디.

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
 3210

(30) 우선권주장

63/273,422 2021년10월29일 미국(US)

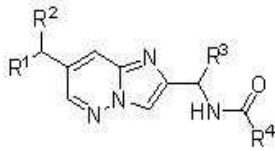
63/367,546 2022년07월01일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

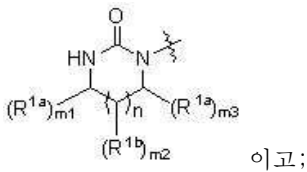
화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

(상기 식에서,

R¹은



이고;

R^{1a}는 각각의 경우에 독립적으로 -C₍₁₋₃₎알킬 또는 -C₍₃₋₅₎사이클로알킬이고, 여기서 -C₍₁₋₃₎알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m₁이 2일 때, 2개의 같은 자리(geminal) R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 C₍₃₋₅₎사이클로알킬을 형성하고;

R^{1b}는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 -C₍₁₋₃₎알킬이고, 여기서 -C₍₁₋₃₎알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 C₍₃₋₇₎사이클로알킬을 형성하고, 여기서 C₍₃₋₇₎사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n은 1 또는 2이고;

m₁, m₂, 및 m₃은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R²는 H, -C₍₁₋₃₎알킬, -C₍₃₋₅₎사이클로알킬, -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₁₋₃₎알킬, -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₃₋₅₎사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 -C₍₁₋₃₎알킬, -C₍₃₋₅₎사이클로알킬, -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₁₋₃₎알킬, 및 -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₃₋₅₎사이클로알킬 기는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

R^{2a}는 각각의 경우에 독립적으로 불소 또는 -CN이고;

R³은 -C₍₁₋₁₀₎알킬, -C₍₁₋₆₎알킬-O-C₍₁₋₆₎알킬, -C₍₁₋₆₎알킬-O-C₍₃₋₅₎사이클로알킬, -C₍₁₋₆₎알킬-O-C₍₃₋₅₎사이클로알킬-C₍₁₋₃₎알킬, -C₍₃₋₈₎사이클로알킬, 또는 -C₍₁₋₃₎알킬-(C₍₃₋₅₎사이클로알킬)₁₋₂이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

R⁴는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a}는 할로, -C₍₁₋₆₎알킬, -O-C₍₁₋₆₎알킬, -C₍₁₋₆₎알킬-O-C₍₁₋₆₎알킬, 또는 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₆₎사이클로알킬이고, 여기서 -C₍₁₋₆₎알킬, -O-C₍₁₋₆₎알킬, -C₍₁₋₆₎알킬-O-C₍₁₋₆₎알킬, 및 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₆₎사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, -CH₃,

$-\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, 및 $-\text{CF}_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환됨).

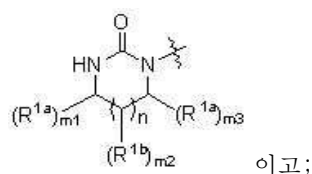
청구항 2

제1항에 있어서, R^3 은 $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 은



R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 $\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고;

R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $\text{C}_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $\text{C}_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

m_1 , m_2 , 및 m_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬, $-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클일이고, 여기서 $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬 및 $-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

R^{2a} 는 각각의 경우에 독립적으로 불소 또는 $-\text{CN}$ 이고;

R^3 은 $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $\text{C}_{(1-3)}$ 알킬, $-\text{C}_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-\text{CH}(\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

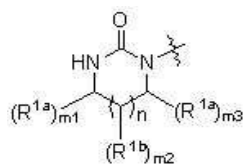
R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 할로, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-\text{C}_{(0-2)}$ 알킬- $\text{C}_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-\text{C}_{(0-2)}$ 알킬- $\text{C}_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-\text{CH}_3$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, 및 $-\text{CF}_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은



이고;

R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

m_1 , m_2 , 및 m_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환되고;

R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CH_3 , $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)})_2$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

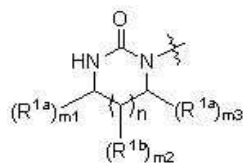
R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은



이고;

R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불

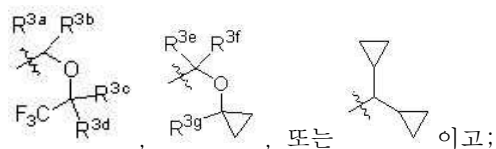
소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

$m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환되고;

R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬,



R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

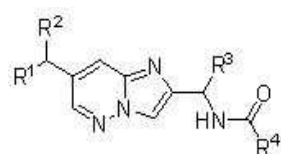
R^{3g} 는 H 또는 $-CF_3$ 이고;

R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

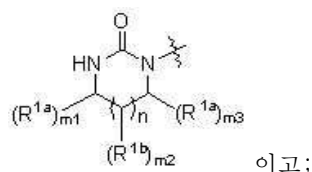
화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

(상기 식에서,

R^1 은



이고;

R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

$m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 및 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬 기는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

R^{2a} 는 각각의 경우에 독립적으로 불소이고;

R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

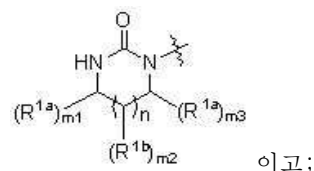
R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환됨).

청구항 7

제1항 내지 제3항, 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은



R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

$m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

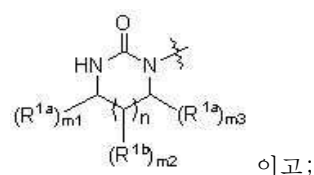
R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제4항, 제6항, 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은



R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

$m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

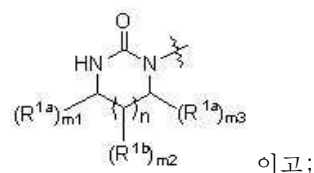
R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 은



R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

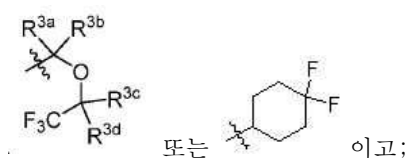
R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

n 은 1 또는 2이고;

m_1 , m_2 , 및 m_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- O - $C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- O - $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

R^3 은



R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

m1은 0, 1, 또는 2이고;

m2는 0, 1, 또는 2이고;

m3은 0인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

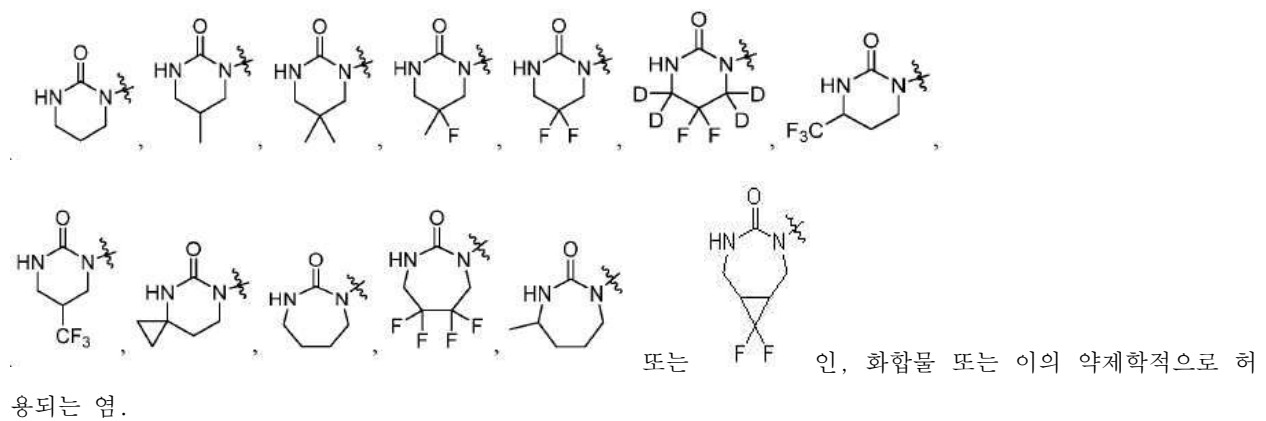
m1은 0이고;

m2는 0, 1, 또는 2이고;

m3은 0인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

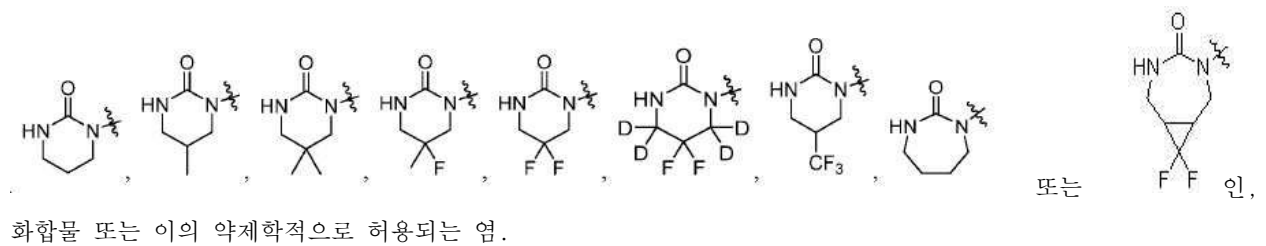
청구항 15

제1항 내지 제5항, 제10항, 또는 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은



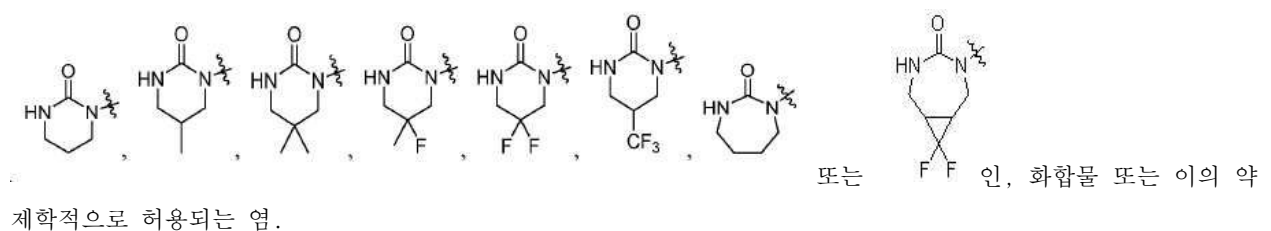
청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은



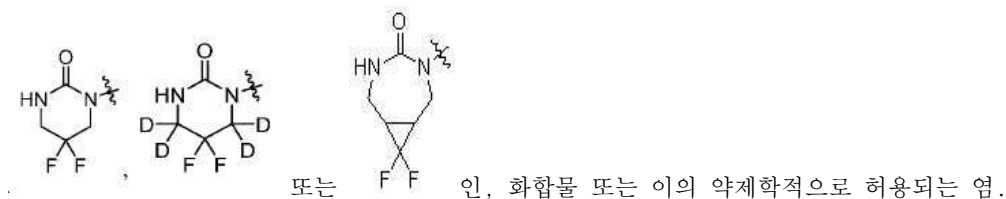
청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은



청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은



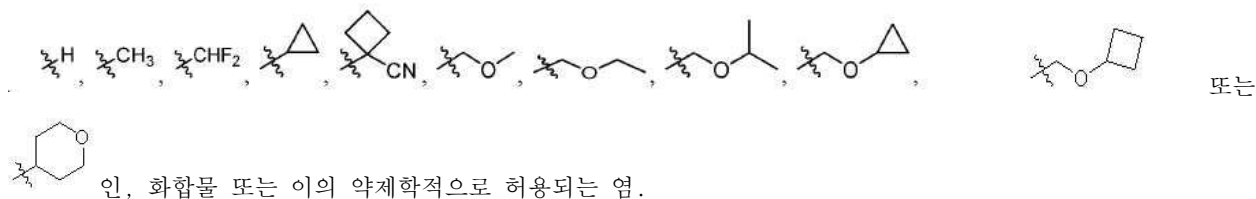
청구항 19

제1항 내지 제4항 또는 제10항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제7항 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 H, -C₍₃₋₅₎사이클로알킬, -C₍₁₋₃₎알킬-0-C₍₁₋₃₎알킬, 또는 -C₍₁₋₃₎알킬-0-C₍₃₋₅₎사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제5항 또는 제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R²는

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 H, 사이클로프로필, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, 또는 -CH₂-O-사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 H, 사이클로프로필, -CH₂OCH₃, 또는 -CH₂-O-사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

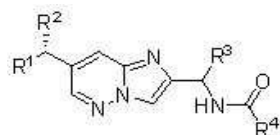
청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -CH₂OCH₃ 또는 -CH₂-O-사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

화합식 Ia의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(Ia).

청구항 26

제1항 내지 제4항 또는 제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-C_{(5-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CH_3 , $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 또는 제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제4항, 제6항, 제7항, 또는 제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제1항 내지 제3항 또는 제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 , $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CF_3 , 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

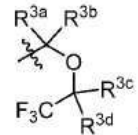
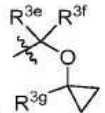
제1항 내지 제3항, 제6항, 제7항, 또는 제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-C_{(1-5)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 , 또는 사이클로헥실이고, 여기서 $-C_{(1-5)}$ 알킬은 1개의 $-CF_3$ 로 치환되고, 사이클로헥실은 2개의 불소 원자로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

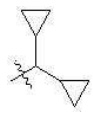
청구항 31

제1항, 제3항, 제6항, 제7항, 제10항 내지 제25항, 제29항, 또는 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 또는 사이클로헥실이고, 여기서 사이클로헥실은 2개의 불소 원자로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제4항, 제10항 내지 제26항, 또는 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로

로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, , , 또는



이고;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

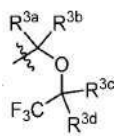
R^{3g} 는 H 또는 $-CF_3$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

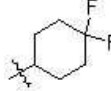
청구항 33

제1항 내지 제8항, 제10항 내지 제30항, 또는 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 1개의 $-CF_3$ 로 치환된 $-C_{(5)}$ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항, 제10항 내지 제25항, 제28항, 또는 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은

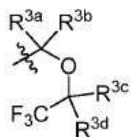


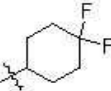
1개의 $-CF_3$ 로 치환된 $-C_{(1-5)}$ 알킬, 또는  이고;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제1항 내지 제8항, 제10항 내지 제26항, 제28항 내지 제32항, 또는 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은

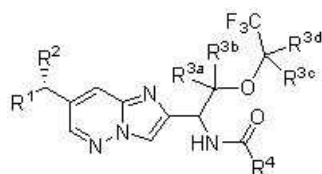


또는  이고;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제32항, 제34항, 또는 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ic-1의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

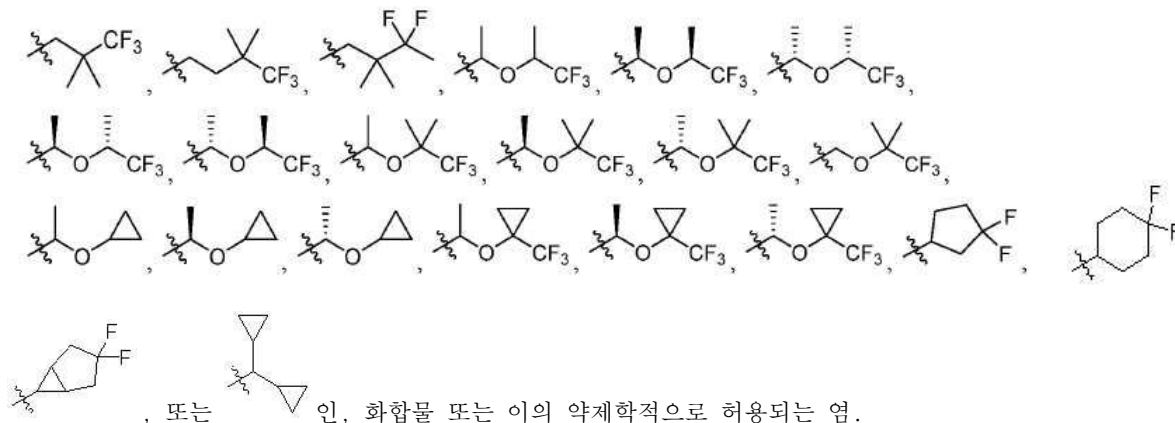


(Ic-1)

(상기 식에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 임).

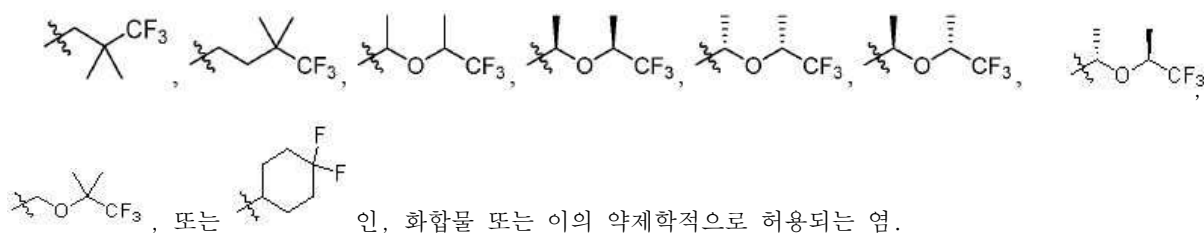
청구항 37

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제26항, 제29항, 또는 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은



청구항 38

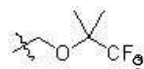
제1항 내지 제8항, 제9항 내지 제26항, 제28항 내지 제30항, 제32항, 제34항, 또는 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은



청구항 39

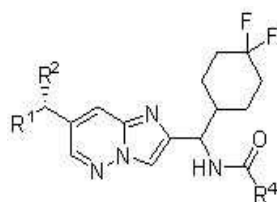
제1항 내지 제30항, 제32항 내지 제34항, 제37항, 또는 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제32항 또는 제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제26항, 제28항 내지 제32항, 제34항, 제35항, 제37항, 또는 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Id-1의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(Id-1).

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 0 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 헤테로아릴은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 43

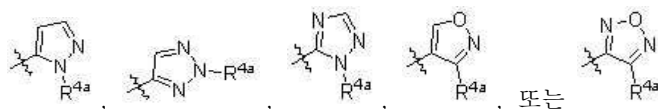
제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 또는 1,3,4-옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 아이소옥사졸릴, 또는 1,2,5-옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 45

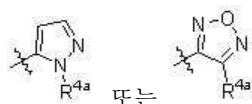
제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 47

제1항, 제3항, 제6항, 제7항, 또는 제10항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 48

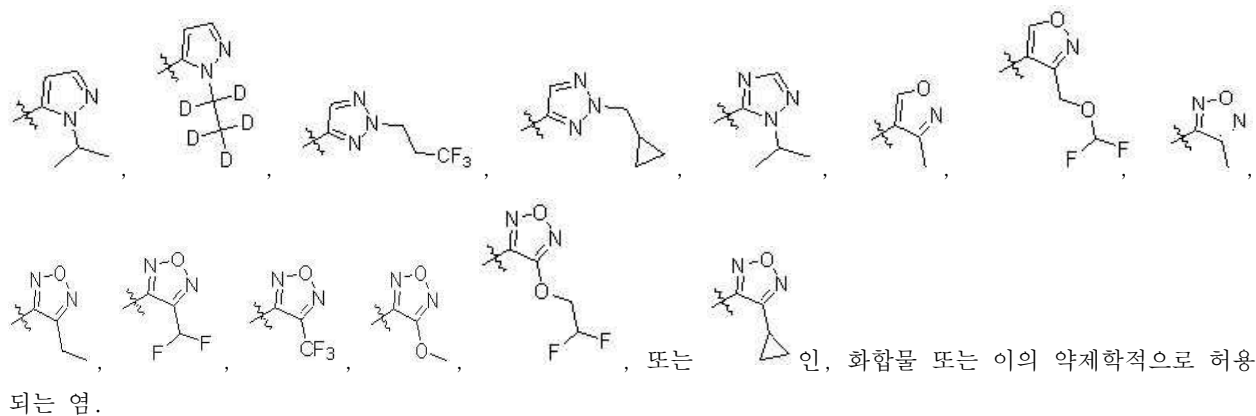
제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 는 메틸, 에틸, 아이소프로필, $-CD_2CD_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-CH_2OCHF_2$, 사이클로프로필, 또는 $-CH_2$ -사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 는 메틸, 아이소프로필, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-CH_2OCHF_2$, 사이클로프로필, 또는 $-CH_2$ -사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

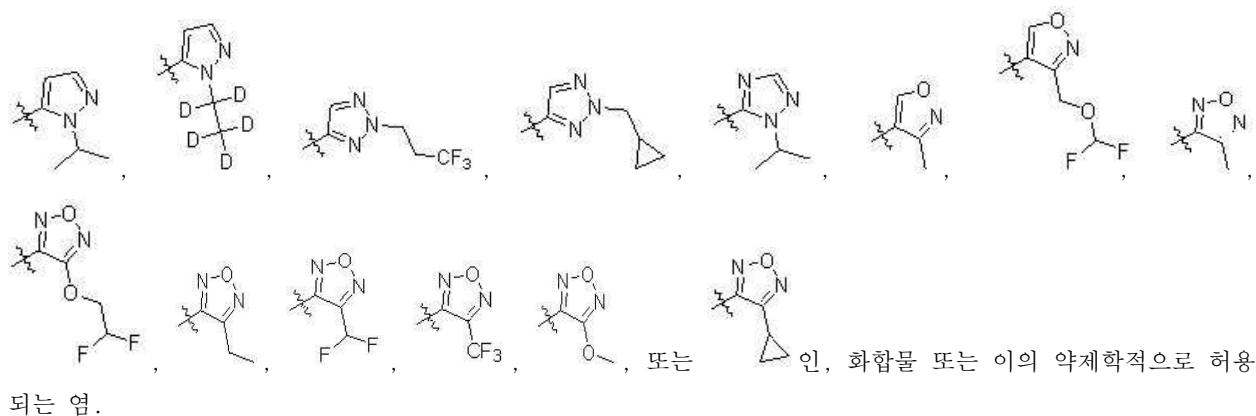
청구항 50

제1항 내지 제45항, 제47항, 또는 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는



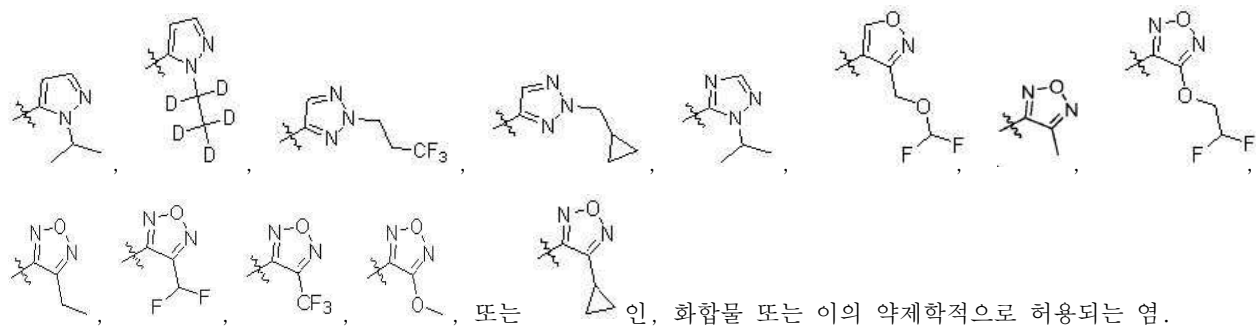
청구항 51

제1항 내지 제45항, 제47항, 제48항, 또는 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는

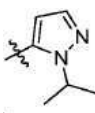
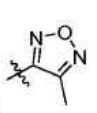
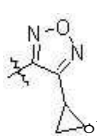


청구항 52

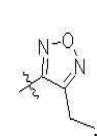
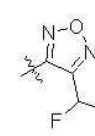
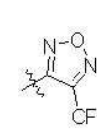
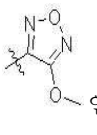
제1항 내지 제45항, 제47항, 제48항, 제50항, 또는 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는



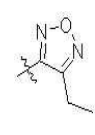
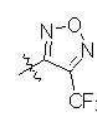
청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

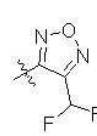
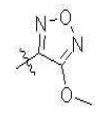
청구항 54

제1항 내지 제48항 또는 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 , ,  또는 인, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제48항, 제50항 내지 제52항, 또는 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는  또는 인, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제48항, 제50항 내지 제52항, 또는 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는  또는 인, 화합물.

청구항 57

제1항 또는 제2항에 있어서, 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 또는 표 1F에서의 구조로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 58

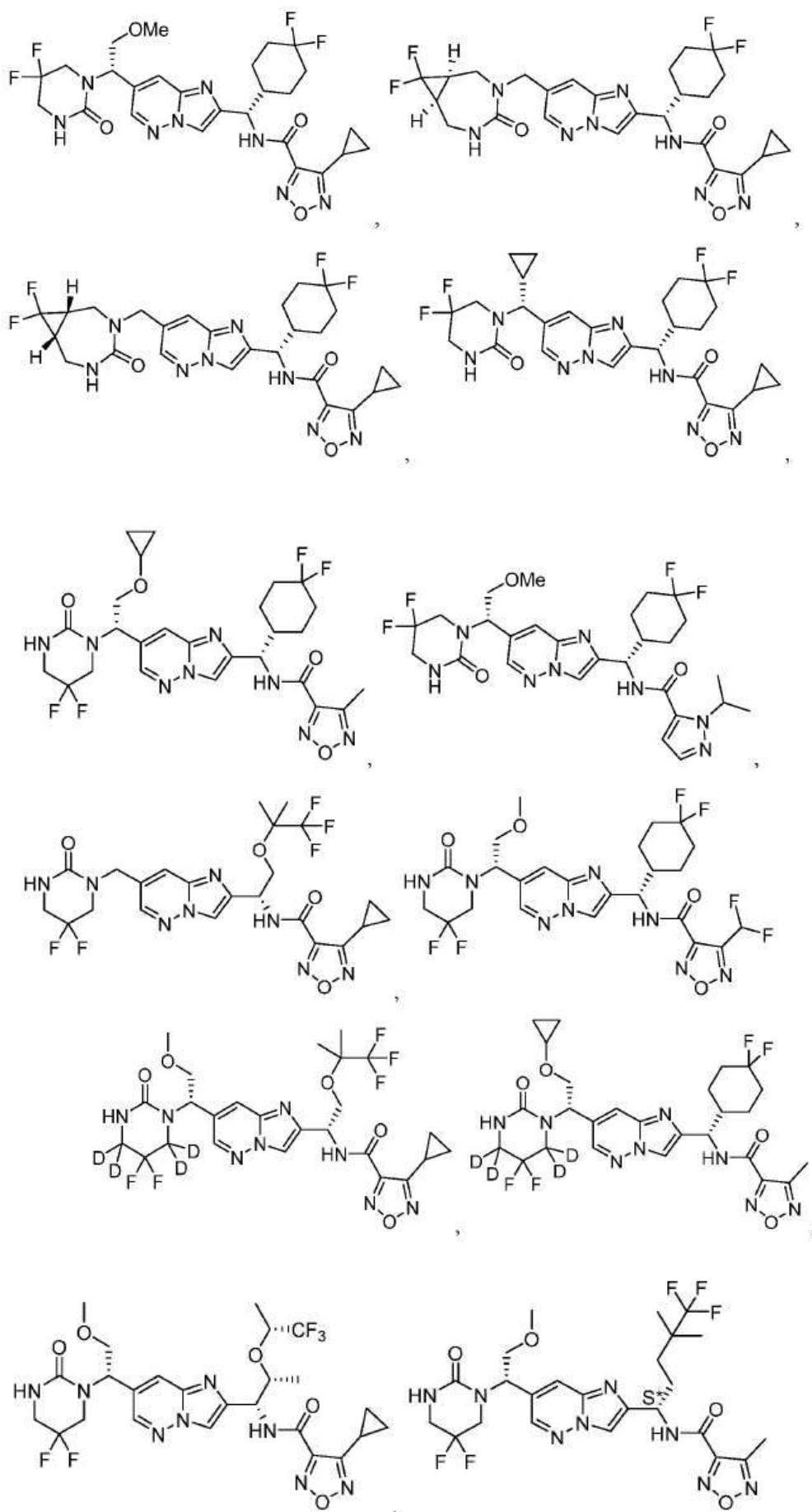
제1항, 제2항, 제6항, 또는 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1A, 표 1B, 또는 표 1C에서의 구조로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 59

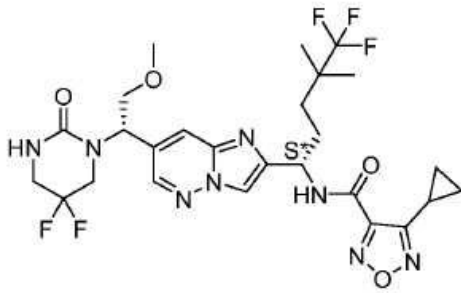
제1항, 제2항, 제6항, 제57항 또는 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1A 및 표 1B에서의 구조로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 60

제57항 또는 제58항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

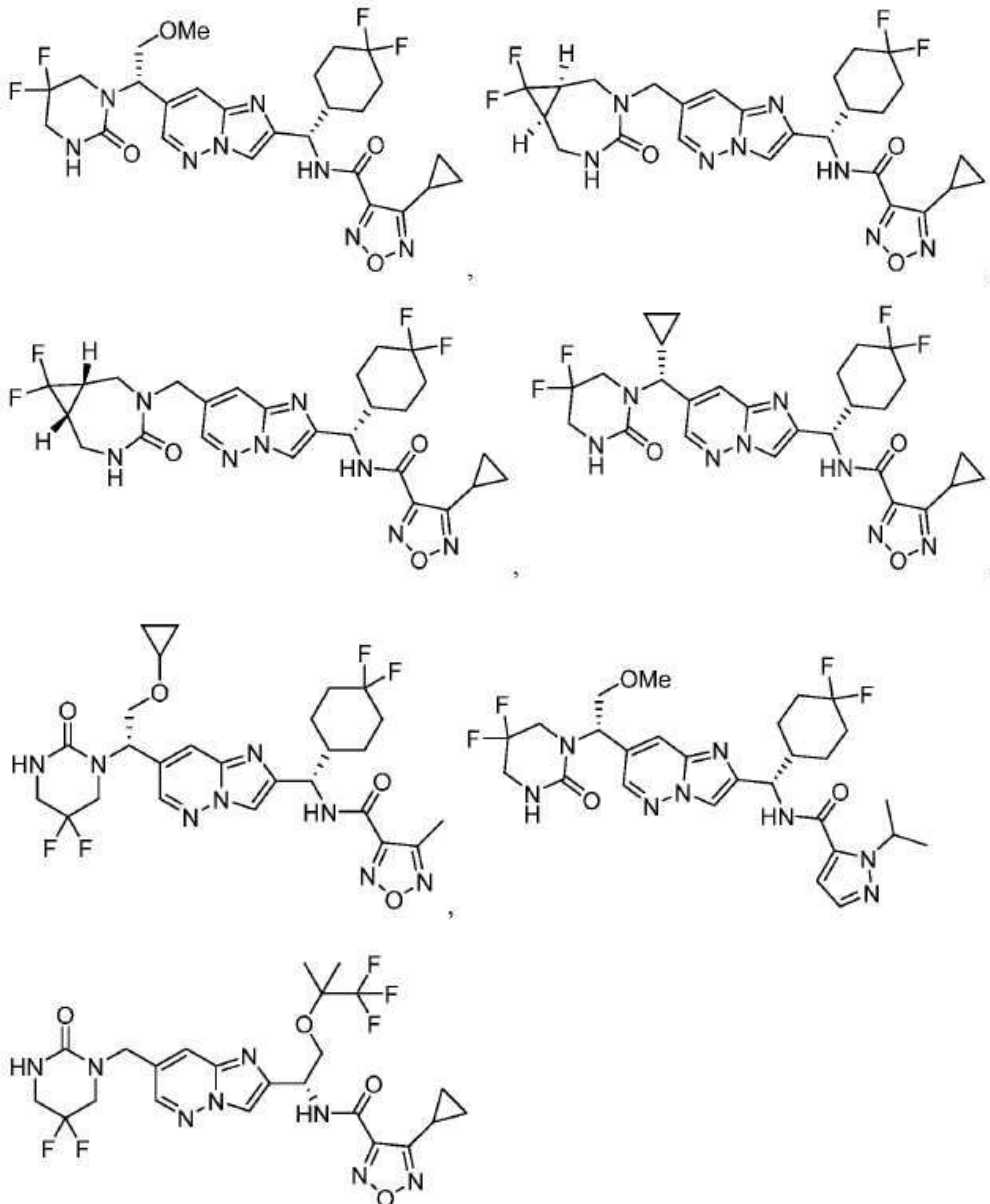


및



청구항 61

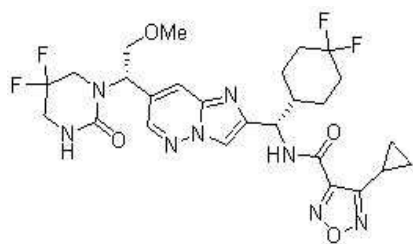
제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



및

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



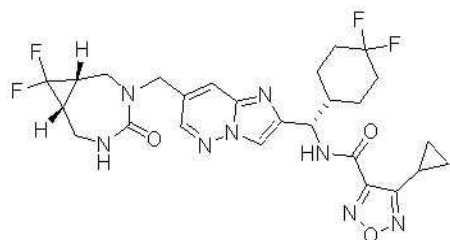
청구항 63

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



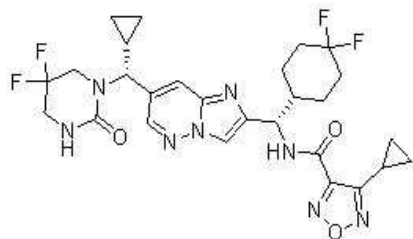
청구항 64

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



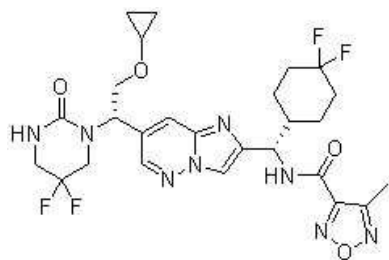
청구항 65

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



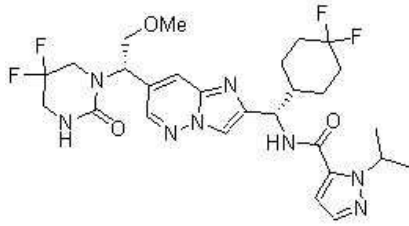
청구항 66

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



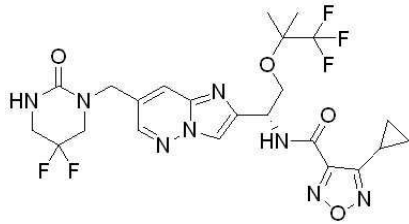
청구항 67

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



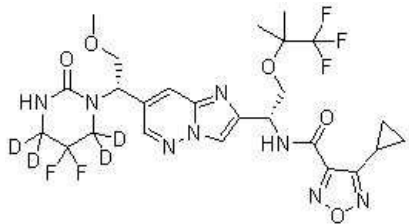
청구항 68

제60항 또는 제61항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



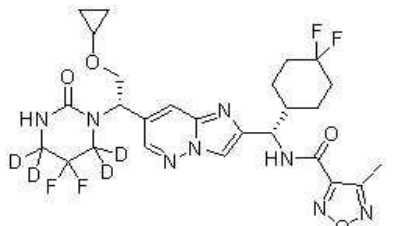
청구항 69

제60항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



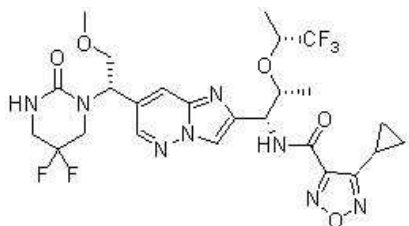
청구항 70

제60항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



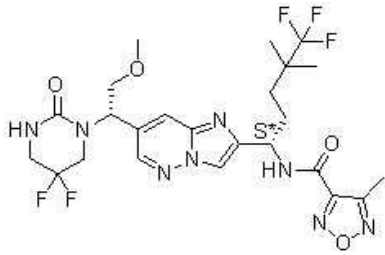
청구항 71

제60항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



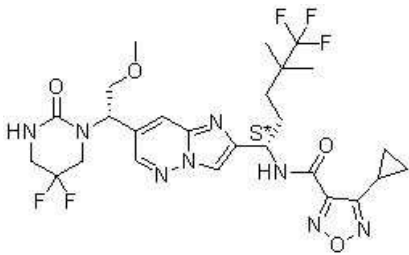
청구항 72

제60항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



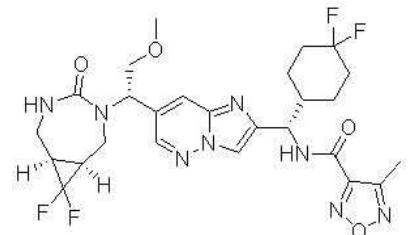
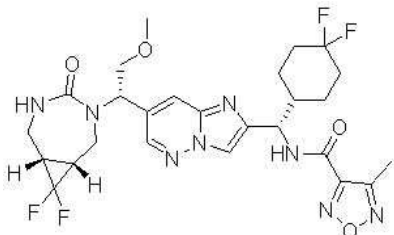
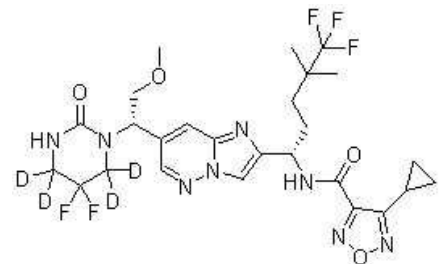
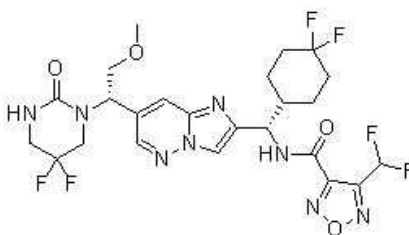
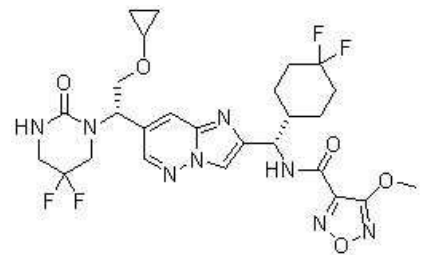
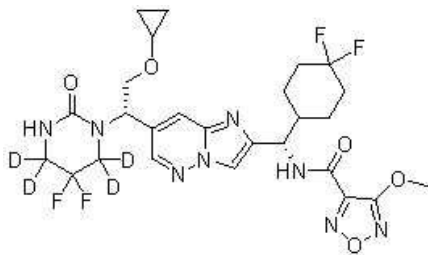
청구항 73

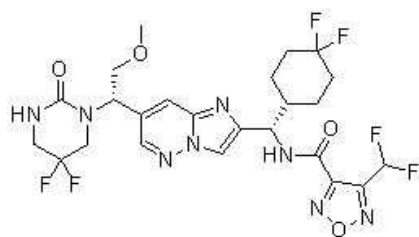
제60항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 74

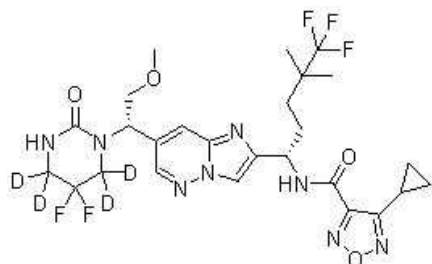
제60항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:





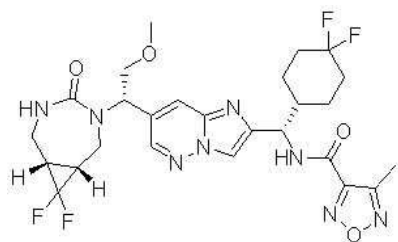
청구항 78

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



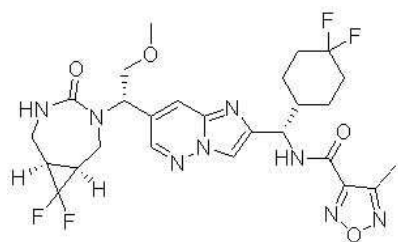
청구항 79

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



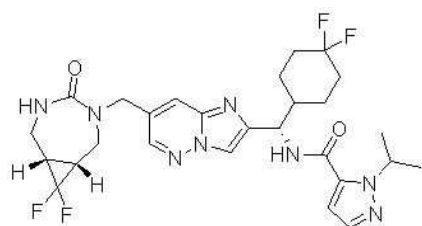
청구항 80

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



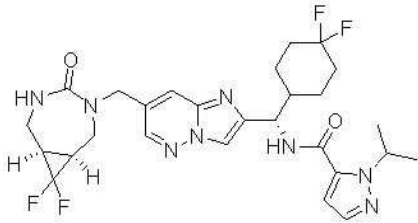
청구항 81

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



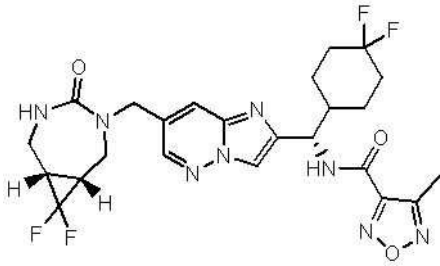
청구항 82

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



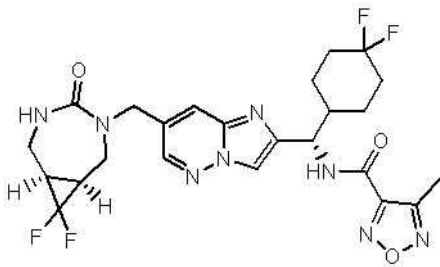
청구항 83

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



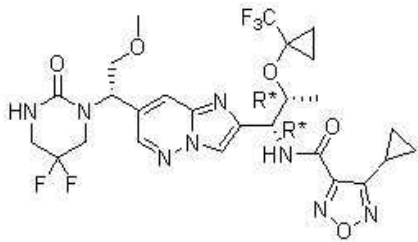
청구항 84

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



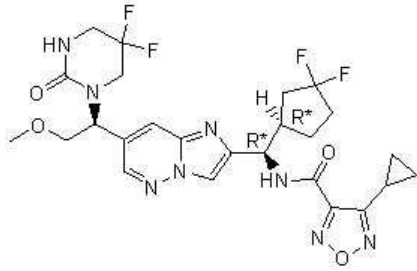
청구항 85

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 86

제74항에 있어서, 하기 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 88

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 배합함으로써 제조되는 약제학적 조성물.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 경구 투여되는, 약제학적 조성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 90

제89항에 있어서, 정제 또는 캡슐로서 투여되는, 약제학적 조성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 91

약제학적 조성물의 제조 공정으로서,

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 배합하는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 92

IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법으로서,

이를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선인, 방법.

청구항 95

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선성 관절염인, 방법.

청구항 96

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 류마티스성 관절염인, 방법.

청구항 97

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 강직성 척추염인, 방법.

청구항 98

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 화농성 한선염인, 방법.

청구항 99

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 수포성 유사천포창인, 방법.

청구항 100

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 아토피성 피부염인, 방법.

청구항 101

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 백반증인, 방법.

청구항 102

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 다발성 경화증인, 방법.

청구항 103

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 전신 홍반성 루푸스인, 방법.

청구항 104

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 천식인, 방법.

청구항 105

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 포도막염인, 방법.

청구항 106

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 만성 폐색성 폐 장애인, 방법.

청구항 107

제93항에 있어서, 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 다발성 골수종인, 방법.

청구항 108

제92항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염은 경구 투여되는, 방법.

청구항 109

제92항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염은 정제 또는 캡슐로서 투여되는, 방법.

청구항 110

본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물.

청구항 111

본 명세서에 기재된 바와 같은 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2021년 9월 27일자로 출원된 미국 가출원 제63/248,566호, 2021년 10월 29일자로 출원된 미국 가출원

제63/273,422호, 및 2022년 7월 1일자로 출원된 미국 가출원 제63/367,546호의 이익을 주장한다.

[0002] **전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조**

[0003] 본 출원은 파일명이 "PRD4156WOPCT1_SL"이고, 작성일이 2022년 7월 1일이며, 크기가 3 KB인 ST.26 XML 포맷 서열 목록으로서 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. 제출된 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0004] **기술분야**

[0005] 인터류킨-17A를 조절하는 이미다조피리다진 화합물 및 이의 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다. 예를 들어 IL-17A 매개 염증성 중후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 데 있어서의 그러한 화합물의 치료적 용도가 본 명세서에 또한 개시된다.

배경 기술

[0006] 인터류킨-17("IL-17") - 이는 IL-17A 및 CTLA-8로도 알려짐 - 은 $CD4^+$ Th17 세포에 의해, 그리고 또한 다른 면역 세포, 예컨대 $CD8^+$ T 세포, $\gamma\delta$ T 세포, NK 세포, NKT 세포, 및 선천성 림프계 세포(ILC)에 의해 주로 생성된다. IL-17A는 동종이량체(A/A)로서 또는 IL-17F와의 이종이량체(A/F)로서 존재하고, 이량체성 수용체 복합체 IL-17RA 및 IL-17RC에 대한 결합을 통해 신호전달된다. IL-17RA는 조혈 세포 유형에 의해 특히 높은 수준으로 편재적으로 발현되는 반면, IL-17RC는 비조혈 세포에 의해 우선적으로 발현된다(문헌[Gaffen, S. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol. 2009, 9, 556-567]). IL-17A/IL-17R 신호전달은 ACT1-TRAF6-TRAF4를 통해 NF- κ B, C/EBP 및 MAPK 경로를 촉발함으로써 드 노보(*de novo*) 유전자 전사를 유도한다. 그것은 또한 ACT1-TRAF2-TRAF5 복합체를 통해 표적 mRNA 전사체를 안정화할 수 있다(문헌[Amatya N. *et al.*, Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322]). IL-17A는, 림프구를 손상 또는 염증 부위로 동원하고 활성화하고 전염증성 상태를 유지하는 IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α , 및 IL-1 β 를 포함한 염증성 매개체의 방출을 자극한다.

[0007] 하기에 논의된 바와 같이, 전임상 및 임상 데이터는 다수의 자가면역 및 염증성 질병에서 IL-17A의 유의한 병리학적 역할을 입증해 왔다.

[0008] 건선의 경우: IL-17A mRNA 및/또는 단백질 수준이 건선을 가진 환자의 병변 피부 및 혈액에서 상승되고, 질병 중증도와 상관된다. IL-17A는 각질세포 상의 다른 사이토카인(예컨대, TNF α , IFN γ 또는 IL-22)과 상승적으로 직접 작용하여, 피부에서 자가-중폭 염증 반응을 촉발하고, 건선성 플라크의 형성으로 이어진다. IL-17A 또는 IL-23에 대한 항체에 의한 IL-17A의 차단은 대부분의 건선 환자에서 분자적 및 임상적 질병 특징의 완전한 역전을 가져오는데, 이는 건선의 면역발병기전에서의 IL-17A 및 IL-17-생성 T-세포의 유의한 역할을 나타낸다. (문헌[Hawkes *et al.*, Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(3): 645-653]). IL-17 단일클론 항체, 예컨대 세쿠키누맙, 익세키주맙, 및 브로달루맙의 개발 및 승인, 그리고 건선에 대한 그들의 변혁적 효능은 건선 치료를 위한 유효한 표적으로서 IL-17A를 입증해 왔다. (문헌[Blauvelt A. and Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 55(3):379-390]).

[0009] 건선성 관절염(PsA)의 경우: IL-17A는 핵 인자 κ B 리간드의 수용체 활성화 인자(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)를 포함한 몇몇 PsA 관련 유전자의 전사를 촉발하는 NF- κ B 활성화를 통해 PsA와 기전적으로 관련되어 있다. RANKL은 파골세포 전구 세포의 활성화된 파골세포로의 분화를 촉발하여, PsA에서의 골 흡수 및 후속으로 관절 변형을 가져온다(문헌[Adamopoulos I. and Mellins E. Nature reviews Rheumatology 2015; 11:189-94]). PsA 관절은 IL-17 $^{+}$ CD8 $^{+}$ T 세포에 대해 풍부화되고, 이 T 세포 하위세트의 수준은 질병 활동성과 상관되어 있다(문헌[Menon B. *et al.*, Arthritis & Rheumatology 2014; 66: 1272-81]). PsA 환자로부터 단리된 활막 섬유아세포는 또한 상승된 IL-17R 발현을 함유하고, 골관절염 환자와 비교하여 생체외(*ex vivo*)에서 증가된 IL-6, CXCL8 및 MMP3을 분비한다. 세쿠키누맙 및 익세키주맙 둘 모두는 PsA에 대한 FDA 승인 약물이다. 매칭-조정 간접 비교(matching-adjusted indirect comparison) 분석에서, 세쿠키누맙은 항-TNF α 항체보다 활동성 PsA를 가진 환자에서 더 높은 ACR 20/50/70 반응률과 관련되었다(문헌[Mease P. *et al.*, Eur. J. Rheumatol. 2019 Jul 1;6(3):113-121]; 문헌[Strand V. *et al.*, J. Comp. Eff. Res. 2019, 8(7):497-510]; 문헌[Nash P. *et al.*, Rheumatol. Ther. 2018, 5(1):99-122]). 최근의 직접 비교 연구(head-to-head study)에서, 익세키주맙은 통상적인 합성 질병-조절성 항류마티스 약물에 대해 불충분한 반

응을 갖는 PsA를 가진 환자에서 관절 질병과 피부 질병(ACR50과 PASI100)의 동시적 개선을 달성하는 데 있어서 아달리무맙보다 월등하였다(문헌[Mease, P. et al. Ann Rheum Dis 2020; 79:123-131]). 동일한 표적을 히팅(hitting)함으로써, IL-17A 소분자 억제제 화합물들은, 소분자들이 일반적으로 더 우수한 조직 침투를 갖는다는 것을 고려하면, 생물학적 제제와 유사하거나 그보다 더 우수한 효능을 발휘할 수 있다.

[0010] 류마티스성 관절염(RA)의 경우: IL-17A는 류마티스성 관절염의 진행에 중요한 것으로 인식되어 왔다. 문헌["The recognition of IL-17 as a pro-inflammatory T cell derived cytokine, and its abundance within rheumatoid joints, provides the strongest candidate mechanism to date through which T cells can capture and localize macrophage effector functions in rheumatoid arthritis" Stamp, L. et al., Immunol. Cell Biol. 2004, 82(1): 1-9]. 더욱이, 류마티스성 관절염에서, IL-17A는 활막세포 및 골아세포에 국부적으로 작용하여, 활막염 및 관절 파괴에 기여한다. Robert 및 Miossec은 IL-17A 억제에 반응할 환자를 정확하게 확인하기 위하여 활막 생검 및/또는 바이오마커의 사용을 제안해 왔다. 이들의 연구는 RA에서의 정밀 의약품(precision medicine)의 개발에서 IL-17 억제제를 이제 고려해야 한다고 결론내린다(문헌[Robert M. and Miossec P., Front. Med., 2019, 5:364]).

[0011] 강직성 척추염(AS)의 경우: 다양한 연구는 AS 혈액 샘플에서 상승된 IL-17A 및 Th17과, IL-17을 생성하는 다른 세포를 보고해 왔다(문헌[Wendling D. et al., Joint Bone Spine. 2007;74:304-305]; 문헌[Shen H. et al., Arthritis Rheum. 2009;60(6):1647-56]; 문헌[Zhang L. et al., PLoS One. 2012;7(4):e31000]; 문헌[Jansen D. et al., Rheumatology (Oxford). 2015 Apr; 54(4) : 728-735]). AS 척추의 원위치(*in situ*) 분석은 관절면(관절돌기) 관절의 뼈에서의 증가된 IL-17A-생성 세포를 밝혀주었다(문헌[Appel H. et al., Arthritis Res. Ther. 2011;13(3):R95]). 2개의 진보된 IL-17A 중화 항체, 즉, 세쿠키누맙 - AS에 대해 FDA에 의해 승인된 -, 및 익세키주맙은 심지어 항-TNF 불충분한 반응자에서도 플라세보를 능가하는 효능을 입증해 왔다. 대조적으로, 항-IL-23 p40 및 p19 생물학적 제제는 유의한 효과를 입증하는 데 실패하였는데(문헌[Deodhar A. et al., Arthritis Rheumatol. 2019, 71(2):258-270]; 문헌[Baeten D. et al., Ann. Rheum. Dis. 2018;77(9):1295-1302]), 이는 AS에서 IL-23/IL-17 경로를 따라 차별적인 기저 기전을 나타내고, IL-17A 억제제의 지속적인 개발을 지지하는 강력한 증거를 제공한다.

[0012] 화농성 한선염(HS)의 경우: HS 환자의 피부 병변에서 증가된 IL-17 및 IL-17-생성 T 헬퍼 세포를 보고하였으며, 분자적 프로테오믹스(proteomics) 및 유전자 발현 데이터는 IL-23/Th17 경로가 HS 병변에서 상향조절됨을 나타낸다(문헌[Schlapbach C. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2011;65(4):790]; 문헌[Kelly G. et al., British J. Dermatol. 2015 Dec;173(6):1431-9]; 문헌[Moran B. et al., J. Invest. Dermatol. 2017;137(11):2389]; 문헌[Thomi R. et al., JAMA Dermatol. 2018;154(5):592]). 중등도 내지 중도 HS를 가진 9명 중 7명(78%)의 환자는 세쿠키누맙에 대한 오픈-라벨 파일럿-시험(open-label pilot-trial)에서 HiSCR을 달성하였으며(문헌[Prussick L. et al., British J. Dermatol. 2019 Sep;181(3):609-611]), HS에서 항-IL-17 mAb에 대한 더 많은 임상 시험이 계속 진행 중이다.

[0013] 수포성 유사천포창(BP)의 경우: IL-17이 BP 환자의 수포액 및 병변 주변 피부에서 상승된다. (문헌[Le Jan S. et al., J. Invest. Dermatol. 2014;134 (12):2908-2917]; 문헌[Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112]). BP 환자의 엑소 서열분석은 환자의 1/3에서 12개의 IL-17-관련 유전자에서의 돌연변이를 밝혀주었는데, 이는 IL-17 경로와 BP 사이의 유전적 연관성을 제공한다(문헌[Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112]). 실험적인 무린 BP에서, IL-17A^{-/-} 마우스는 보호되며, 항-IL-17A 처리는 야생형에서 피부 병변을 유의하게 감소시켰다(문헌[Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96:104-112]). 치료 미경험(treatment naive) 및 불응성(refractory) BP 환자의 익세키주맙 2상은 계속 진행 중이다(NCT03099538).

[0014] 아토피성 피부염(AD)의 경우: IL-17은 AD 환자에서의 말초 혈액 및 병변에서 상승되는 것으로 밝혀졌고, Th17 세포는 만성 병변보다 급성 병변에서 더 현저하게 침윤되었는데, 이는 AD의 급성기에서의 그의 역할을 시사한다(문헌[Koga C. et al., J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 2625-2630]). 우스테키누맙 II상으로부터의 분자적 프로파일 분석은 AD에서의 IL-23/Th17/IL-17 경로의 기여 가능성이 높을 것임을 시사한다(문헌[Khattari S. et al., Exp. Dermatol. 2017 Jan;26(1):28-35]).

[0015] 백반증의 경우: 백반증 환자에서의 많은 연구는 순환 및 병변 둘 모두에서 Th17 세포의 증가된 빈도 및 IL-17의 더 높은 수준을 입증해 왔으며, 이는 질병 지속기간, 정도, 및 활동성과 양의 상관관계가 있다(문헌[Singh R. et al., Autoimmun. Rev 2016, Apr;15(4):397-404]). 마우스 연구는 탈색소(depigmentation)가 더 큰 IL-17 발현/분비와 상관되고, 이는 백반증 발생을 조절한다는 것을 입증하였다(문헌[Eby J. et al., Pigment Cell &

Melanoma Res. 2014, Nov;27(6):1075-85]).

- [0016] 다발성 경화증(MS)의 경우: IL-17 발현은 MS 환자로부터의 PBMC, 뇌척수액(CSF)에서 증가될 뿐만 아니라, 뇌 병변 및 세포에서도 증가된다(문헌[Lock, C. *et al.*, Nat. Med. 2002, 8: 500-508]; 문헌[Matusiewicz, D. *et al.*, Mult. Scler. 1999, 5: 101-104]; 문헌[Tzartos, J. *et al.*, Am. J. Pathol. 2008, 172: 146-155]). IL-17-생성 T 세포는 활동성 MS 병변에서 풍부화된다(문헌[Tzartos, J. *et al.*, Am. J. Pathol. 2008, 172: 146-155]; 문헌[Willing A. *et al.*, J. Immunol. 2018, 200(3):974-982]). IL-17A 수준은 재발-관해성 MS(RRMS) 환자의 CSF에서 상승되었으며, IL-6과 조합된 IL-17A가 BBB 세포주에서 밀착 결합(tight junction)-관련 유전자의 발현을 감소시키고 단층 완전성을 파괴하였다는 시험관내 데이터와 함께, 혈액-뇌 장벽(BBB) 기능이상의 척도인 CSF/혈청 알부민 지수와 상관되었는데, 이는 RRMS에서 BBB 완전성을 보존하는 데 있어서의 IL-17A의 표적화에 대한 잠재적인 중요성을 강조한다(문헌[Setiadi AF *et al.*, J Neuroimmunol. 2019, 332:147-154]). 세쿠키누맙은 MS 환자에서의 개념 증명 연구에서 유망한 최초의 결과를 생성하였다(문헌[Havrdová, E. *et al.*, J. Neurol. 2016, 263: 1287-1295]).
- [0017] 천식의 경우: IL-17 발현이 천식을 갖는 환자에서 폐, 가래, 기관지폐포 세척액, 및 혈청에서 증가되며, 기도 과민성의 중증도는 IL-17 발현 수준과 양의 상관관계가 있다. (문헌[Chakir J. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 111(6):1293-8]). IL-17은 천식 기도에서 증가되고 사이토카인을 생성하도록 인간 기관지 섬유아세포를 유도하는 것으로 보고되었다(문헌[Molet S. *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108(3):430-8]). 항-IL-17 항체는 만성 마우스 천식 모델에서 기도 반응성, 염증, 조직 재형성, 및 산화 스트레스를 조절한다(문헌[Camargo LdN. *et al.*, Front Immunol. 2018; 8:1835]; 문헌[dos Santos T. *et al.*, Front. Physiol. 2018, 9:1183]).
- [0018] 만성 폐색성 폐 질환(COPD)의 경우: Th17 세포에서의 증가가 COPD를 갖지 않는 현재의 흡연자 및 건강한 대상체와 비교하여 COPD를 가진 환자에서 관찰되었으며, Th17 세포와 폐 기능 사이에 역상관이 밝혀졌다(문헌[Vargas-Rojas M. *et al.*, Respir. Med. 2011 Nov; 105(11):1648-54]). 3개의 최근의 인간 COPD 연구에서, 기관지 상피에서의 유전자 발현 프로파일은 더 높은 IL-17 시그니처 발현이 흡입된 코르티코스테로이드에 대한 반응의 결여와 관련된다는 것을 보여주었는데, 이는 IL-17 억제제 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 COPD 하위군이 있음을 시사한다(문헌[Christenson S. *et al.*, J. Clin. Invest. 2019;129(1):169-181]).
- [0019] 포도막염의 경우: IL-17은 망막 색소 상피 세포주로부터의 염증 매개체의 방출을 촉진하여, 망막 색소 상피 장벽 기능을 파괴한다(문헌[Chen Y. *et al.*, PLoS One. 2011;6:e18139]). IL-17 수준이 포도막염 환자의 혈청 또는 방수(aqueous humor)에서 상승되었다(문헌[El-Asrar A. *et al.*, Clin. Immunol. 2011; 139(2):177-84]; 문헌[Jawad S. *et al.*, Ocul. Immunol. Inflamm. 2013; 21(6):434-9]; 문헌[Kuiper J. *et al.*, Am. J. Ophthalmol. 2011;152(2):177-182]). 항-IL-17 항체는 래트에서 안구 염증의 발병을 지연시키고, 실험적인 자가면역 포도막염의 발생을 현저하게 억제하였다(문헌[Zhang R. *et al.*, Curr. Eye Res. 2009 Apr;34(4):297-303]). 포도막염에서의 피하(sc) 세쿠키누맙 3상 시험으로부터의 2차 효능 데이터의 분석은 동시 면역억제 투약물의 사용을 감소시키는 데 있어서 세쿠키누맙의 유익한 효과를 시사하였다(문헌[Dick A. *et al.*, Ophthalmology 2013; 120(4):777-87]). 포도막염에서의 정맥내 세쿠키누맙의 나중의 연구는 sc 투여보다 더 큰 효능을 입증하였는데, 이는 효능을 위하여 최적의 노출을 필요로 한다는 것을 시사하고, IL-17A 억제의 치료적 잠재성을 확인시켜 준다(문헌[Letko E. *et al.*, Ophthalmology 2015, 122(5), 939-948]). IL-23/IL-17 경로를 차단하는 우스테키누맙은 또한 중증 수반성 건선 및 PsA를 갖고 통상적인 면역 억제제에 반응하는 데 실패한 비감염성 포도막염 환자를 성공적으로 치료하는 것으로 보고되었다(문헌[Mugheddu C. *et al.*, Dermatol. Ther. 2017 Sep;30(5):e12527]).
- [0020] 다발성 골수종(MM)의 경우: IL-17A 혈청 수준은 건강한 대상체와 비교하여 MM 환자에서 그리고 또한 진행 병기를 갖는 환자에서 유의하게 더 높았다(문헌[Lemancewicz D. *et al.*, Med. Sci. Monit. 2012; 18(1): BR54-BR59]). 인간 골수종의 SCIDhu 모델에서, 마우스에서의 종양의 최초의 검출 후 4주 동안 매주 세쿠키누맙의 투여는 종양 성장의 유의한 억제로 이어졌고 동종형(isotype) 대조군 마우스에 비하여 골 손상을 감소시켰다(문헌[Prabhala R. *et al.*, Leukemia. 2016 February; 30(2): 379-389]).
- [0021] 전신 홍반성 루푸스(SLE)의 경우: IL-17의 증가된 혈청 또는 혈장 수준, 말초 혈액 중의 IL-17-생성 T 세포의 증폭, 및 신장과 같은 표적 기관에서의 Th17 세포의 침윤이 SLE 환자에서 관찰되었다(문헌[Wong C. *et al.*, Lupus. 2000;9(8):589-593]; 문헌[Wong C. *et al.*, Clinical Immunology. 2008;127(3):385-393]; 문헌[Zhao X-F. *et al.*, Mol. Biol. Rep. 2010 Jan;37(1):81-5]; 문헌[Chen X. *et al.*, J. Clin. Immunol.

2010 Mar;30(2):221-5]; 문헌[Xing Q. et al., Rheumatol. Int. 2012 Apr; 32(4):949-58]]. Th17 세포와 조절성 T(Treg) 세포 사이의 불균형이 정지 병기를 포함한 SLE 환자에서 관찰되었다(문헌[Ma J. et al., Clin. Rheumatol. 2010;29(11):1251-1258]; 문헌[Dolff S. et al., Clin. Immunol. 2011, 141(2):197-204]). 아데노바이러스를 사용한 IL-17A의 과발현은 루푸스 신염의 중증도를 향상시킨 반면, 중화 항체를 사용한 IL-17A의 차단은 루푸스 신염의 감소된 중증도를 가져왔다(문헌[Wen, Z. et al., PLoS One. 2013, 8: e58161]). 2상 연구에서, IL-23/IL-17 경로를 차단하는 항-IL-12/23 p40 단일클론 항체인 우스테키누맙은 SLE 환자에서 효능을 입증해 왔다(문헌[van Vollenhoven R. et al., Lancet 2018; 392: 1330-39]). 인간 발현 연구, 동물 모델, 및 임상 시험은 IL-17 차단이 SLE를 위한 유망한 치료적 전략이 될 수 있음을 나타낸다(문헌[Koga T. et al., Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15 (6) 629-637]).

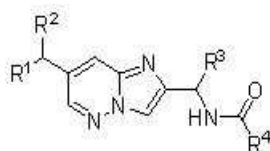
[0022] 요약하면, 동물 및 인간 연구는 IL-17A가 상기에 논의된 다수의 질병 및/또는 질환의 발병기전에서 중요한 역할을 한다는 것을 밝혀 왔다. IL-17A를 표적화하는 것의 유의성은 환자에서의 주사용 IL-17A 중화 항체의 변혁적 효능에 의해 입증되어 왔다.

[0023] 주사용 IL-17A 길항제 항체로 달성된 진보에도 불구하고, 경구 소분자 IL-17A 억제제의 개발에 대한 필요성이 오랫동안 느껴져 왔는데, 이는, 생물학적 제제에 대한 접근 없이 많은 환자에 대해 치료 선택지를 넓힐 수 있기 때문이다. 또한, 안전하고 효능이 있는 소분자 IL-17A 억제제는 주사용 IL-17A 중화 항체에 비해 환자에게 편리한 투여 계획(dosing regimen) 및 비용 절감과 같은 유의한 이익을 제공할 수 있으며, 이는 다시, 효과적인 장기 질병 관리를 제공할 수 있다.

[0024] 그러나, 경구 소분자 치료제의 개발은 어려운 문제로 남아 있다. 예를 들어, 어떠한 경구 소분자 IL-17A 억제제도 아직 말기 병기 임상 시험으로 진행되지 않았으며, 2021년 9월 28일 현재, 단지 2가지의 경구 소분자 IL-17A 억제제만이 I상 임상 시험으로 진행되었을 뿐이다(NCT04586920 및 NCT04883333). 추가적으로, 2021년 12월 현재, 이들 임상 시험 중 하나(NCT04586920)는 안전성 검토로 인해 중단된 상태였다. 따라서, 신규 소분자 IL-17A 조절제(예를 들어, 억제제)가 필요하다.

발명의 내용

[0025] 본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 개시한다:



[0026]
[0027] (I)

[0028] (상기 식에서, R¹, R², R³, 및 R⁴는 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0029] 본 출원은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

[0030] 본 출원은 또한 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법을 개시하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 정의

[0032] 다양한 간행물, 논문, 및 특허가 배경기술에 그리고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되어 있거나 기재되어 있으며; 이들 참고문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 행동, 재료, 장치, 물품 등에 대한 논의는 본 발명에 대한 상황을 제공하는 것을 목적으로 한다. 그러한 논의는 이들 대상 중 임의의 것 또는 모든 것이 개시되거나 청구된 임의의 발명에 대하여 종래 기술의 일부를 형성하는 것을 인정하는

것은 아니다.

- [0033] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않으면, 본 명세서에 사용되는 소정의 용어는 본 명세서에 제시된 바와 같은 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 공개된 특허 출원 및 간행물은 마치 본 명세서에 완전히 기재되어 있는 것처럼 참고로 포함된다.
- [0034] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태(부정 관사 및 정관사)는, 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다.
- [0035] 본 출원의 독자를 돕기 위한 시도로, 다양한 단락 또는 섹션에서 설명이 분리되어 있거나 본 출원의 다양한 실시 형태로 설명되고 있다. 이들 분리는 단락 또는 섹션 또는 실시 형태의 요지를 다른 단락 또는 섹션 또는 실시 형태의 요지로부터 분리하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 반대로, 당업자는 발명의 상세한 설명이 넓은 응용을 가지며, 고려될 수 있는 다양한 섹션, 단락, 및 문장의 모든 조합을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 임의의 실시예의 논의는 단지 예시적인 것으로 의도되며, 청구범위를 포함하는 본 개시 내용의 범주가 이들 실시예로 제한됨을 시사하고자 의도되지 않는다.
- [0036] 본 발명의 방법과 관련하여 용어 "투여하는"은, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 사용함으로써, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 증후군, 장애 또는 질병을 치료적으로 또는 예방적으로, 예방, 치료 또는 호전시키기 위한 방법을 의미한다. 그러한 방법은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 요법 과정 동안 상이한 시간에 또는 병용 요법으로서 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0037] 용어 "대상체"는 본 출원의 일 실시 형태에 따른 방법에 의해 치료될 것이거나 치료된 적이 있는 환자를 지칭하며, 이때 환자는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간일 수 있다. 포유동물의 예에는 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그, 비인간 영장류 (NHP), 예컨대 원숭이 또는 유인원, 인간 등, 더 바람직하게는 인간이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.
- [0038] 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상의로 인해 모색되고 있는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서, 치료되는 증후군, 장애 또는 질병의 증상의 예방, 치료 또는 호전을 포함하여, 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제(pharmaceutical agent)의 양을 의미한다.
- [0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "IL-17" 또는 "IL-17A"는 인터류킨 17A를 지칭한다. 그것은 IL17, CTLA8, CTLA-8로도 명명된다. 인터류킨 17A는 전염증성 사이토카인이다. 이 사이토카인은 면역 세포들의 자극에 반응하여 면역 세포들의 군에 의해 생성된다. 인간 IL-17의 예시적인 아미노산 서열이 GenBank 수탁 번호 NP_002181.1로 제시되어 있으며, 이는 핵산 서열, 예컨대 GenBank 수탁 번호 NM_002190.3과 같은 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있다.
- [0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조절제"는 소분자 화합물을 포함하여, IL-17에 결합할 수 있는 임의의 작용제(agent) 또는 분자를 지칭한다.
- [0041] "활성 모이어티(moiety)"는 생리학적 또는 약리학적 작용을 담당하는 분자 또는 이온을 지칭한다. 실시예에 예시되고 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은 활성 모이어티이다.
- [0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 임의의 질병, 질환, 증후군 또는 장애와 관련하여, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 일 실시 형태에서, 질병, 질환, 증후군 또는 장애를 호전시키는(즉, 질병의 발생 또는 이의 적어도 하나의 임상 증상을 둔화 또는 정지 또는 감소시키는) 것을 지칭한다. 다른 실시 형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것들을 포함하는, 질병, 질환, 증후군 또는 장애와 관련되거나 이들의 원인이 되는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 경감 또는 호전시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병, 질환, 증후군 또는 장애를 신체적으로 (예를 들어, 인식이가능한 증상의 안정화), 생리적으로 (예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다를 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치

료"는 질병, 질환, 증후군 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.

[0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "QD"는 매일 1회를 의미한다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "BID"는 매일 2회를 의미한다.

[0046] 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, (C₁-C₁₂)알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, (C₁-C₆)알킬)를 가질 수 있다. 알킬 기의 예에는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(*n*-Pr, *n*-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 아이소프로필(*i*-Pr, *i*-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(*n*-bu, *n*-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-부틸(*s*-bu, *s*-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), *tert*-부틸(*t*-bu, *t*-부틸, -CH(CH₃)₃), 1-펜틸(*n*-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 네오펜틸(CH₂C(CH₃)₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 헵틸(-(CH₂)₆CH₃), 옥틸(-(CH₂)₇CH₃), 2,2,4-트라이메틸헵틸(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH(CH₃)₂), 노닐(-(CH₂)₈CH₃), 데실(-(CH₂)₉CH₃), 운데실(-(CH₂)₁₀CH₃), 및 도데실(-(CH₂)₁₁CH₃)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 임의의 알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0047] 용어 "C_(a-b)"(여기서, *a* 및 *b*는 탄소 원자의 지정된 수를 지칭하는 정수임)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 사이클로알킬 라디칼을 지칭하거나, 또는 알킬이 *a* 내지 *b개의 탄소 원자(중점 포함)를 함유하는 접두사 어근으로 나타나는 라디칼의 알킬 부분을 지칭한다. 예를 들어, C₍₁₋₄₎는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 나타낸다.*

[0048] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자(즉, C₍₃₋₈₎사이클로알킬), 및 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₍₃₋₆₎사이클로알킬)를 갖는 포화 또는 부분 불포화 전-탄소(all carbon) 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 사이클로알킬 고리 시스템은 단일 고리 또는 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 형태의 다수의 고리를 갖는다. 예시적인 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 일부 사이클로알킬 기는 스피로사이클로알킬로서 존재할 수 있으며, 여기서 2개의 사이클로알킬 고리는 단일 탄소 원자를 통해 융합되며; 예를 들어 그리고 제한 없이, 스피로펜틸 기의 예

는  이고; 예를 들어 그리고 제한 없이, 스피로헥실 기의 예에는 , , 및 이 포함

되고; 예를 들어 그리고 제한 없이, 사이클로헵틸 기의 예에는 , , , 및 이 포

함되고; 예를 들어 그리고 제한 없이, 사이클로옥틸 기의 예에는 , , , 및 

 및 이 포함된다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 스피로사이클로알킬 기

는 비치환 또는 치환될 수 있다. 바이사이클릭 사이클로알킬 고리 시스템은 또한 ,  또는

를 포함한다.

[0049] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은, 고리 시스템 내에 탄소 이외에 적어도 하나의 원자를 가지며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 포화 또는 부분 불포화 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로사이클릴 기는, 예를 들어, 단일 고리 또는 (예를 들어, 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭 고리 시스템의 형태의) 다수의 고리로 이루어질 수 있다. 예시적인 헤테로사이클은 옥세타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 및

티오모르폴리닐을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0050] 용어 "헤테로아틸"은, 고리 내에 탄소 이외에 적어도 하나의 원자를 가지며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단일 방향족 고리를 지칭한다. 용어 "헤테로아틸"은 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 예시적인 헤테로아틸 고리 시스템은 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 아이소옥사졸릴, 트리아아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 티아다리아졸릴, 또는 푸릴을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0051] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 브로모(-Br), 클로로(-Cl), 플루오로(-F) 또는 요오도(-I)를 지칭한다.

[0052] 본 명세서에 개시된 화합물이 적어도 하나의 입체중심을 갖는 경우, 이는 그에 따라 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 그러한 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0053] "부분입체 이성질체"는, 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만 이들은 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.

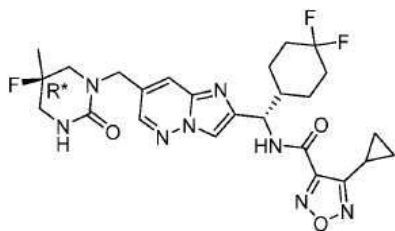
[0054] "거울상 이성질체"는 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체들이다. "라세미" 혼합물은 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물이다. 거울상 이성질체들의 "스칼레미(scalemic)" 혼합물은 1:1 이외의 비의 거울상 이성질체들의 혼합물이다.

[0055] 본 발명에 따른 화합물의 제조 공정에 의해 입체 이성질체의 혼합물이 생성되는 경우, 이들 이성질체는 분취용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기법에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미 형태 또는 스칼레미 혼합물(scalemic mixture)로 제조될 수 있거나, 또는 거울상 이성질체 특이적(enantiospecific) 합성에 의해 또는 분할에 의해 개별 거울상 이성질체가 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 표준 기법, 예를 들어, (-)-다이-*p*-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-다이-*p*-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학 활성 산을 사용한 염 형성과, 이어서 분별 결정화 및 유리 염기의 재생에 의한 부분입체 이성질체 쌍의 형성에 의해 그들의 구성성분 거울상 이성질체로 분할될 수 있다. 화합물은 또한, 부분입체 이성질체 에스테르 또는 아마이드의 생성 후, 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의해 분할될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 키랄 컬럼 바이알 HPLC 또는 SFC를 사용하여 분할될 수 있다. 일부 경우에, ^1H NMR에 의해 관찰가능한 화합물들의 회전이성질체가 존재할 수 있으며, 이때 ^1H NMR은 ^1H NMR 스펙트럼에서 복합 다중선 및 피크 적분으로 이어진다.

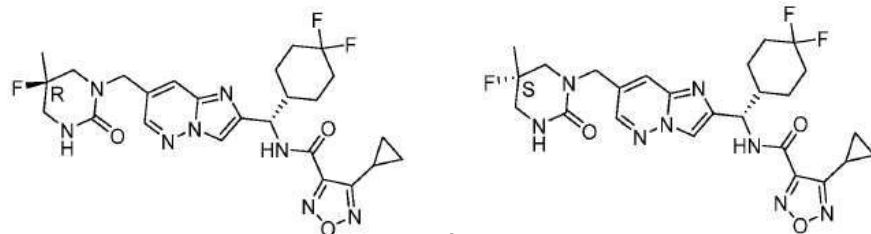
[0056] 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 체계에 따라 특정된다. 절대 배치가 알려진 키랄 중심은 표준 순위 결정 규칙(standard sequence-rule) 절차에 의해 배정된 접두사 *R* 및 *S*로 표시되고, 필요한 경우 적절한 로칸트(locant)가 앞에 붙는다(문헌[*Pure & Appl. Chem.* 45, 1976, 11-30]). 거울상 이성질체들 및 부분입체 이성질체들의 소정 쌍이 실시예에 함께 제시되어 있다. 이들 거울상 이성질체/부분입체 이성질체는 하기 합성 방법에서 지정될 수 있으며, 거울상 이성질체 1 또는 거울상 이성질체 2(또는 대안적으로 부분입체 이성질체 1 또는 부분입체 이성질체 2)로 특성화할 수 있다. 이러한 방식으로의 입체이성질체들의 제시 는 확인된 입체중심(들)에서 순수한 단일 거울상 이성질체들 또는 부분입체 이성질체들로서 화합물들의 별개의 제조 또는 단리를 나타낸다. 그러나, 달리 명시되지 않는 한, 순수한 단일 거울상 이성질체(또는 부분입체 이성질체)가 본 명세서의 실시예에서 상응하는 순수한 단일 거울상 이성질체(또는 부분입체 이성질체)와 함께 제시될 때, 화학 구조/IUPAC 명칭이 제시되는 순서는 실시예 번호가 열거되는 순서에 반드시 상응하는 것은 아니다. 예로서, 화합물의 *R* 및 *S* 거울상 이성질체가 제목 "실시예 X 및 실시예 Y" 하에 나란히 제시되어 있는 경우, 뒤따르는 방법 및 특성화에서 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 IUPAC 명칭 또는 화학 구조가 제시된 순서와 무관하게, 실시예 X는 *R* 거울상 이성질체 또는 *S* 거울상 이성질체 중 어느 하나일 수 있고, 실시예 Y는 반대 거울상 이성질체이다.

[0057] 소정의 예는 (*R**) 또는 (*S**)로서 묘사되거나 표시되는 화학 구조를 함유한다. (*R**) 또는 (*S**)가 화합물의 명칭에서 또는 화합물의 화학적 표현에서 사용되는 경우, 그러한 화합물은 그러한 입체중심에서 순수한 단일 이성질체이지만; 그러한 입체중심의 절대 배치는 확립되어 있지 않음을 전달하고자 한다. 따라서, (*R**)로 지정되는 화합물은 그러한 입체중심에서 (*R*) 또는 (*S*) 중 어느 하나의 절대 배치를 갖는 순수한 단일 이성질체인 화합물을 지칭하고, (*S**)로 지정되는 화합물은 그러한 입체중심에서 (*R*) 또는 (*S*) 중 어느 하나의 절대 배치를 갖는 순수한 단일 이성질체인 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*R**)-5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-

일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드:



[0058] 는 하기 중 어느 하나인 화합물을 지칭한다:



[0059] 또는

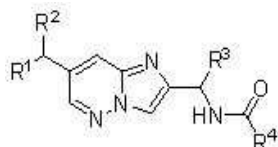
[0060] 유사비대칭 입체 중심은 키랄 중심과 동일한 방식으로 다루지만, 소문자 기호, r 또는 s 로 주어진다(문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 567-583]).

[0061] 본 명세서에 개시된 화합물의 임의의 제조 공정 동안, 임의의 대상 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 통상적인 보호기, 예컨대 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973]; 및 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기재된 것들에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에서 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0062] 더욱이, 본 발명의 범주 내에서, 임의의 원소는, 특히 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 관련하여 언급될 때, 천연 존재비 또는 동위원소적으로 풍부화된 형태로 천연 발생 또는 합성적으로 생성된 상기 원소의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함할 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 그의 범위 내에 ^1H , ^2H (즉, 중수소 또는 D), 및 ^3H (즉, 삼중수소 또는 T)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 ^2H (즉, 중수소) 동위원소를 포함한다. 예로서, $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬로 나타낸 기는 $-\text{CH}_3$ 뿐만 아니라, CD_3 도 포함하고; CH_2CH_3 뿐만 아니라, CD_2CD_3 도 포함하고 등등이다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 이들의 범위 내에 각각 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 및 ^{15}O 및 ^{16}O 및 ^{17}O 및 ^{18}O 를 포함한다. 동위원소는 방사성 또는 비 방사성일 수 있다. 본 발명의 방사성 표지 화합물은 ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br 및 ^{82}Br 를 포함하는 군으로부터 선택되는 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 방사성 동위원소는 ^3H , ^{11}C 및 ^{18}F 의 군으로부터 선택된다.

[0063] 본 발명의 화합물

[0064] 본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 개시한다:

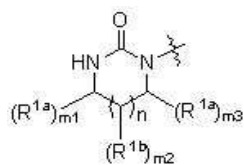


[0065]

[0066] (I)

[0067] (상기 식에서,

[0068] R^1 은



[0069] 이고;

[0070] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리(geminal) R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0071] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0072] n 은 1 또는 2이고;

[0073] m_1 , m_2 , 및 m_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0074] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 및 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬 기는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

[0075] R^{2a} 는 각각의 경우에 독립적으로 불소 또는 $-CN$ 이고;

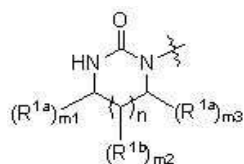
[0076] R^3 은 $-C_{(1-10)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_{1-2}$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0077] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0078] R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환됨).

[0079] 일부 실시 형태에서,

[0080] R^1 은



[0081] 이고;

[0082] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0083] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불

소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0084] n 은 1 또는 2이고;

[0085] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0086] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 및 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬 기는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

[0087] R^{2a} 는 각각의 경우에 독립적으로 불소 또는 $-CN$ 이고;

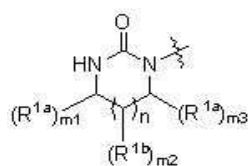
[0088] R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_{1-2}$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0089] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0090] R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0091] 일부 실시 형태에서,

[0092] R^1 은



[0093] 이고;

[0094] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0095] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0096] n 은 1 또는 2이고;

[0097] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0098] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 및 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬 기는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

[0099] R^{2a} 는 각각의 경우에 독립적으로 불소이고;

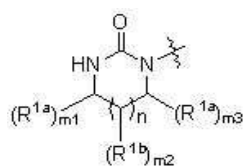
[0100] R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0101] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0102] R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0103] 일부 실시 형태에서,

[0104] R^1 은



[0105] 이고;

[0106] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m1이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0107] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0108] n은 1 또는 2이고;

[0109] m1, m2, 및 m3은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0110] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬 및 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되고;

[0111] R^{2a} 는 각각의 경우에 독립적으로 불소 또는 $-CN$ 이고;

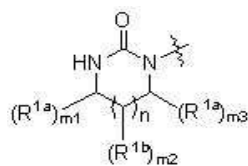
[0112] R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0113] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0114] R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0115] 일부 실시 형태에서,

[0116] R^1 은



[0117] 이고;

[0118] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0119] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0120] n 은 1 또는 2이고;

[0121] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0122] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

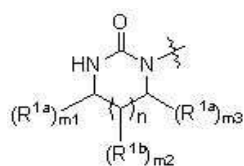
[0123] R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0124] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0125] R^{4a} 는 할로, $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0126] 일부 실시 형태에서,

[0127] R^1 은



[0128] 이고;

[0129] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 $m1$ 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

[0130] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0131] n 은 1 또는 2이고;

[0132] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0133] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릭이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 -CN 기로 치환되고;

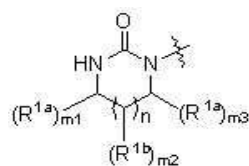
[0134] R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CH_3 , $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}\text{사이클로알킬})_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0135] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0136] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0137] 일부 실시 형태에서,

[0138] R^1 은



[0139] 이고;

[0140] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0141] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0142] n은 1 또는 2이고;

[0143] m1, m2, 및 m3은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0144] R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

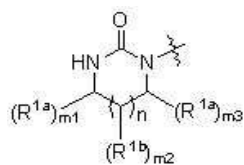
[0145] R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고;

[0146] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0147] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0148] 일부 실시 형태에서,

[0149] R^1 은



[0150] 이고;

[0151] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

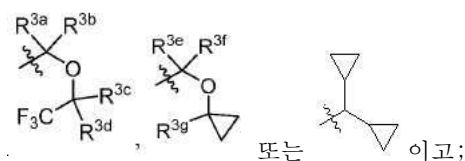
[0152] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0153] n 은 1 또는 2이고;

[0154] m_1 , m_2 , 및 m_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0155] R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환되고;

[0156] R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬,



[0157] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0158] R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

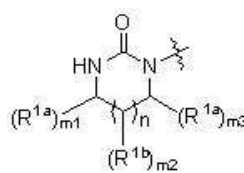
[0159] R^{3g} 는 H 또는 $-CF_3$ 이고;

[0160] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0161] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0162] 일부 실시 형태에서,

[0163] R^1 은



[0164] 이고;

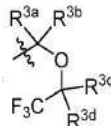
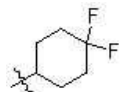
[0165] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0166] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0167] n 은 1 또는 2이고;

[0168] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0169] R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- O - $C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- O - $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

[0170] R^3 은 1개의 $-CF_3$,  또는  로 치환된 $-C_{(1-5)}$ 알킬이고;

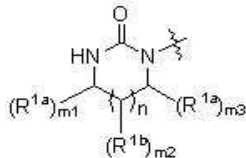
[0171] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0172] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0173] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O$ - $C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- O - $C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O$ - $C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- O - $C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0174] 일부 실시 형태에서,

[0175] R^1 은

[0176]  이고;

[0177] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

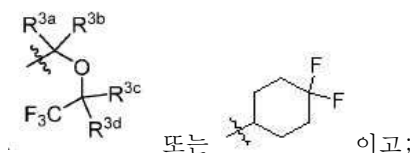
[0178] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0179] n 은 1 또는 2이고;

[0180] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0181] R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- O - $C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- O - $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;

[0182] R^3 은



[0183] 이고;

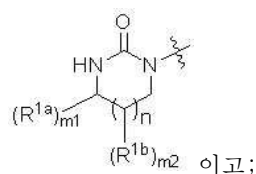
[0184] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0185] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아틸이고;

[0186] R^{4a} 는 $-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-\text{C}_{(0-2)}$ 알킬- $\text{C}_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-\text{C}_{(0-2)}$ 알킬- $\text{C}_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-\text{CH}_3$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, 및 $-\text{CF}_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0187] 일부 실시 형태에서,

[0188] R^1 은



[0189] 이고;

[0190] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{C}_{(3-4)}$ 사이클로알킬이거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

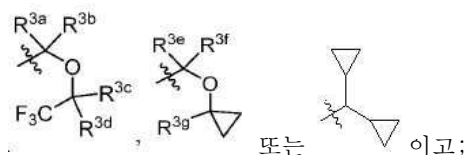
[0191] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ 이거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0192] n 은 1 또는 2이고;

[0193] m_1 및 m_2 는 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0194] R^2 는 H, $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬, $-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬, $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬- $\text{O}-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 $-\text{C}_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-\text{C}_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-\text{CN}$ 기로 치환되고;

[0195] R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-\text{C}_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-\text{C}_{(5-6)}$ 사이클로알킬,



[0196] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0197] R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

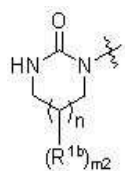
[0198] R^{3g} 는 H 또는 $-\text{CF}_3$ 이고;

[0199] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아틸이고;

[0200] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0201] 일부 실시 형태에서,

[0202] R^1 은



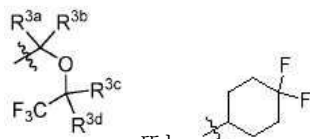
[0203] 이고;

[0204] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0205] n 은 1 또는 2이고;

[0206] m_2 는 0, 1, 또는 2이고;

[0207] R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고;



[0208] R^3 은 1개의 $-CF_3$, 또는 로 치환된 $-C_{(1-5)}$ 알킬이고;

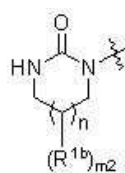
[0209] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0210] R^4 는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아틸이고;

[0211] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0212] 일부 실시 형태에서,

[0213] R^1 은



[0214] 이고;

[0215] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는

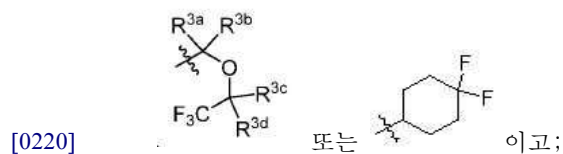
이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 C₍₃₋₅₎사이클로알킬을 형성하고, 여기서 C₍₃₋₅₎사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0216] n은 1 또는 2이고;

[0217] m₂는 0, 1, 또는 2이고;

[0218] R²는 H, -C₍₃₋₅₎사이클로알킬, -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₁₋₃₎알킬, 또는 -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₃₋₅₎사이클로알킬이고;

[0219] R³은



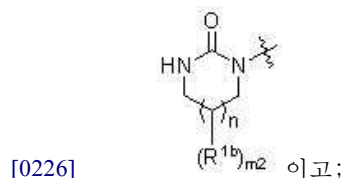
[0221] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, 및 R^{3d}는 각각 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

[0222] R⁴는, 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴이고;

[0223] R^{4a}는 -C₍₁₋₄₎알킬, -O-C₍₁₋₄₎알킬, -C₍₁₋₄₎알킬-O-C₍₁₋₄₎알킬, 또는 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₄₎사이클로알킬이고, 여기서 -C₍₁₋₄₎알킬, -O-C₍₁₋₄₎알킬, -C₍₁₋₄₎알킬-O-C₍₁₋₄₎알킬, 및 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₄₎사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, -CH₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂F, -CHF₂, 및 -CF₃로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0224] 일부 실시 형태에서,

[0225] R¹은



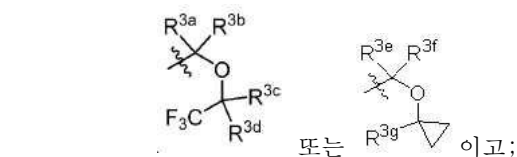
[0227] R^{1b}는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로이거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 C₍₃₎사이클로알킬을 형성하고, 여기서 C₍₃₎사이클로알킬은 비치환되거나 1개 또는 2개의 불소 원자로 치환되고;

[0228] n은 1 또는 2이고;

[0229] m₂는 0, 1, 또는 2이고;

[0230] R²는 H, -C₍₃₋₅₎사이클로알킬, -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₁₋₃₎알킬, 또는 -C₍₁₋₃₎알킬-O-C₍₃₋₅₎사이클로알킬이고;

[0231] R³은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 -C₍₅₋₆₎알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 -C₍₅₋₆₎사이클로알킬,



[0232] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, 및 R^{3d}는 각각 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

[0233] R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

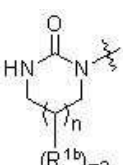
[0234] R^{3g} 는 H 또는 $-CF_3$ 이고;

[0235] R^4 는  또는  이고;

[0236] R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0237] 일부 실시 형태에서,

[0238] R^1 은

[0239]  이고;

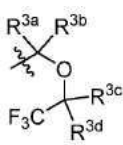
[0240] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로이거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개 또는 2개의 불소 원자로 치환되고;

[0241] n은 1 또는 2이고;

[0242] m2는 0, 1, 또는 2이고;

[0243] R^2 는 H, 사이클로프로필, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2-O$ -사이클로프로필이고;

[0244] R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는

[0245]  이고;

[0245] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0246] R^4 는  또는  이고;

[0247] R^{4a} 는 메틸, 에틸, 아이소프로필, $-CD_2CD_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-CH_2OCHF_2$, 사이클로프로필, 또는 $-CH_2$ -사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0248] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m1이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이

부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0249] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로, 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-3)}$ 알킬이거나, 또는 m1이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0250] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이거나, 또는 m1이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0251] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 또는 $-CF_3$ 이거나, 또는 m1이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0252] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0253] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0254] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0255] 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로, 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-3)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, m1이 2이고, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0256] 일부 실시 형태에서, R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0257] 일부 실시 형태에서, R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0258] 일부 실시 형태에서, R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 n이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0259] 일부 실시 형태에서, R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개 또는 2개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0260] 일부 실시 형태에서, R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로이거나, 또는 n 이 2일 때, 2개의 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개 또는 2개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

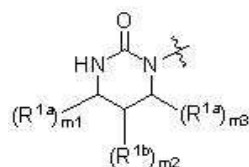
[0261] 일부 실시 형태에서, n 은 1인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, n 은 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0262] 일부 실시 형태에서, m_1 은 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, m_1 은 0인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, m_2 는 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, m_3 은 0인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0263] 일부 실시 형태에서, m_1 은 0, 1, 또는 2이고; m_2 는 0, 1, 또는 2이고; m_3 은 0인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, m_1 은 0이고; m_2 는 0, 1, 또는 2이고; m_3 은 0인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0264] 일부 실시 형태에서,

[0265] R^1 은



[0266] 이고;

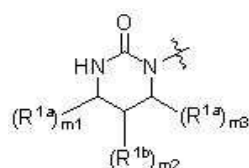
[0267] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 m_1 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고;

[0268] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0269] m_1 , m_2 , 및 m_3 은 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0270] 일부 실시 형태에서,

[0271] R^1 은



[0272] 이고;

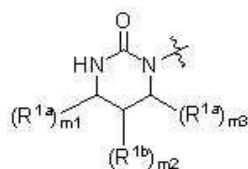
[0273] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 또는 $-CF_3$ 이거나, 또는 $m1$ 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

[0274] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이고;

[0275] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0276] 일부 실시 형태에서,

[0277] R^1 은



[0278] 이고;

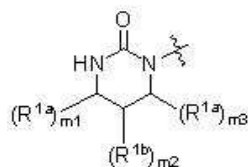
[0279] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0280] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0281] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0282] 일부 실시 형태에서,

[0283] R^1 은



[0284] 이고;

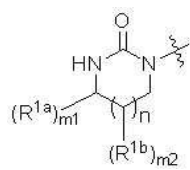
[0285] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고;

[0286] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 또는 $-CF_3$ 이고;

[0287] $m1$, $m2$, 및 $m3$ 은 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0288] 일부 실시 형태에서,

[0289] R^1 은



[0290] 이고;

[0291] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 $m1$ 이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소

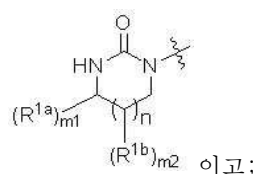
원자와 함께, 스피로 C₍₃₋₅₎사이클로알킬을 형성하고;

[0292] R^{1b}는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 -C₍₁₋₃₎알킬이고, 여기서 -C₍₁₋₃₎알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0293] m1 및 m2는 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0294] 일부 실시 형태에서,

[0295] R¹은



[0296] 이고;

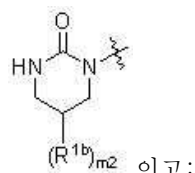
[0297] R^{1a}는 각각의 경우에 독립적으로 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이거나, 또는 m1이 2일 때, 2개의 같은 자리 R^{1a}기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 스피로 사이클로프로필을 형성하고;

[0298] R^{1b}는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃이고;

[0299] m1 및 m3은 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0300] 일부 실시 형태에서,

[0301] R¹은



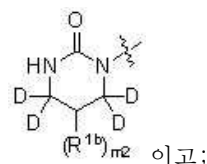
[0302] 이고;

[0303] R^{1b}는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃이고;

[0304] m2는 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0305] 일부 실시 형태에서,

[0306] R¹은



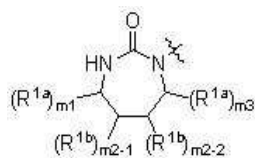
[0307] 이고;

[0308] R^{1b}는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃이고;

[0309] m2는 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0310] 일부 실시 형태에서,

[0311] R¹은



[0312] 이고;

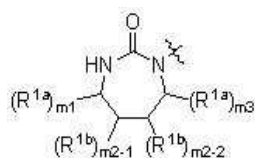
[0313] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0314] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 2개의 이웃자리(vicinal) R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0315] $m1$, $m2-1$, $m2-2$, 및 $m3$ 는 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0316] 일부 실시 형태에서,

[0317] R^1 은



[0318] 이고;

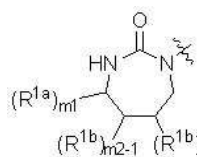
[0319] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고;

[0320] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 2개의 이웃자리 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0321] $m1$, $m2-1$, $m2-2$, 및 $m3$ 는 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0322] 일부 실시 형태에서,

[0323] R^1 은



[0324] 이고;

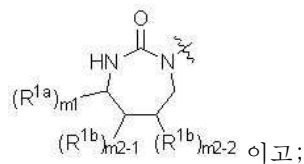
[0325] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-C_{(1-3)}$ 알킬 또는 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0326] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 할로 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되거나, 또는 2개의 이웃자리 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-7)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0327] $m1$, $m2-1$, 및 $m2-2$ 는 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0328] 일부 실시 형태에서,

[0329] R^1 은



[0330] $(R^{1b})_{m2-1}$ $(R^{1b})_{m2-2}$ 이고;

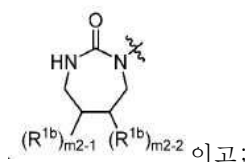
[0331] R^{1a} 는 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 $-C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고;

[0332] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 2개의 이웃자리 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

[0333] $m1$, $m2-1$, 및 $m2-2$ 는 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0334] 일부 실시 형태에서,

[0335] R^1 은

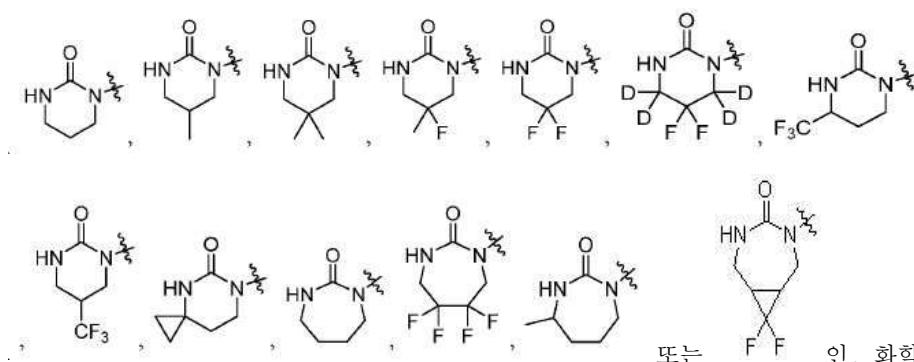


[0336] $(R^{1b})_{m2-1}$ $(R^{1b})_{m2-2}$ 이고;

[0337] R^{1b} 는 각각의 경우에 독립적으로 플루오로, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 이거나, 또는 2개의 이웃자리 R^{1b} 기는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 융합된 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬을 형성하고, 여기서 $C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 5개의 불소 원자로 치환되고;

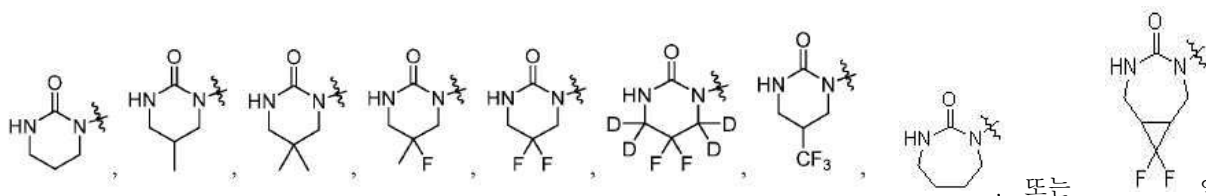
[0338] $m2-1$ 및 $m2-2$ 는 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0339] 일부 실시 형태에서, R^1 은



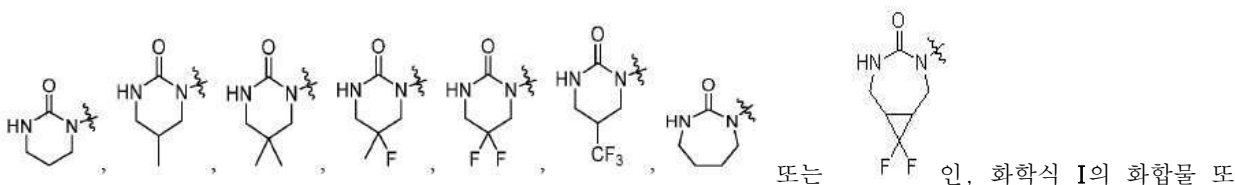
[0340] 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0341] 일부 실시 형태에서, R^1 은



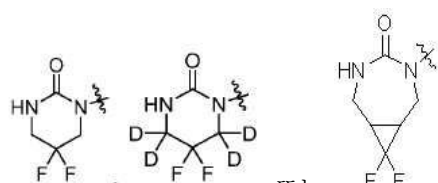
화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

일부 실시 형태에서, R^1 은



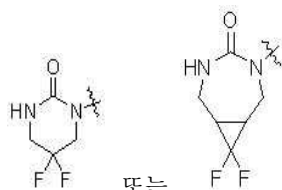
는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

일부 실시 형태에서, R^1 은

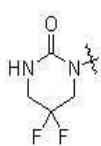


또는 $\text{F}^{\text{A}}\text{F}^{\text{B}}$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

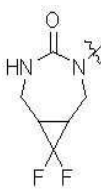
일부 실시 형태에서, R^1 은



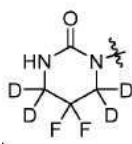
$\text{F} \diagup \text{F}$ 또는 $\text{F} \diagdown \text{F}$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.



일부 실시 형태에서, R¹은 $\text{F}^{\wedge}\text{F}$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.



일부 실시 형태에서, R¹은 $\text{F}^{\text{N}}\text{F}$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.



일부 실시 형태에서, R¹은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0352] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 및 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬 기는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0353] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬 및 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 R^{2a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

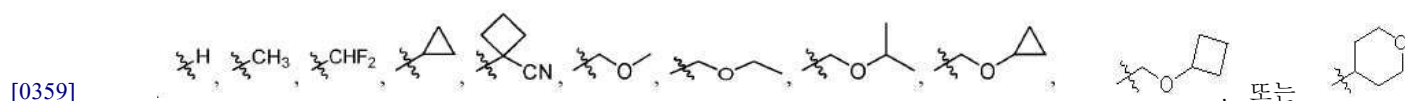
[0354] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0355] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, $-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 $-C_{(1-3)}$ 알킬은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되고, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0356] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0357] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-3)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는, 비치환되거나 1개의 $-CN$ 기로 치환된 $-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(1-3)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 4원 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0358] 일부 실시 형태에서, R^2 는



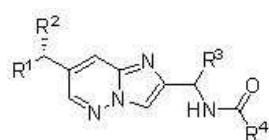
인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0360] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, 사이클로프로필, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2O-$ 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0361] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H, 사이클로프로필, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CH_2O-$ 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0362] 일부 실시 형태에서, R^2 는 H인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CH_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CHF_2$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 H 또는 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 시아노사이클로부틸인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CH_2OCH_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CH_2OCH_2CH_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CH_2OCH(CH_3)_2$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CH_2O$ -사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 $-CH_2O$ -사이클로부틸인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^2 는 테트라하이드로피라닐인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0363] 일부 실시 형태에서, 화학식 Ia의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0364]
[0365] (Ia).

[0366] 일부 실시 형태에서, R^{2a} 는 불소인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^{2a} 는 $-CN$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0367] 일부 실시 형태에서, R^3 는 $-C_{(1-10)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0368] 일부 실시 형태에서, R^3 는 $-C_{(1-8)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0369] 일부 실시 형태에서, R^3 는 $-C_{(1-7)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0370] 일부 실시 형태에서, R^3 는 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬, $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1

내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0371] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(5-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CH_3 , $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0372] 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 , $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CF_3 , 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0373] 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-7)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 , $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CF_3 , 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬, 또는 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0374] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0375] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0376] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-3)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬, 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0377] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0378] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 , 또는 사이클로헥실이고, 여기서 $-C_{(1-6)}$ 알킬은 1 내지 3개의 불소 원자로 치환되고, 사이클로헥실은 2개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0379] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-5)}$ 알킬, $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 , 또는 사이클로헥실이고, 여기서 $-C_{(1-5)}$ 알킬은 1개의 $-CF_3$ 로 치환되고, 사이클로헥실은 2개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0380] 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 또는 사이클로헥실이고, 여기서 사이클로헥실은 2개의 불소 원자로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0381] 일부 실시 형태에서, R^3 은, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-6)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

일부 실시 형태에서, R^3 은 1개의 $-CF_3$ 로 치환된 $-C_{(1-5)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 1개의 $-CF_3$ 로 치환된 $-C_{(5)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

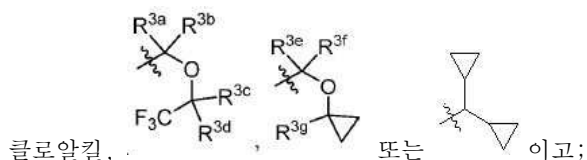
[0382] 일부 실시 형태에서, R^3 은, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-6)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(1-5)}$ 알킬- CF_3 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0383] 일부 실시 형태에서, R^3 은, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- $C_{(1-3)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-C_{(1-6)}$ 알킬- $O-C_{(3-5)}$ 사이클로알킬- CF_3 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0384] 일부 실시 형태에서, R^3 은, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(3-8)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이클로알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개의 불소 원자로 치환된 사이클로헥실인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0385] 일부 실시 형태에서, R^3 은, 비치환되거나 1 내지 6개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(1-3)}$ 알킬- $(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_{1-2}$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 $-CH(C_{(3-5)}$ 사이클로알킬) $_2$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0386] 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이

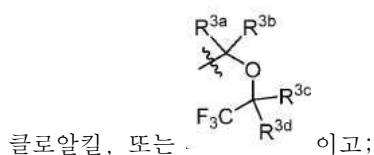


[0387] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

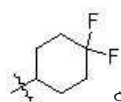
[0388] R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0389] R^{3g} 는 H 또는 $-CF_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

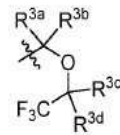
[0390] 일부 실시 형태에서, R^3 은 2개 또는 3개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 알킬, 2개의 불소 원자로 치환된 $-C_{(5-6)}$ 사이



[0391] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다

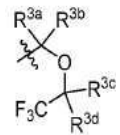
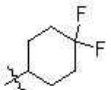
[0392] 일부 실시 형태에서, R^3 은 1개의 $-\text{CF}_3$ 로 치환된 $-\text{C}_{(1-5)}$ 알킬, 또는  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0393] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다

[0394] 일부 실시 형태에서, R^3 은 1개의 $-\text{CF}_3$ 로 치환된 $-\text{C}_{(1-5)}$ 알킬, 또는  이고;

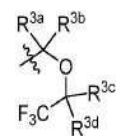
[0395] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다

[0396] 일부 실시 형태에서, R^3 은

[0397]  또는  이고;

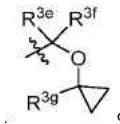
[0398] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다

[0399] 일부 실시 형태에서, R^3 은

[0400]  ; 및

[0401] R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다

[0402] 일부 실시 형태에서, R^3 은

[0403]  이고;

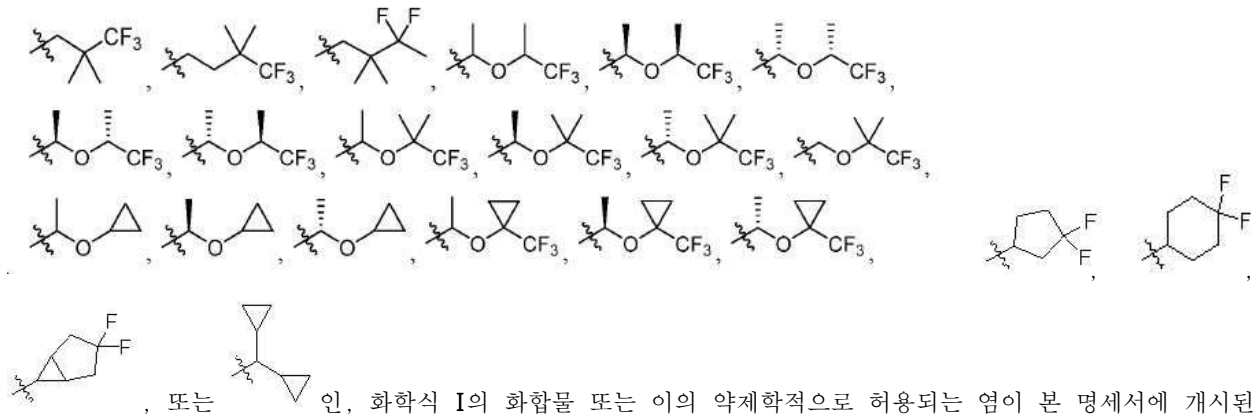
[0404] R^{3e} 및 R^{3f} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0405] R^{3g} 는 H 또는 $-\text{CF}_3$ 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0406] 일부 실시 형태에서, R^3 은 1개의 $-\text{CF}_3$ 로 치환된 $-\text{C}_{(1-5)}$ 알킬인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

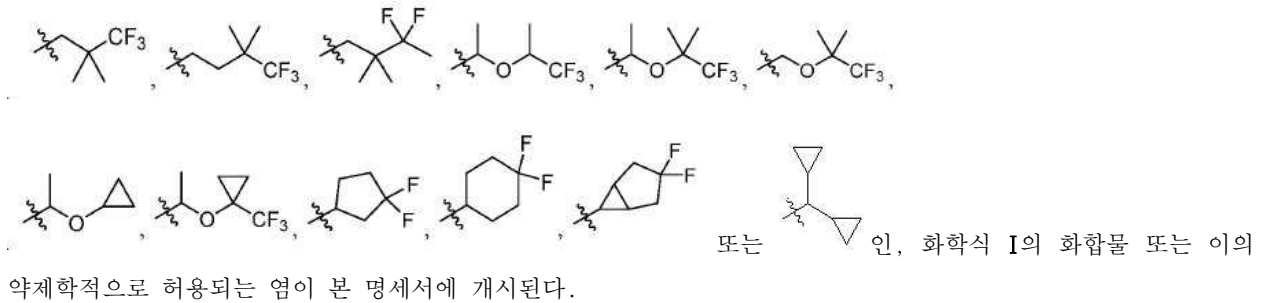
[0407] 일부 실시 형태에서, R^3 은

[0408]



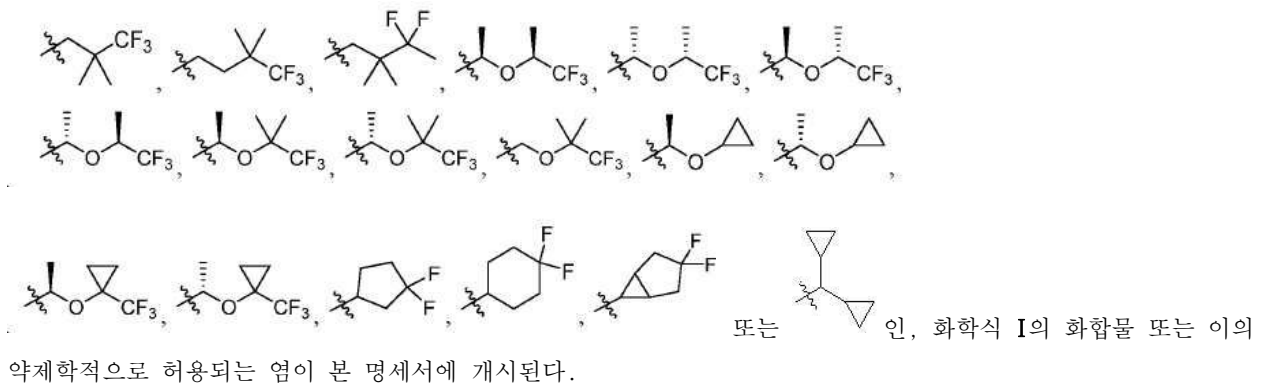
[0409] 일부 실시 형태에서, R^3 은

[0410]



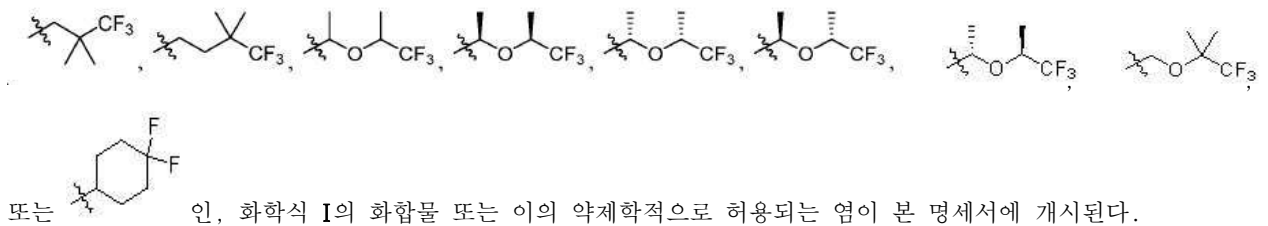
[0411] 일부 실시 형태에서, R^3 은

[0412]



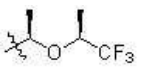
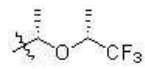
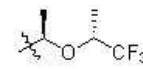
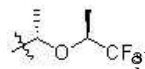
[0413] 일부 실시 형태에서, R^3 은

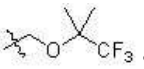
[0414]

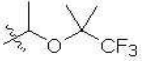
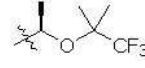
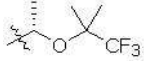


[0415] 일부 실시 형태에서, R^3 은

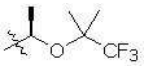
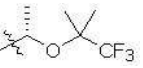
에 개시된다.

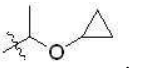
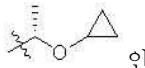
[0430] 일부 실시 형태에서, R^3 은 , , , 또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

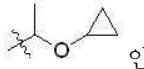
[0431] 일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

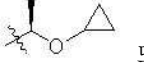
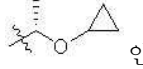
[0432] 일부 실시 형태에서, R^3 은 , , 또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

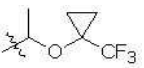
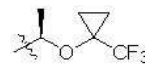
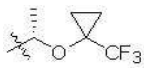
[0433] 일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

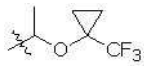
[0434] 일부 실시 형태에서, R^3 은  또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

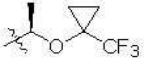
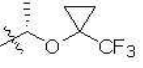
[0435] 일부 실시 형태에서, R^3 은 , , 또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

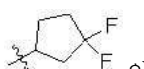
[0436] 일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

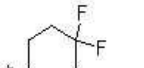
[0437] 일부 실시 형태에서, R^3 은  또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0438] 일부 실시 형태에서, R^3 은 , , 또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0439] 일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

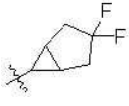
[0440] 일부 실시 형태에서, R^3 은  또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0441] 일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

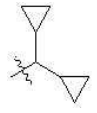
[0442] 일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

개시된다.

[0443]

일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

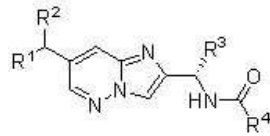
[0444]

일부 실시 형태에서, R^3 은 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0445]

일부 실시 형태에서, 화학식 Ib의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

[0446]



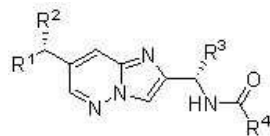
[0447]

(Ib).

[0448]

일부 실시 형태에서, 화학식 Ib-1의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

[0449]



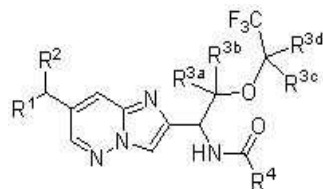
[0450]

(Ib-1).

[0451]

일부 실시 형태에서, 화학식 Ic의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

[0452]



[0453]

(Ic)

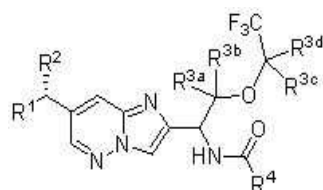
[0454]

(상기 식에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 임).

[0455]

일부 실시 형태에서, 화학식 Ic-1의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

[0456]

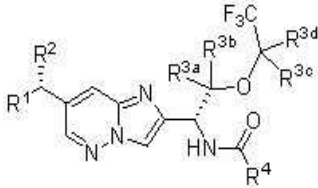


[0457]

(Ic-1)

[0458] (상기 식에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 임).

[0459] 일부 실시 형태에서, 화학식 Ic-2의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

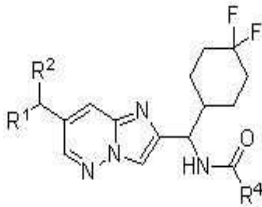


[0460]

[0461] (Ic-2)

[0462] (상기 식에서, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , 및 R^{3d} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 임).

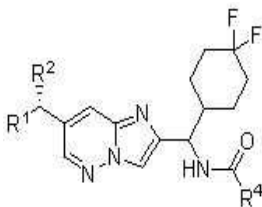
[0463] 일부 실시 형태에서, 화학식 Id의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0464]

[0465] (Id).

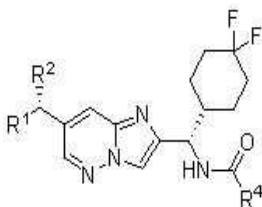
[0466] 일부 실시 형태에서, 화학식 Id-1의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0467]

[0468] (Id-1).

[0469] 일부 실시 형태에서, 화학식 Id-2의 화합물인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0470]

[0471] (Id-2).

[0472] 일부 실시 형태에서, R^{4a} 는 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환된 5원 헤테로아릴인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

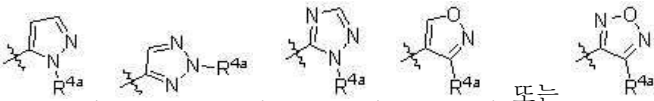
[0473] 일부 실시 형태에서, R^4 는 O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 5원 헤테로아릴은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학

적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

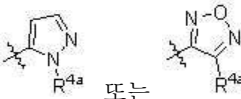
[0474] 일부 실시 형태에서, R^4 는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 또는 옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^4 는 피라졸릴, 트라이아졸릴, 아이소옥사졸릴, 또는 옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^4 는 피라졸릴 또는 옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

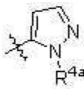
[0475] 일부 실시 형태에서, R^4 는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 또는 1,3,4-옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^4 는 피라졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴, 아이소옥사졸릴, 또는 1,2,5-옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^4 는 피라졸릴 또는 1,2,5-옥사다리아졸릴이고, 이들 각각은 비치환되거나 1개 또는 2개의 R^{4a} 기로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0476] 일부 실시 형태에서, R^4 는

[0477]  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0478] 일부 실시 형태에서, R^4 는

[0479]  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0480] 일부 실시 형태에서, R^4 는  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0481] 일부 실시 형태에서, R^4 는  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0482] 일부 실시 형태에서, R^{4a} 는 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬이고, 여기서 $-C_{(1-4)}$ 알킬, $-O-C_{(1-4)}$ 알킬, $-C_{(1-4)}$ 알킬- $O-C_{(1-4)}$ 알킬, 및 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0483] 일부 실시 형태에서, R^{4a} 는 $-C_{(1-6)}$ 알킬, $-O-C_{(1-6)}$ 알킬, 또는 $-C_{(0-2)}$ 알킬- $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나, 불소, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로

치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에
서, R^{4a}는 -C₍₁₋₄₎알킬, -O-C₍₁₋₄₎알킬, 또는 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₄₎사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나, 불소,
-CH₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂F, -CHF₂, 및 -CF₃로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학
식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0484] 일부 실시 형태에서, R^{4a}는 -C₍₁₋₆₎알킬 또는 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₆₎사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나, 불소, -CH₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂F, -CHF₂, 및 -CF₃로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, R^{4a}는 -C₍₁₋₄₎알킬 또는 -C₍₀₋₂₎알킬-C₍₃₋₄₎사이클로알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나, 불소, -CH₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂F, -CHF₂, 및 -CF₃로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환체로 치환되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

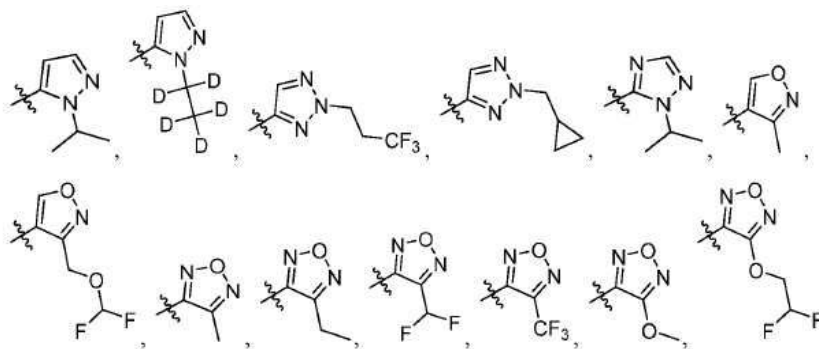
[0485] 일부 실시 형태에서, R^{4a}는 메틸, 에틸, 아이소프로필, -CD₂CD₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CHF₂, -CH₂OCHF₂, 사이클로프로필, 또는 -CH₂-사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0486] 일부 실시 형태에서, R^{4a}는 메틸, 아이소프로필, -CD₂CD₃, -CH₂CH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -CH₂OCHF₂, 사이클로프로필, 또는 -CH₂-사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0487] 일부 실시 형태에서, R^{4a}는 메틸, 에틸, 아이소프로필, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, 또는 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

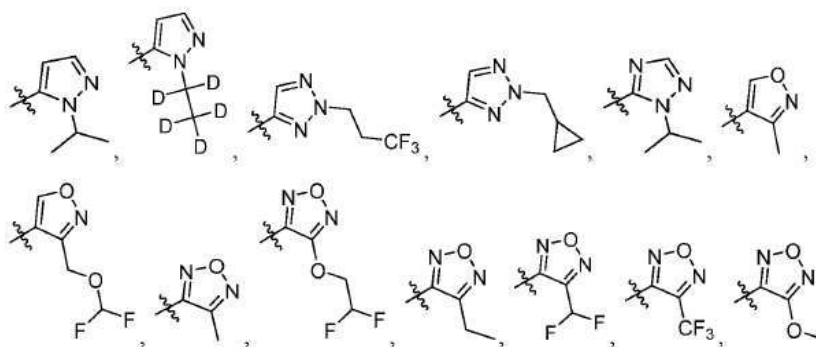
[0488] 일부 실시 형태에서, R^{4a}는 메틸, 아이소프로필, 또는 사이클로프로필인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적
으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0489] 일부 실시 형태에서, R^4 는



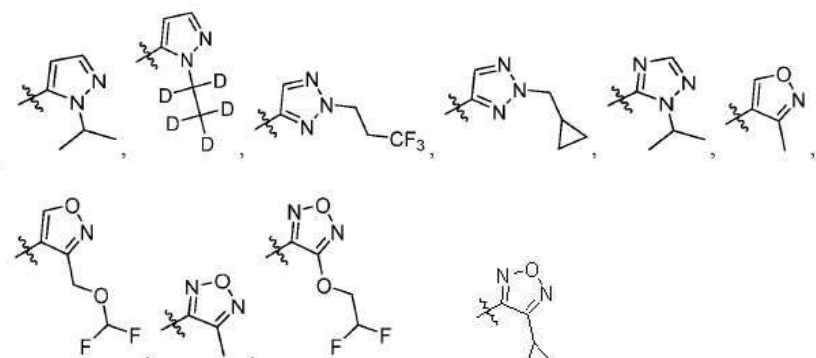
[0490] 또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0491] 일부 실시 형태에서, R^4 는



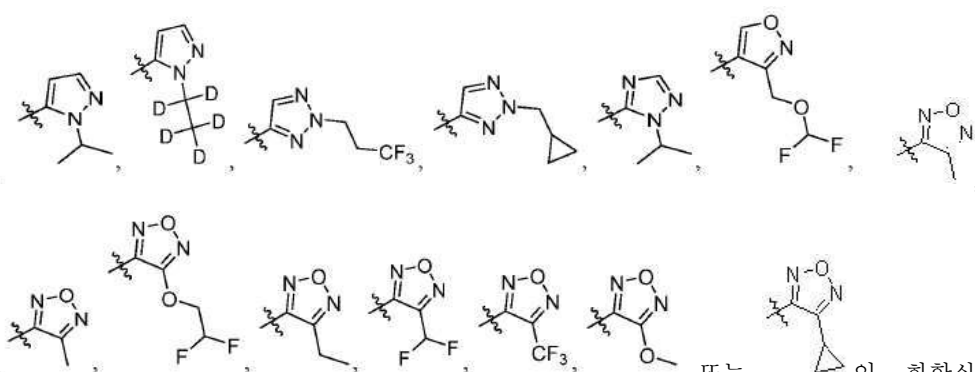
또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

일부 실시 형태에서, R^4 는



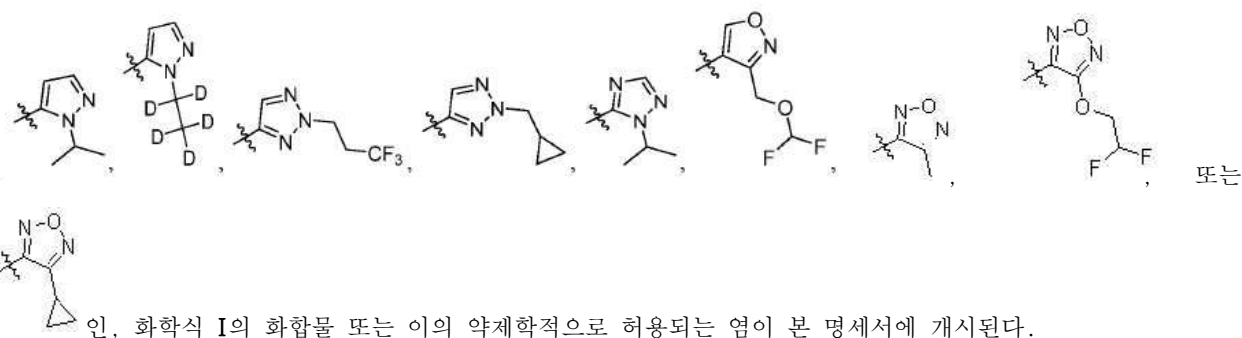
또는  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염
이 본 명세서에 개시된다.

일부 실시 형태에서, R^4 는



또는  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

일부 실시 형태에서, R^4 는



[0499] 일부 실시 형태에서, R^4 는 , , , 또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0500] 일부 실시 형태에서, R^4 는 ,  또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0501] 일부 실시 형태에서, R^4 는  또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0502] 일부 실시 형태에서, R^4 는  또는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0503] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

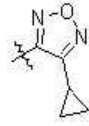
[0504] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

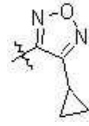
[0505] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0506] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0507] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0508] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

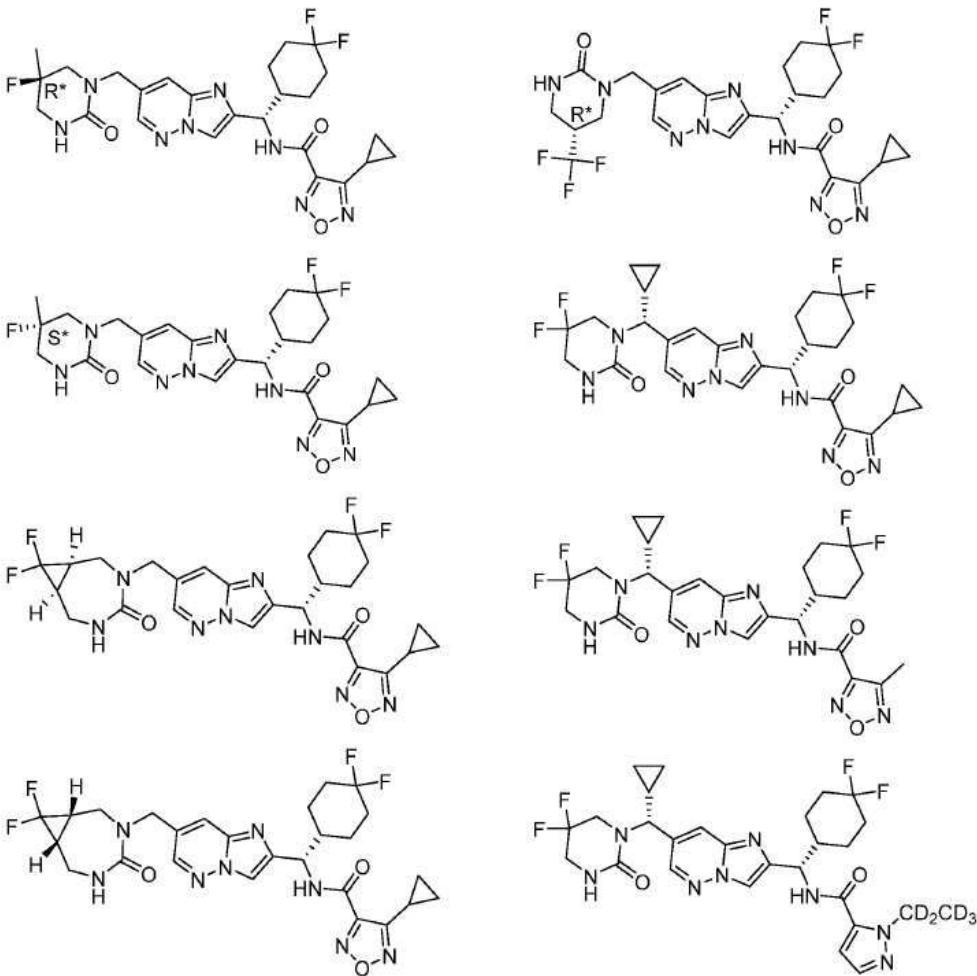


[0509] 일부 실시 형태에서, R^4 는 인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

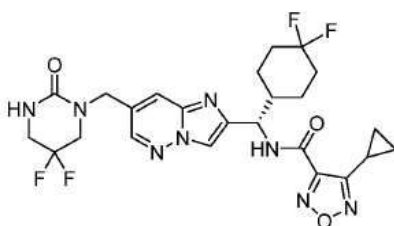
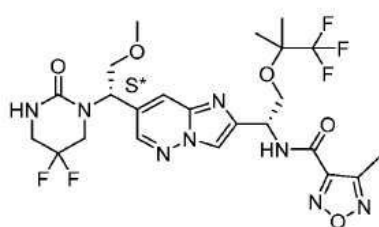
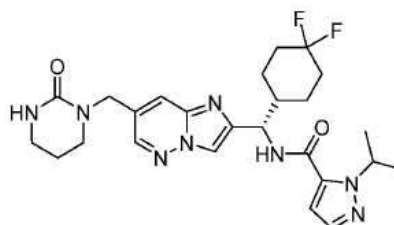
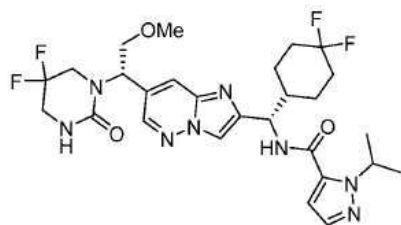
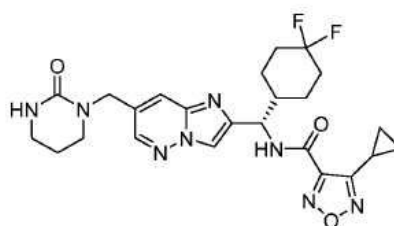
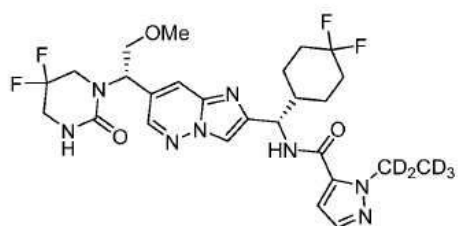
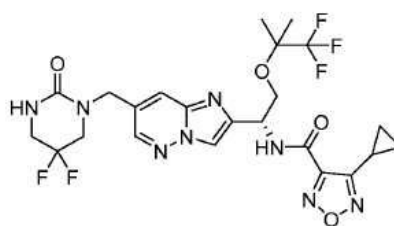
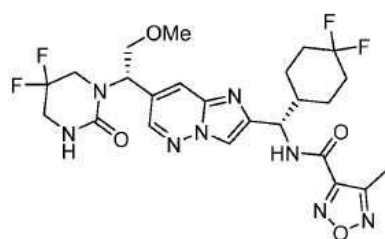
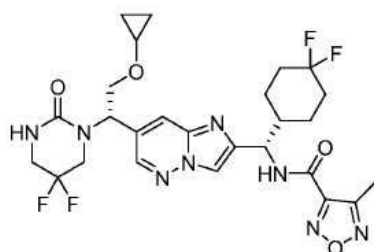
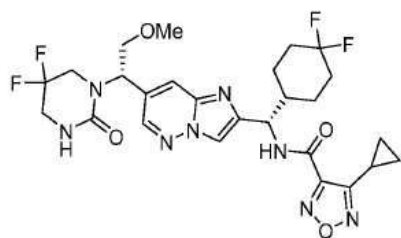
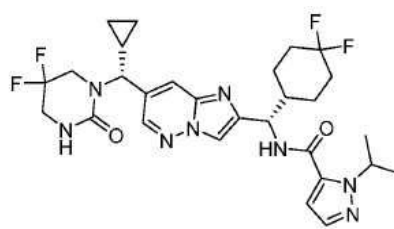
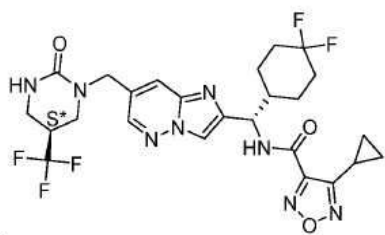
[0510] 일부 실시 형태에서, 1 내지 30개의 중수소 원자를 포함하는 중수소화 동위원소인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 1 내지 15개의 중수소 원자를 포함하는 중수소화 동위원소인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 1 내지 7개의 중수소 원자를 포함하는 중수소화 동위원소인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0511] 일부 실시 형태에서, 표 1A, 표 1B, 표 1C, 표 1D, 표 1E, 및 표 1F에 제시된 바와 같은 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

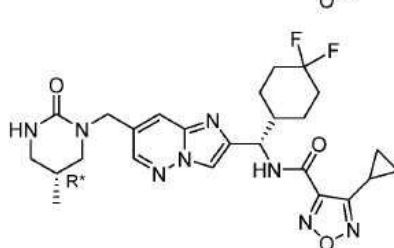
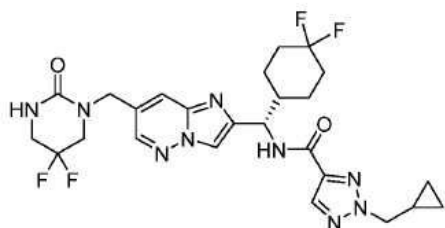
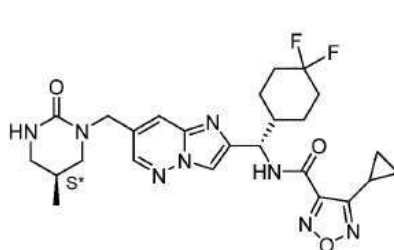
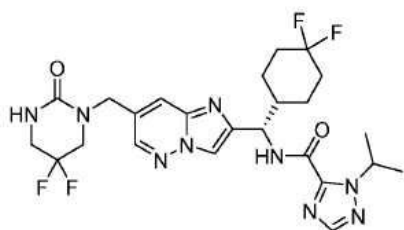
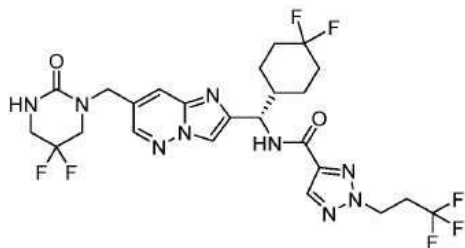
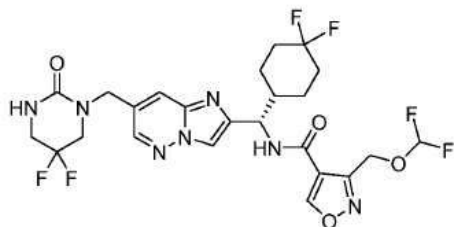
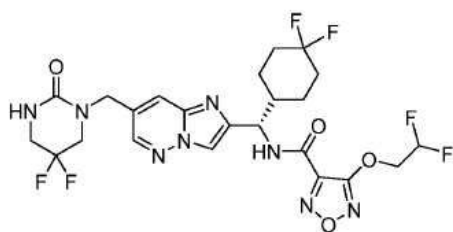
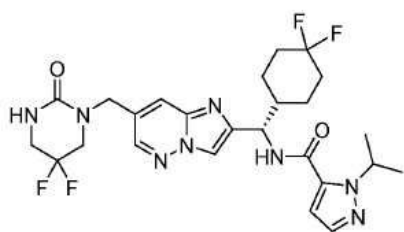
[표 1A]



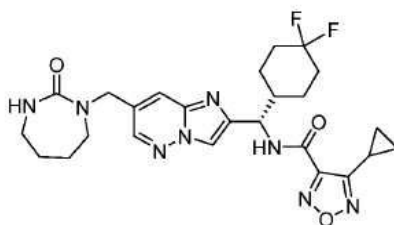
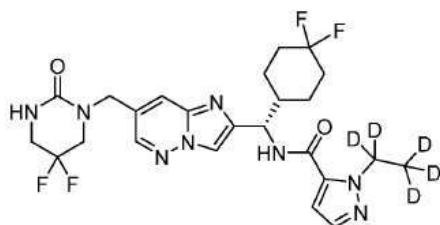
[0513]



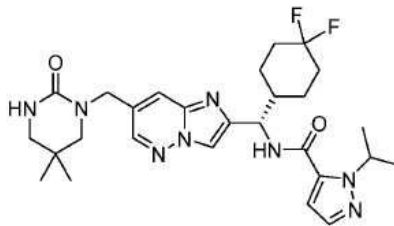
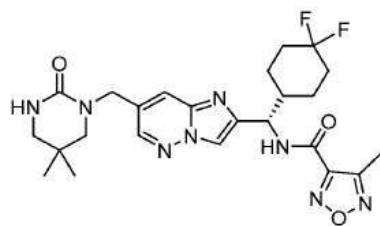
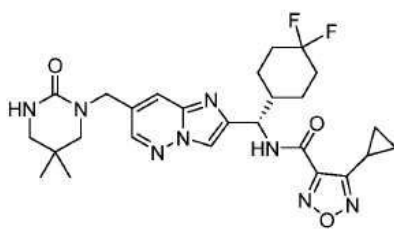
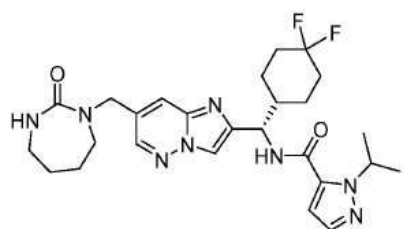
[0517] [표 1B]



[0518]

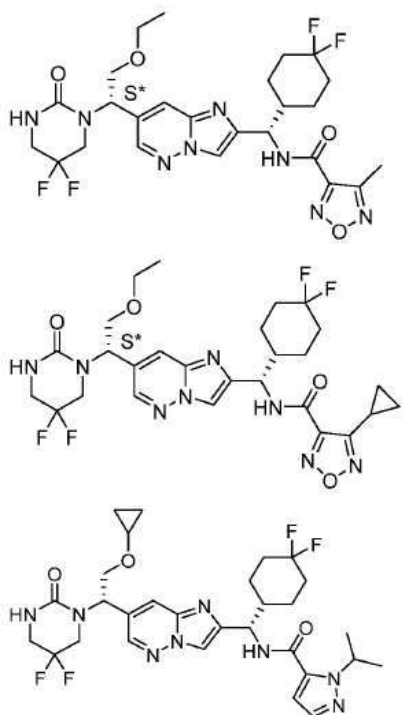


[0519]

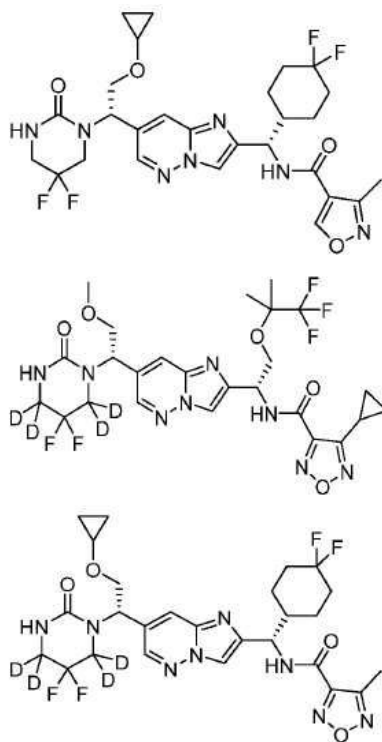


[0520]

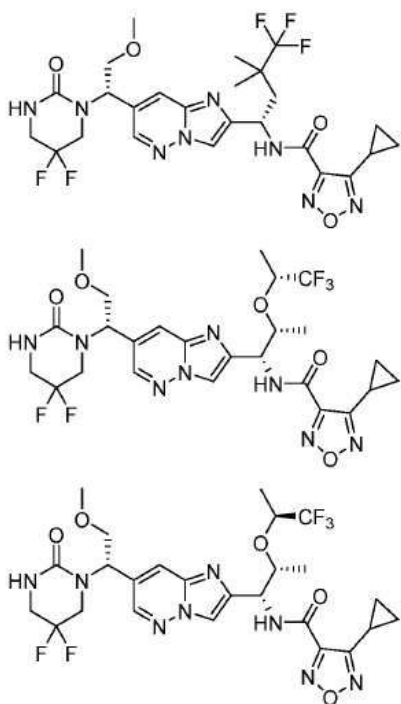
[0521] [표 1C]



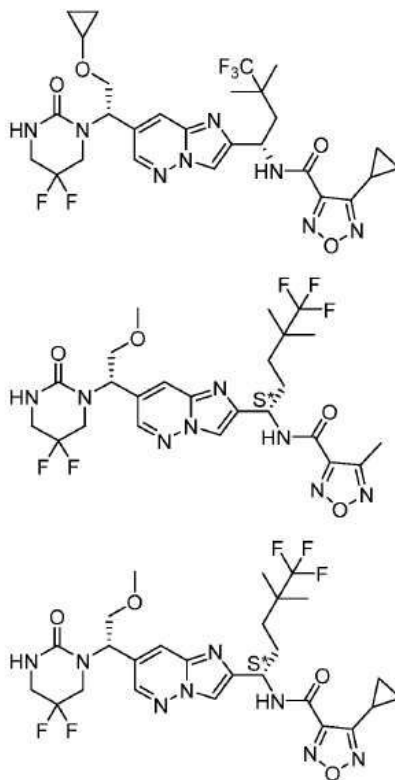
10



[0522]

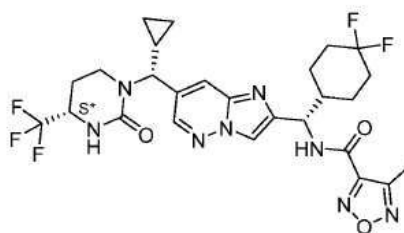
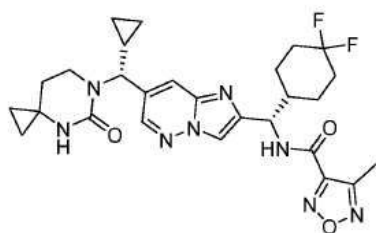


5

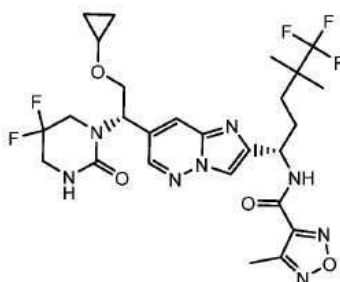
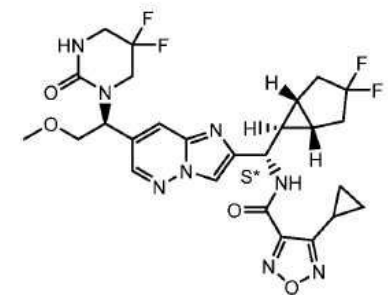
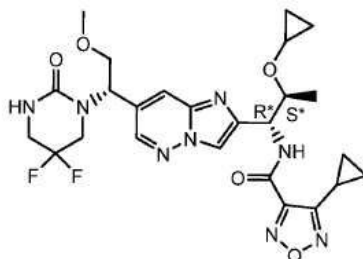
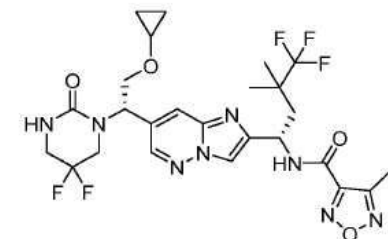
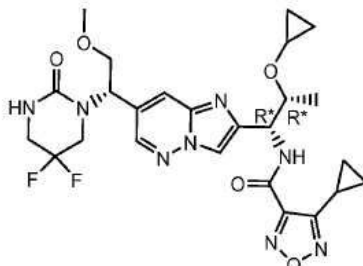
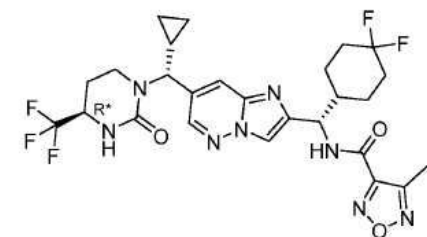


[0523]

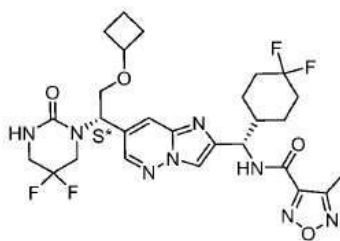
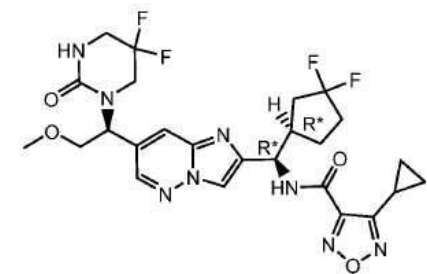
[0524] [표 1D]

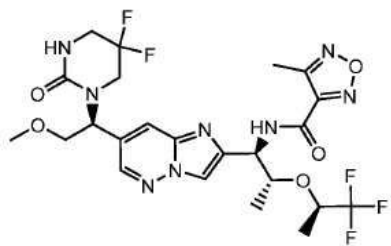


[0525]

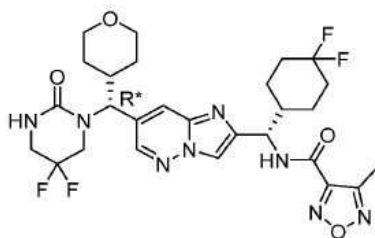
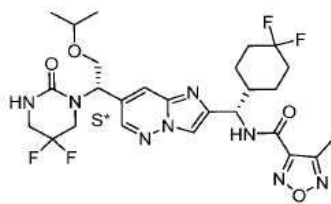


[0526]

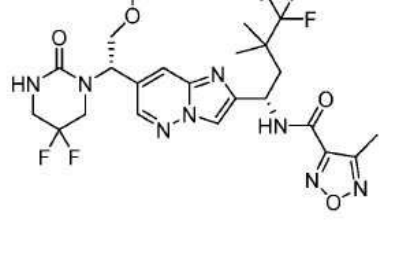
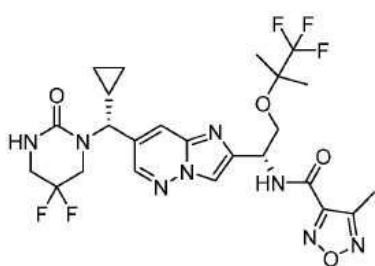
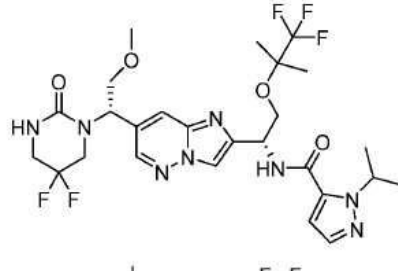
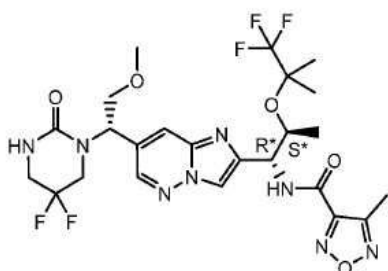
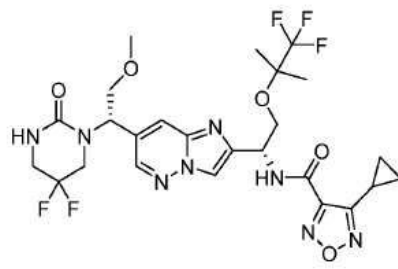
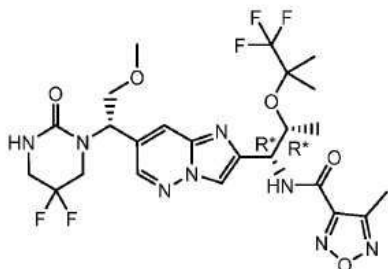
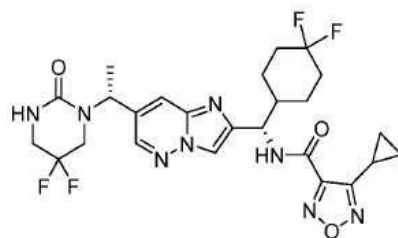




[0527]

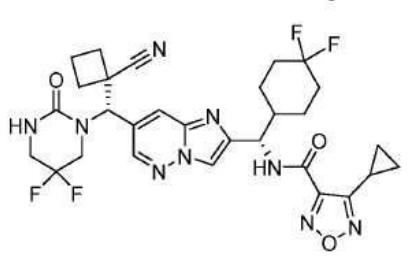
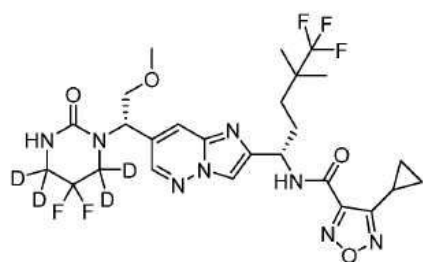
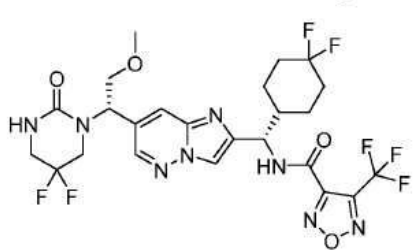
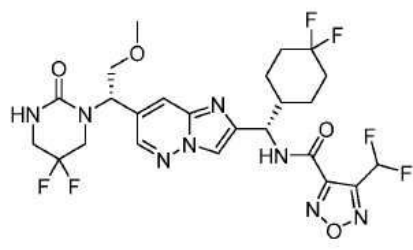
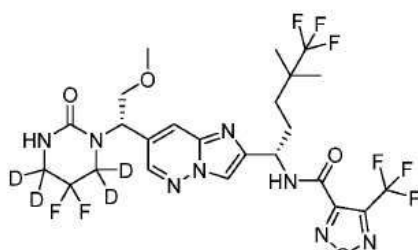
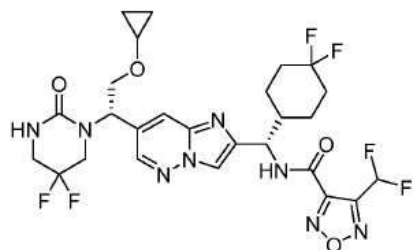
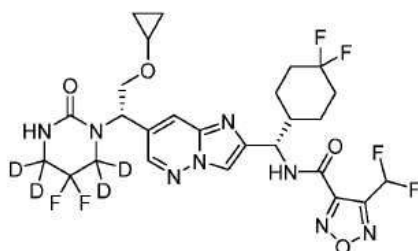
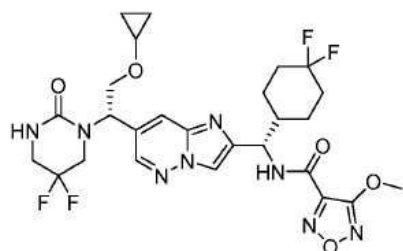


5

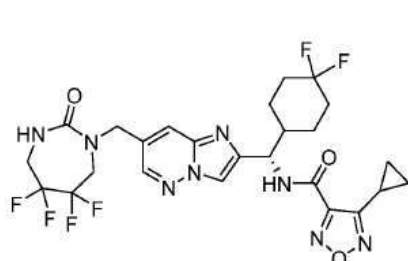
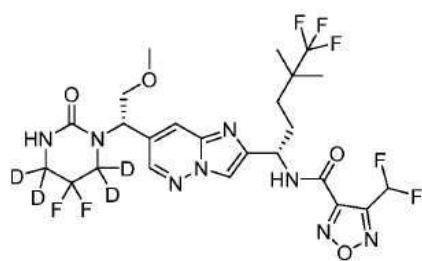


[0528]



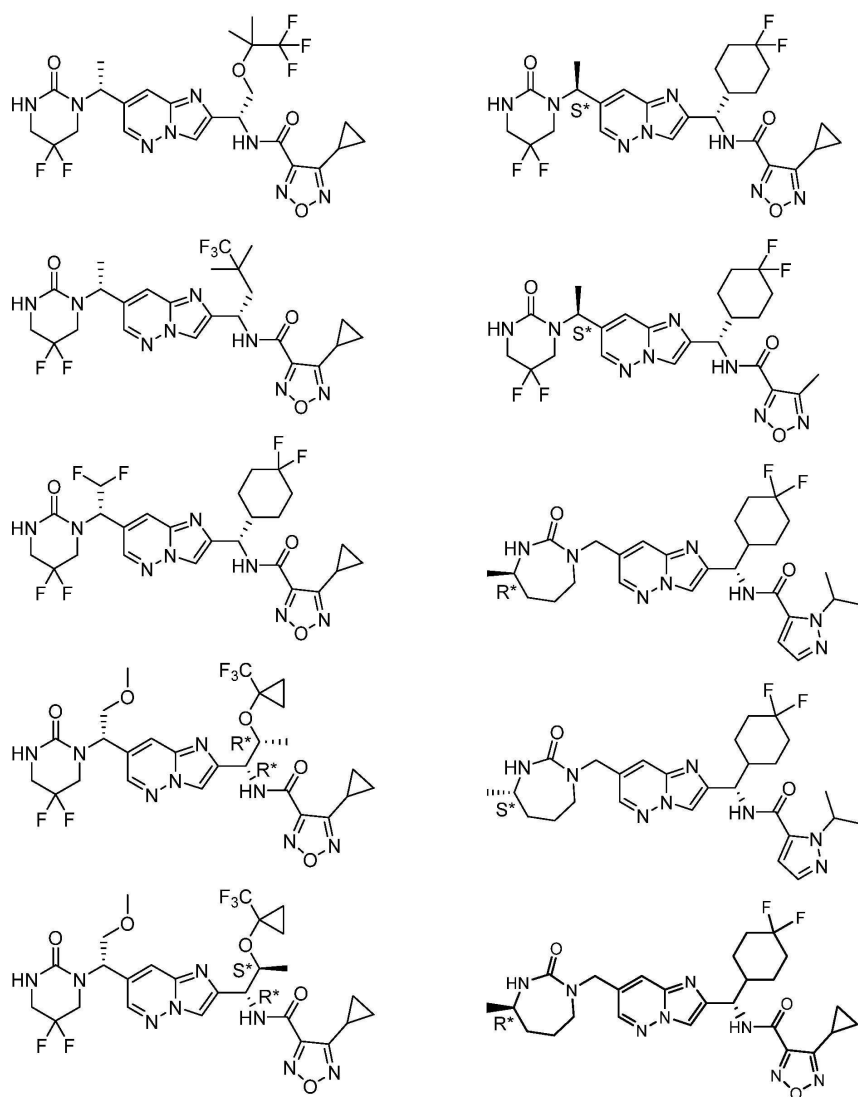


[0531]

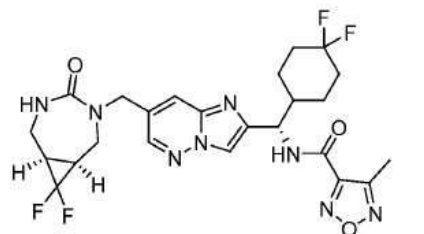
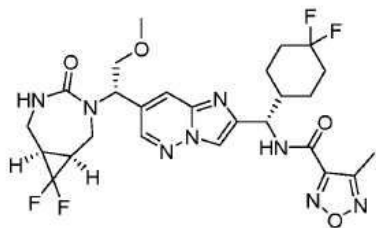
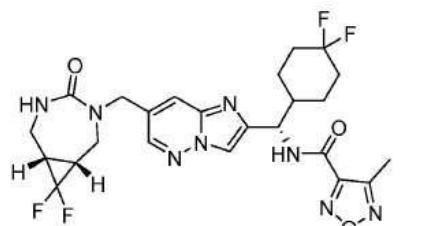
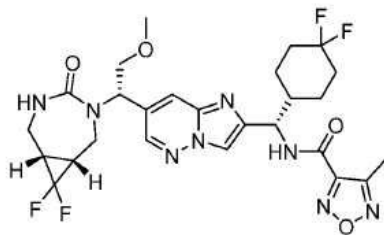
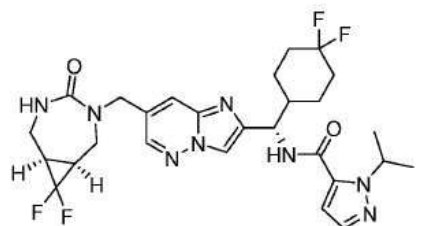
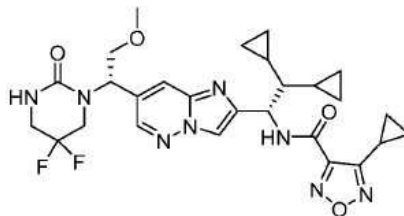
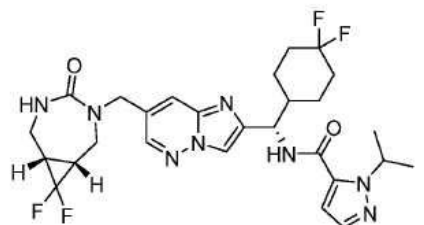
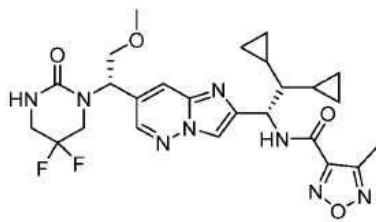
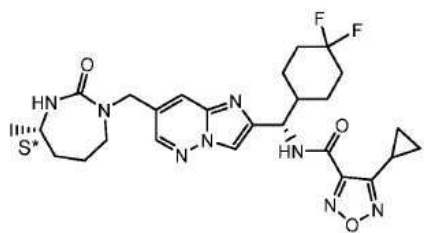


[0532]

[0533] [표 1F]



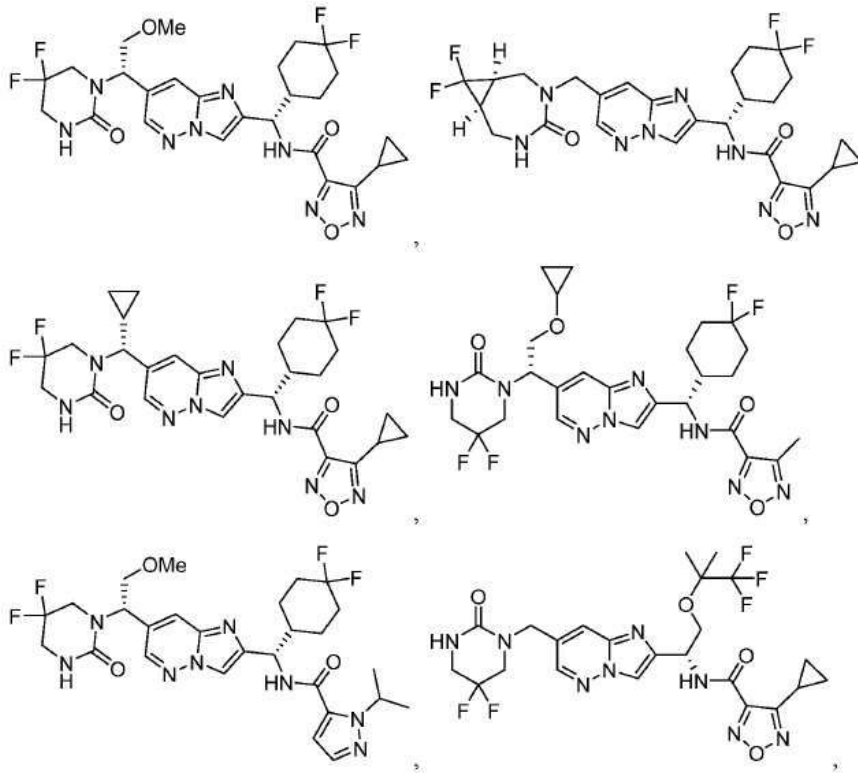
[0534]



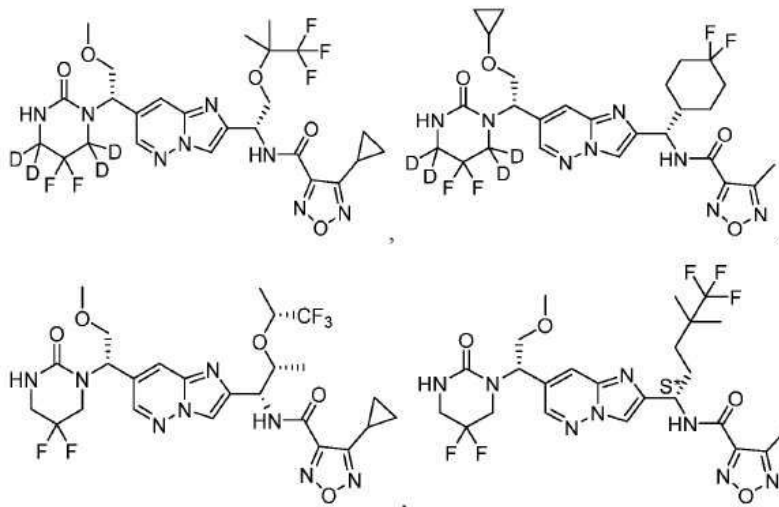
[0535]

[0536]

일부 실시 형태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

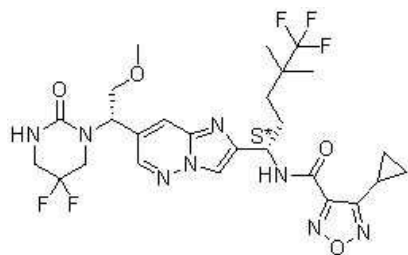


[0537]



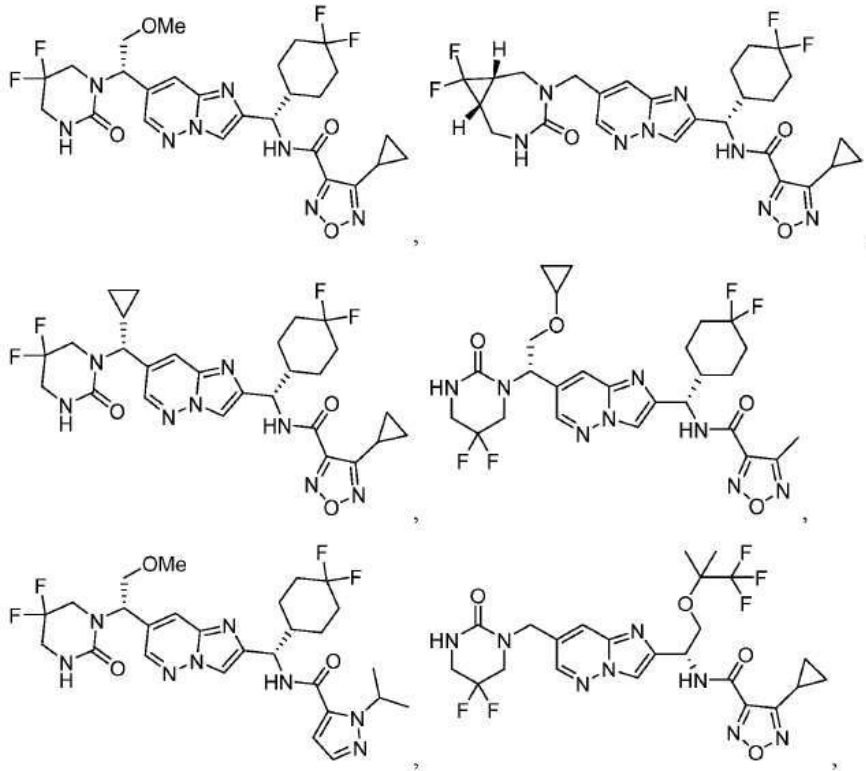
[0538]

및

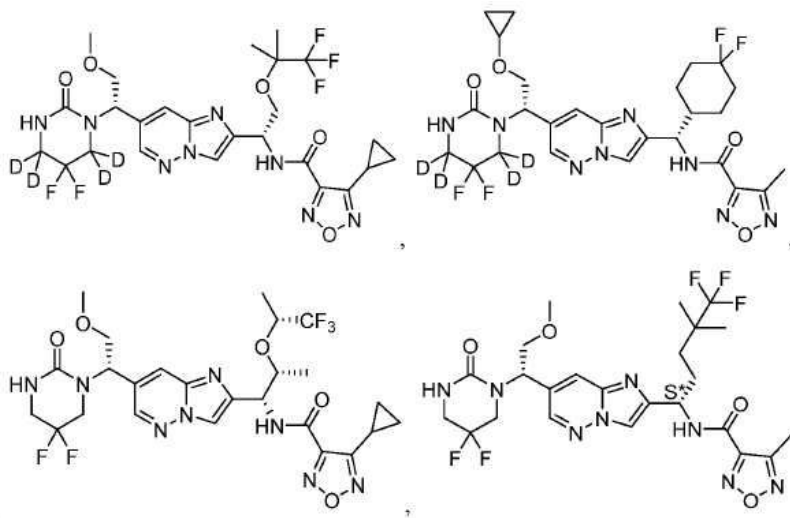


[0539]

일부 실시 형태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

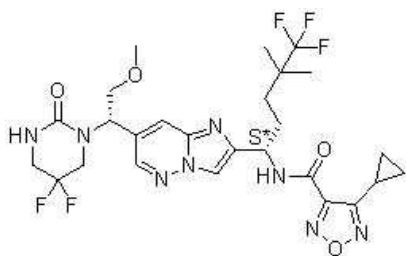


[0540]



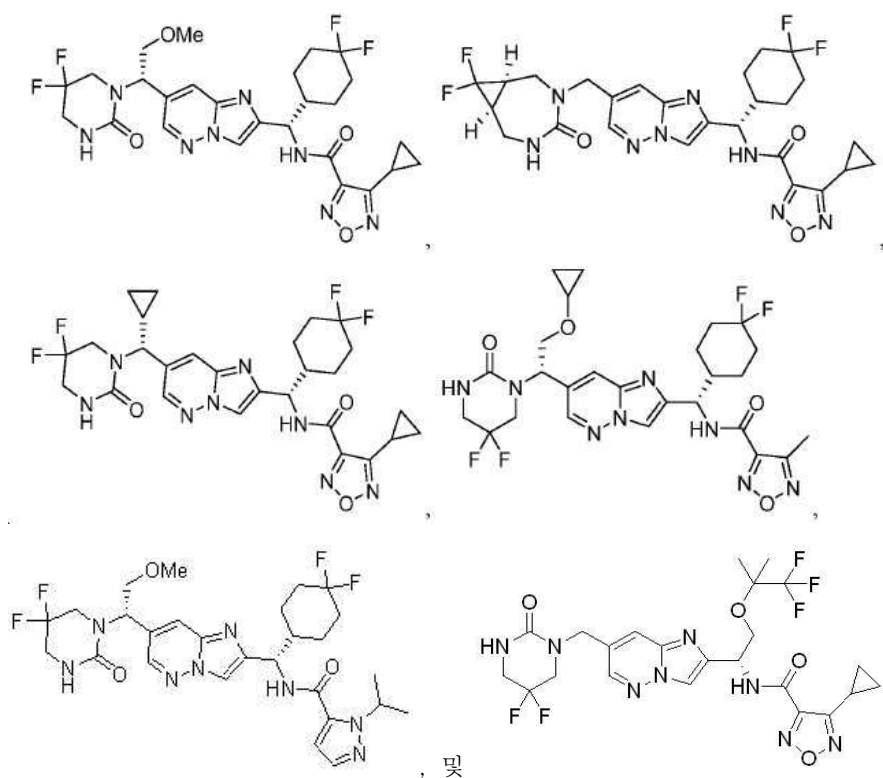
[0541]

및



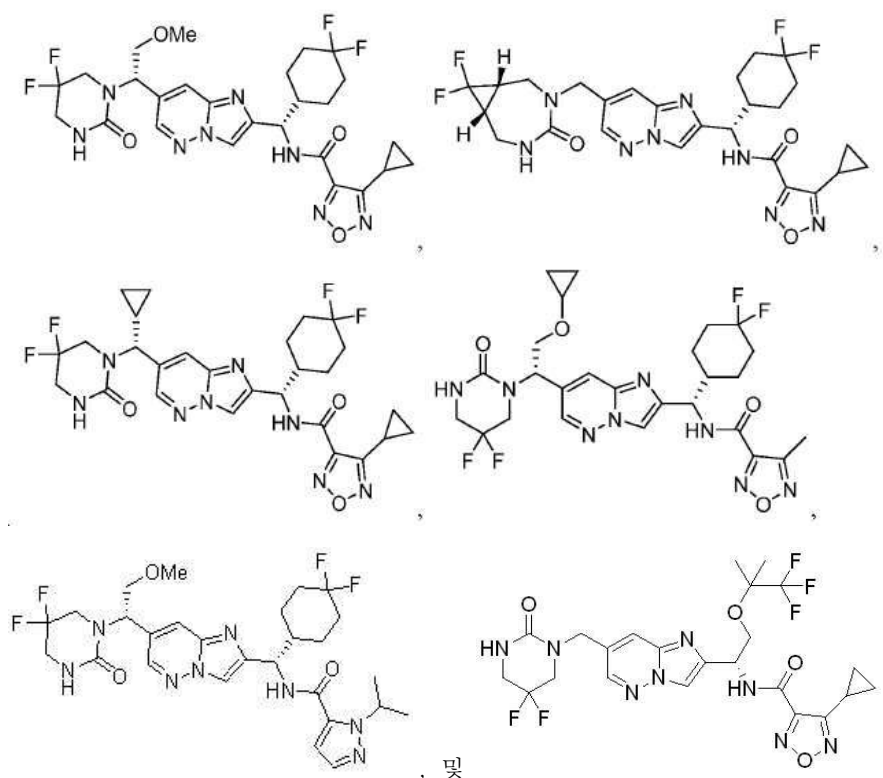
[0542]

일부 실시 형태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0543]

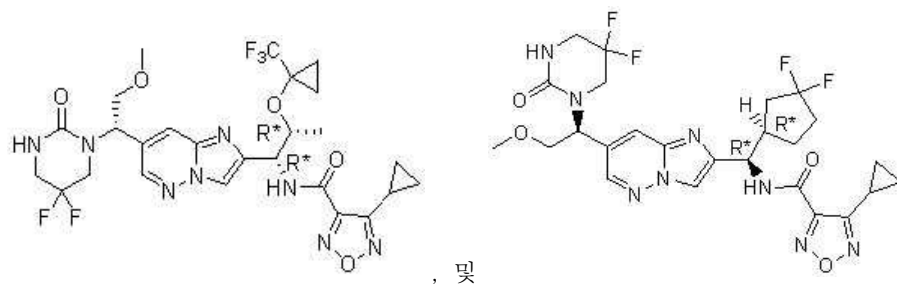
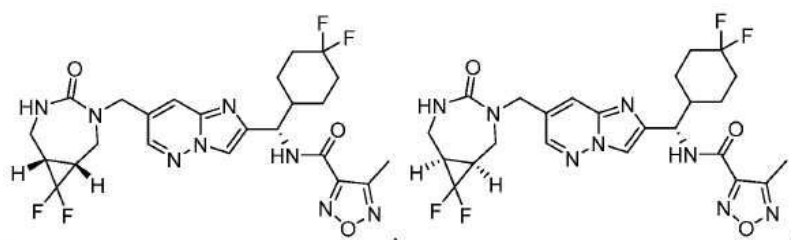
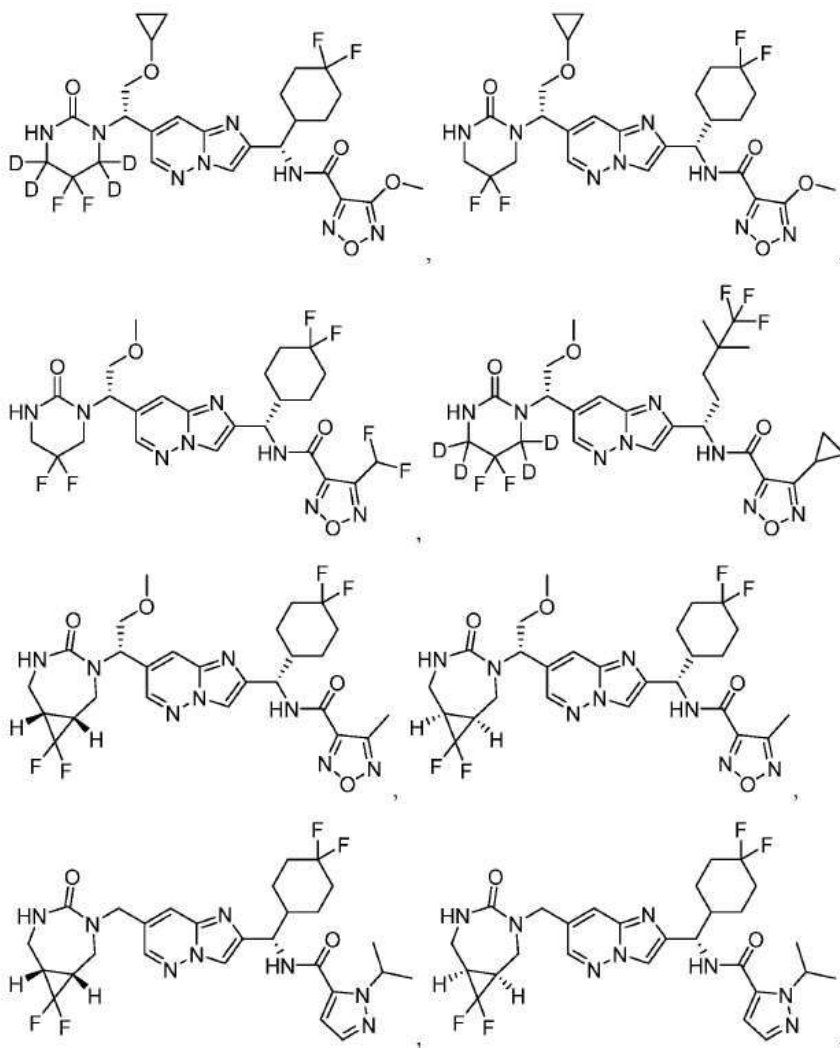
일부 실시 형태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



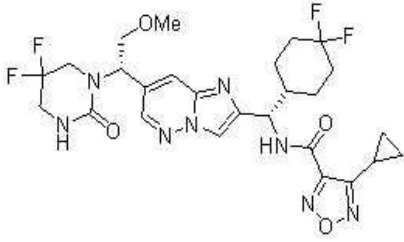
[0545]

일부 실시 형태에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:

[0546]



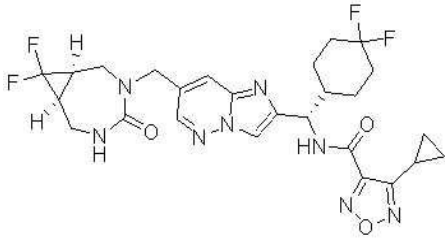
[0550] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0551]

[0552]

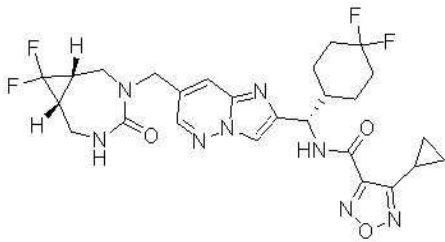
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0553]

[0554]

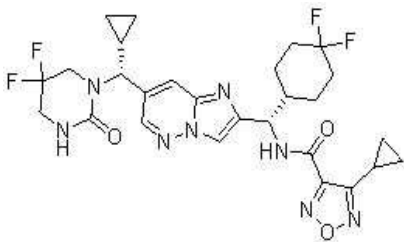
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0555]

[0556]

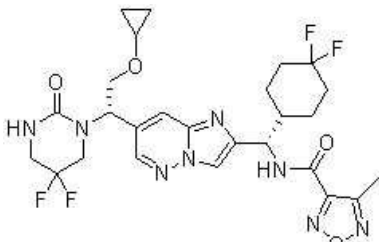
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0557]

[0558]

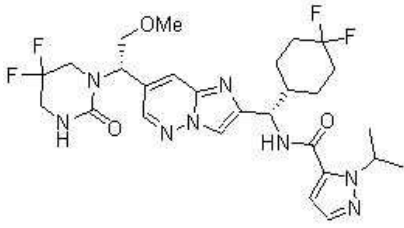
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0559]

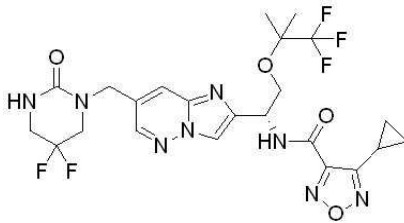
[0560]

일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



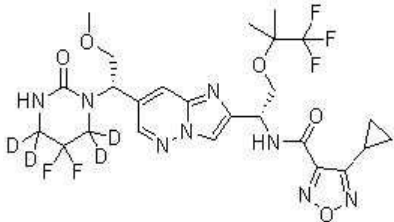
[0561]

[0562] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



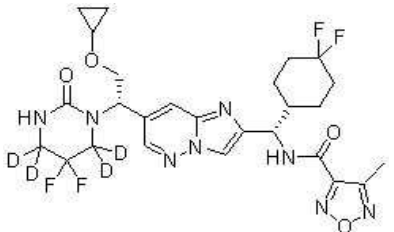
[0563]

[0564] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



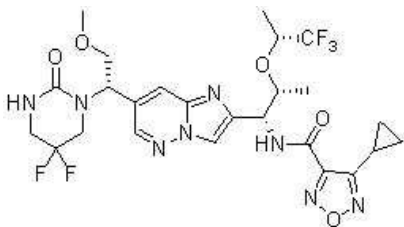
[0565]

[0566] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



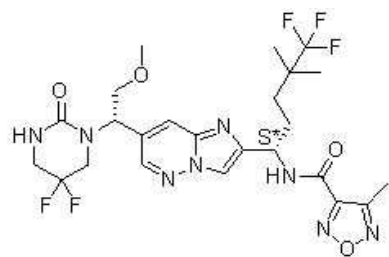
[0567]

[0568] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0569]

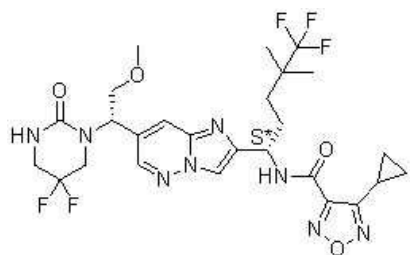
[0570] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0571]

[0572]

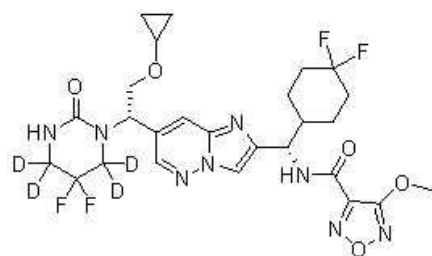
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0573]

[0574]

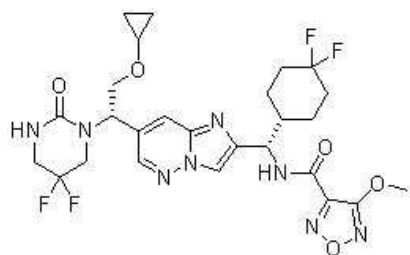
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0575]

[0576]

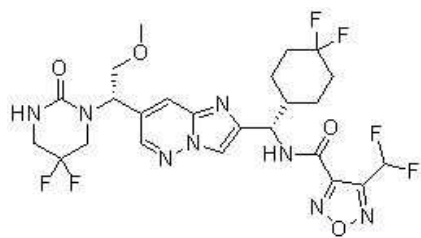
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0577]

[0578]

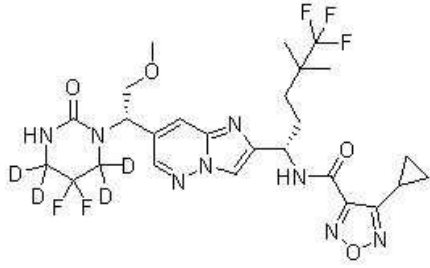
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0579]

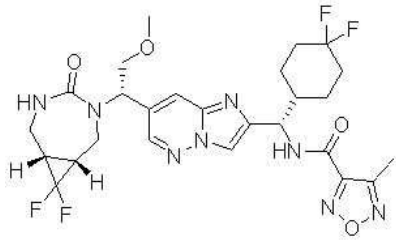
[0580]

일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



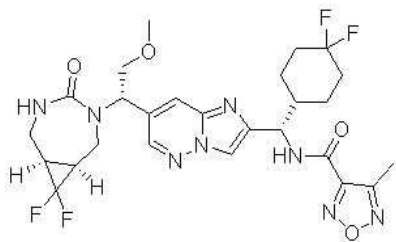
[0581]

[0582] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



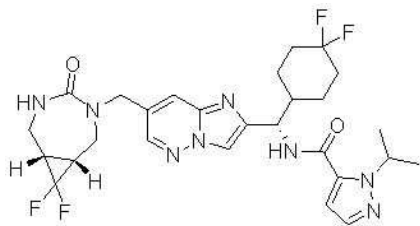
[0583]

[0584] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



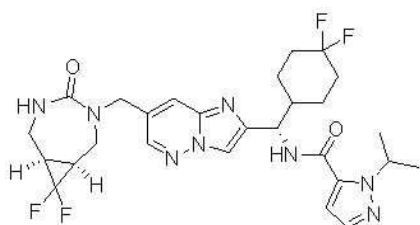
[0585]

[0586] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



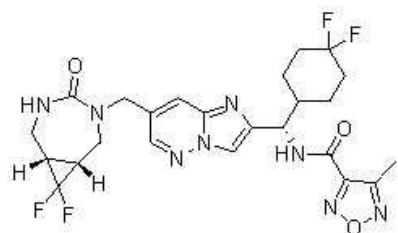
[0587]

[0588] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0589]

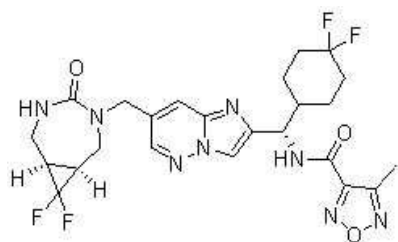
[0590] 일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0591]

[0592]

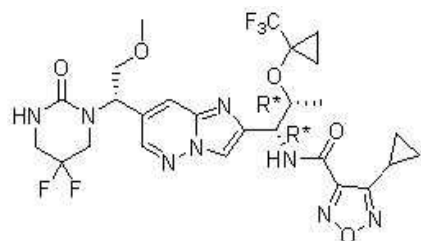
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0593]

[0594]

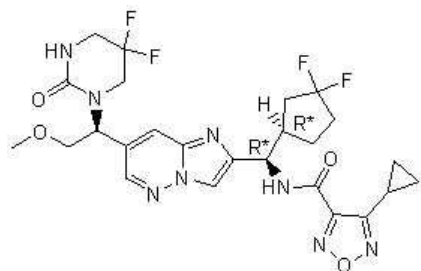
일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



[0595]

[0596]

일부 실시 형태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다:



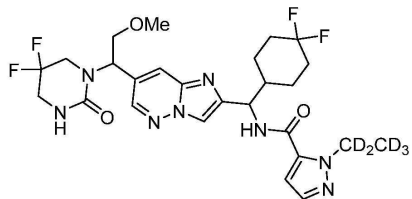
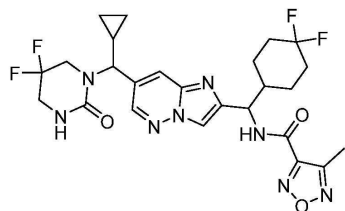
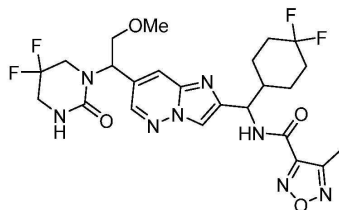
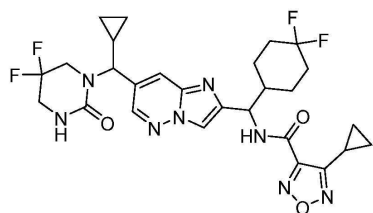
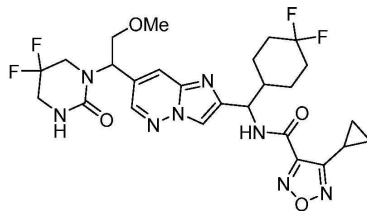
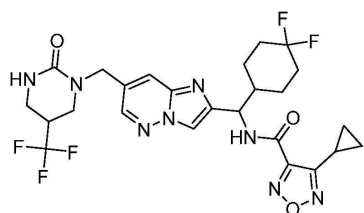
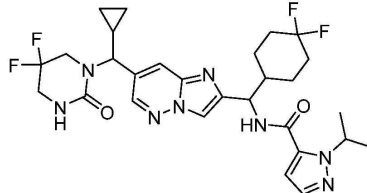
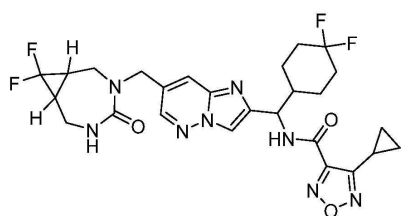
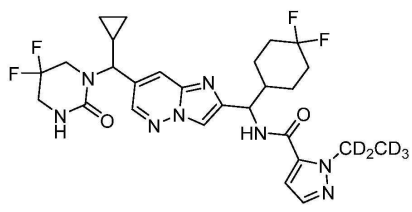
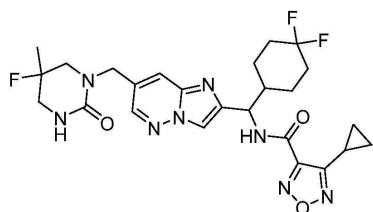
[0597]

[0598]

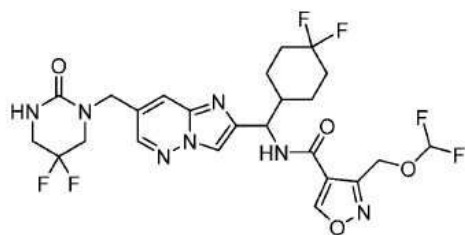
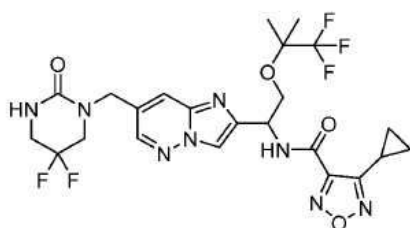
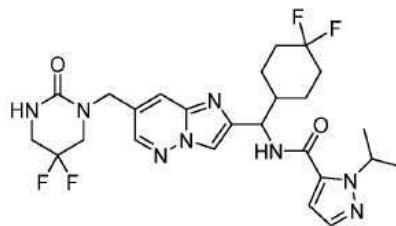
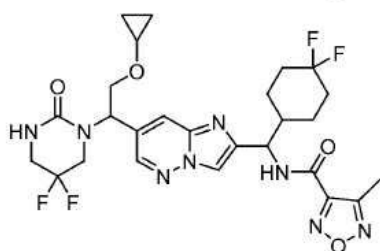
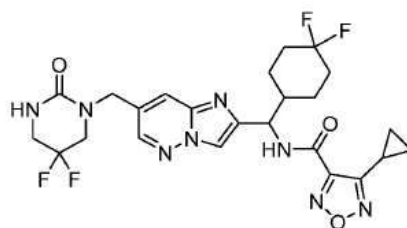
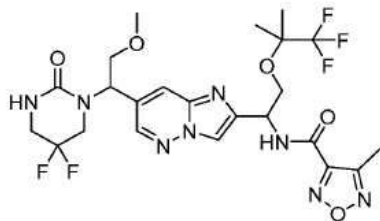
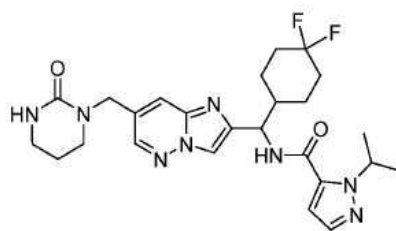
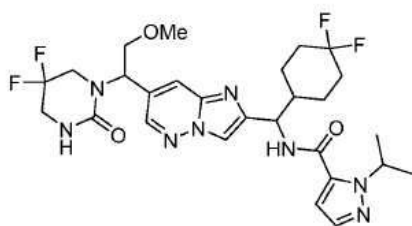
일부 실시 형태에서, 표 2A, 표 2B, 표 2C, 표 2D, 및 표 2E에 제시된 바와 같은 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본 명세서에 개시된다.

[0599]

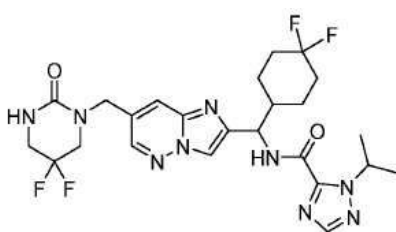
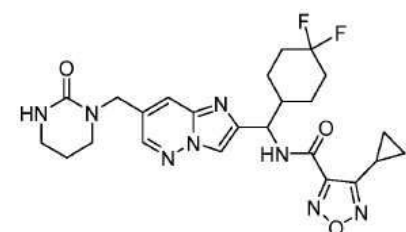
[丑 2A]



[0600]



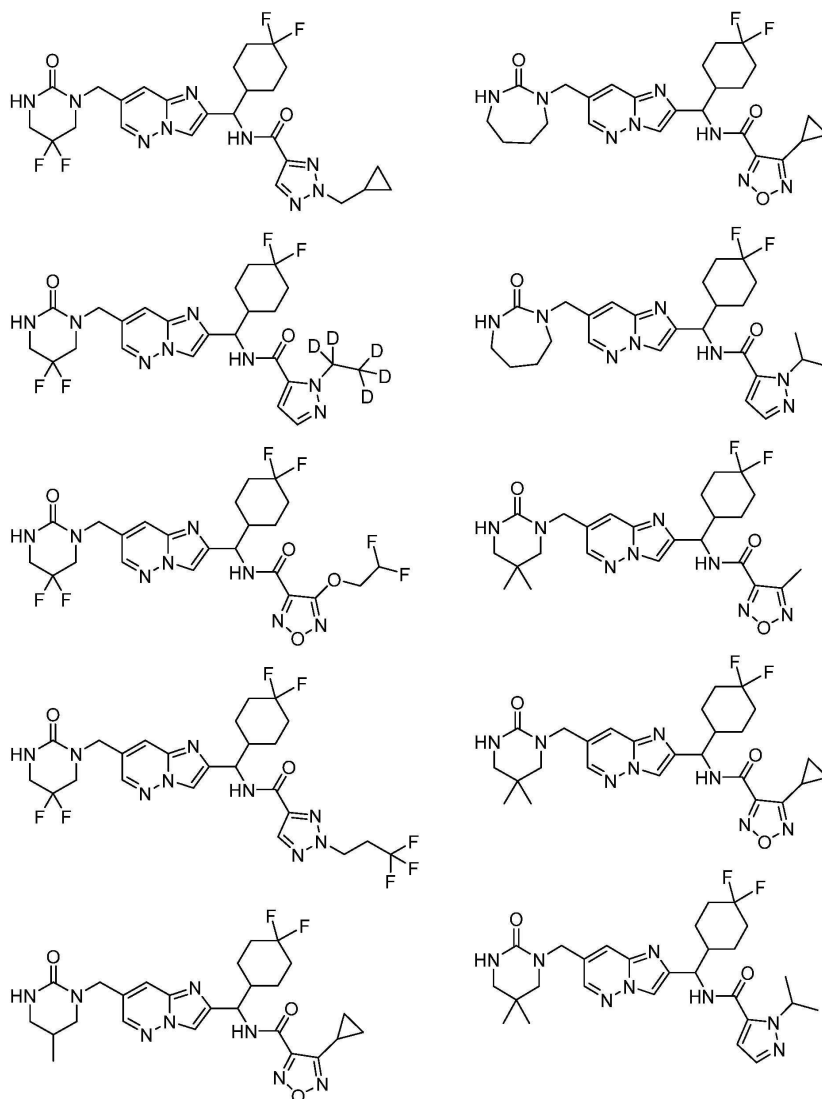
[0601]



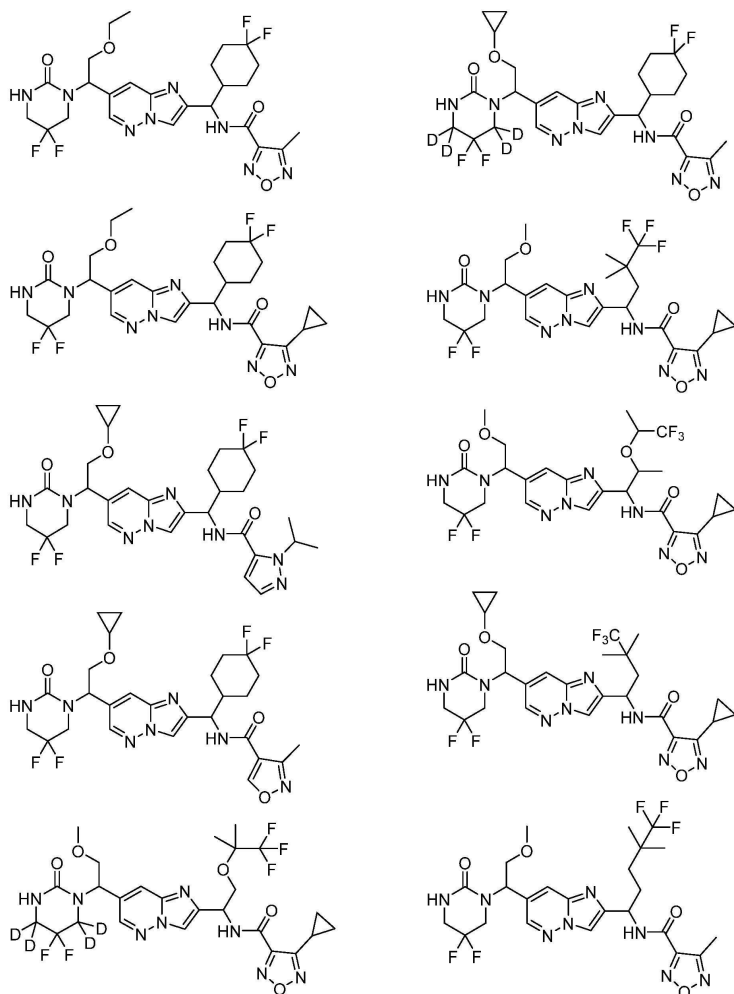
[0602]

[0603]

[표 2B]



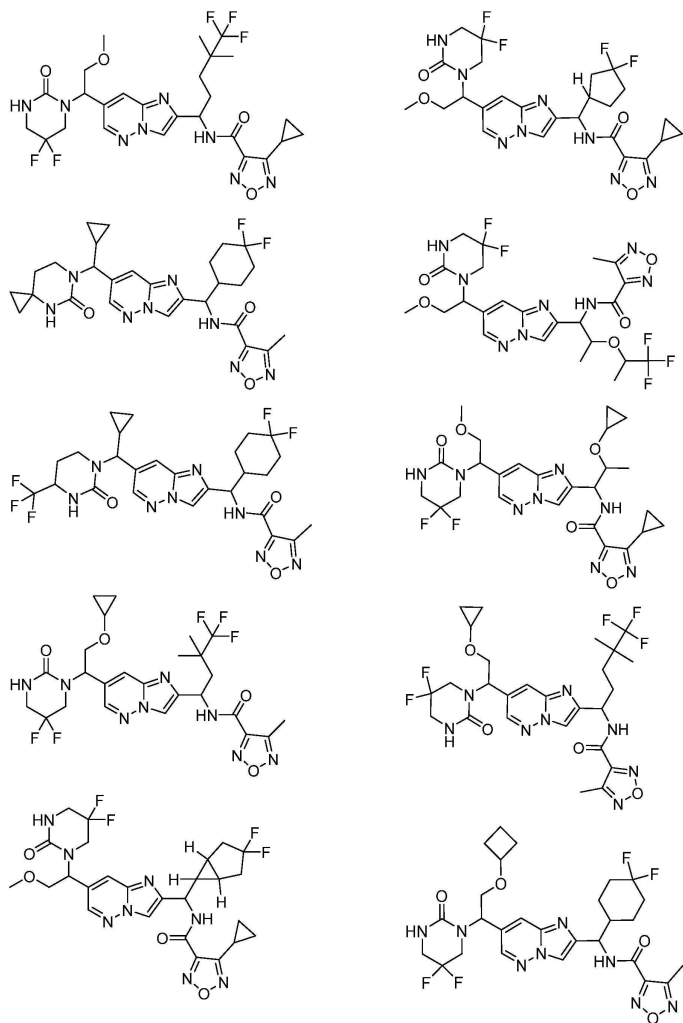
[0604]



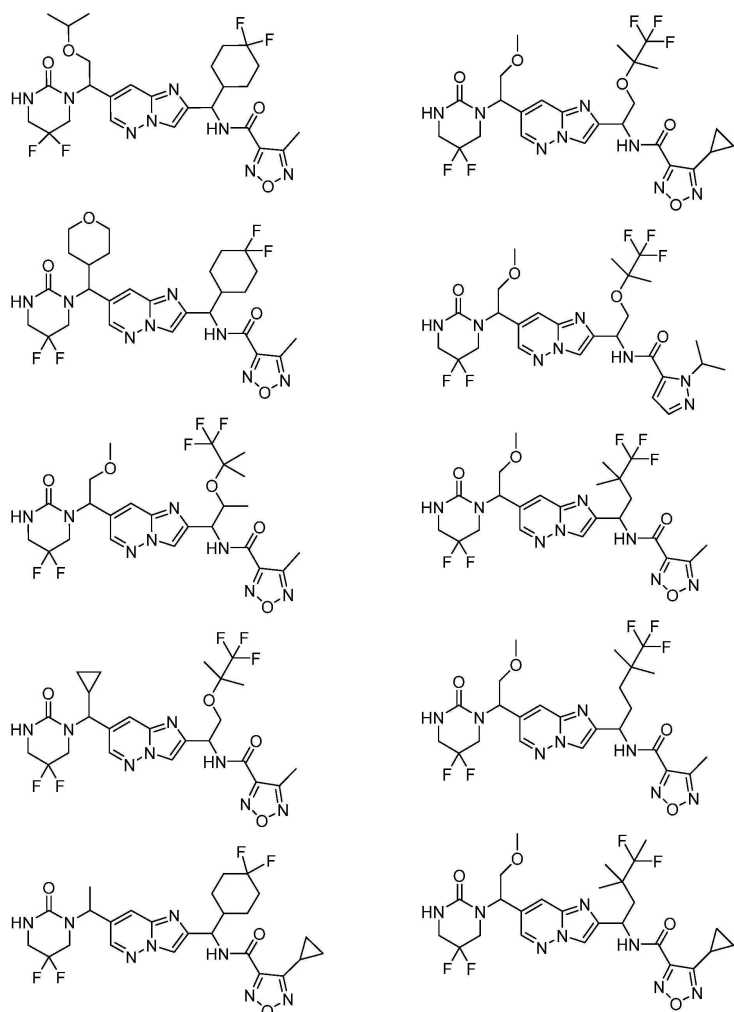
[0605]

[0606]

[표 2C]



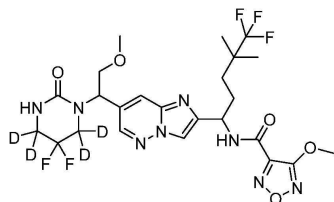
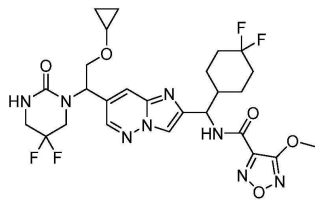
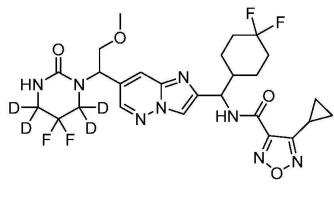
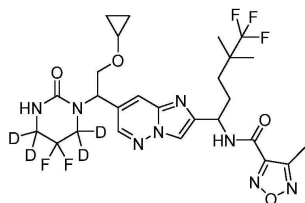
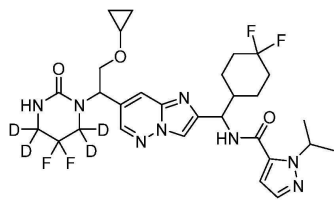
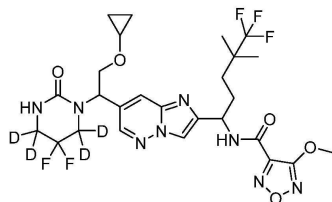
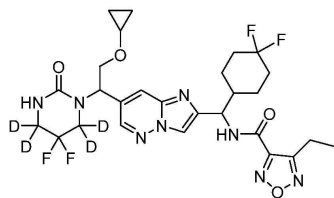
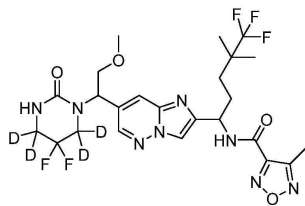
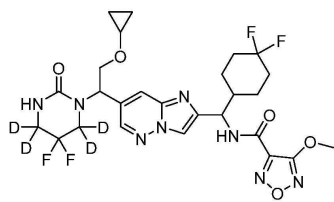
[0607]



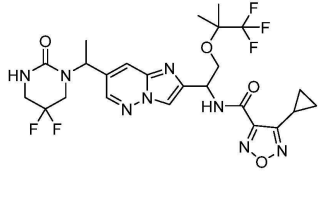
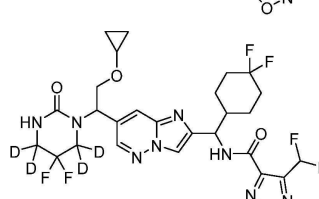
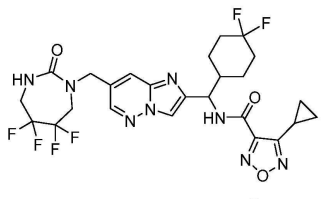
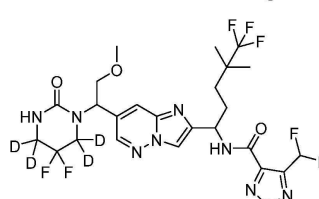
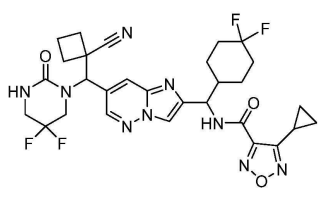
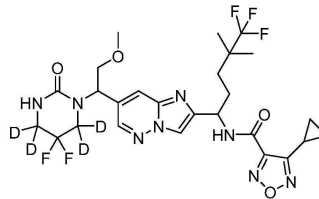
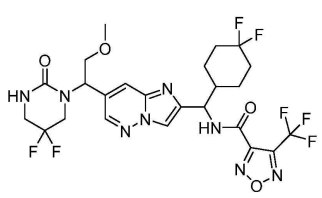
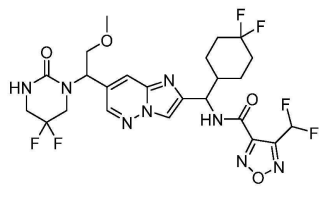
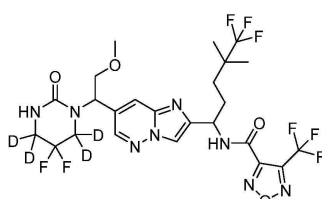
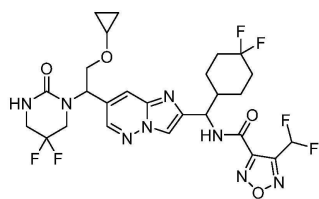
[0608]

[0609]

[표 2D]



[0610]

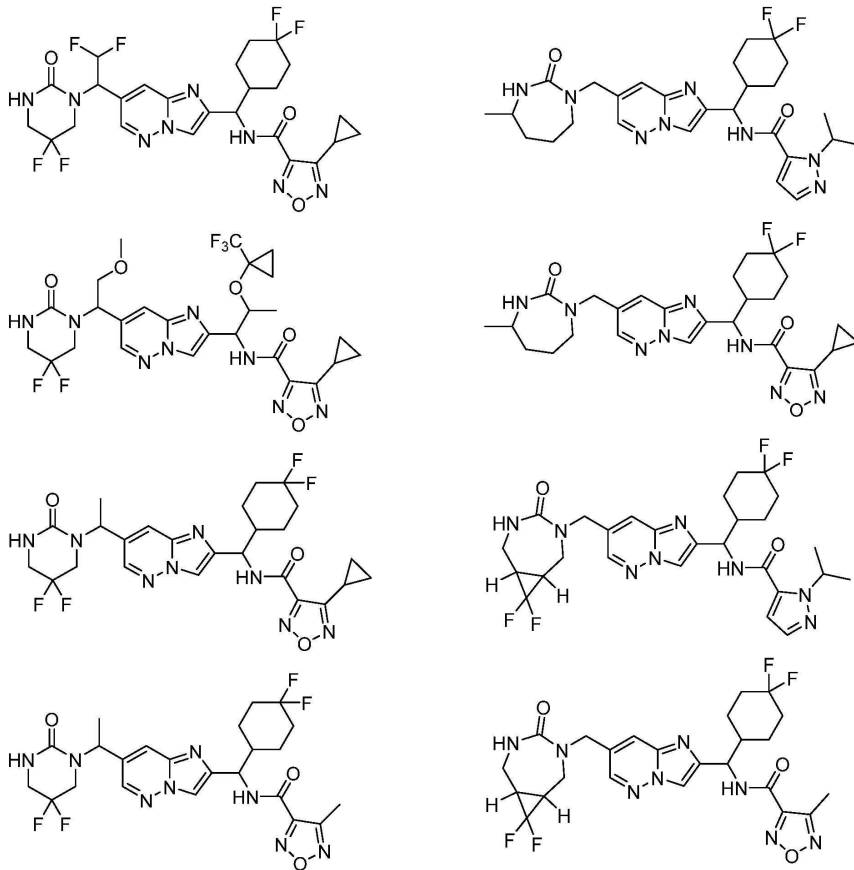


[0611]

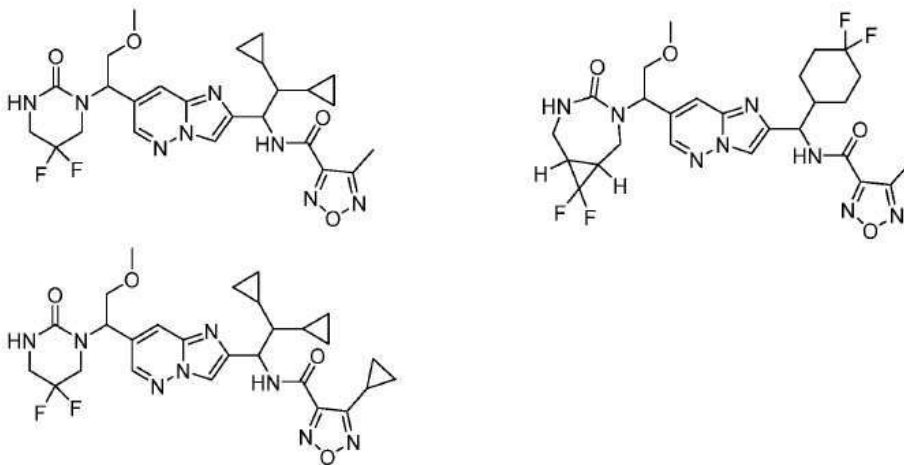


[0612]

[0613] [표 2E]



[0614]



[0615]

[0616] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다(예를 들어, 정제 또는 캡슐).

[0617] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조되는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.

[0618] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물의 제조 공정이 본 명세서에 개시되며, 상기 공정은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 단계를 포함한다.

[0619] **III. 치료적 용도**

- [0620] 본 출원은 또한 IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0621] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0622] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0623] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선이다.
- [0624] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선성 관절염이다.
- [0625] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 류마티스성 관절염이다.
- [0626] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 강직성 척추염이다.
- [0627] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 화농성 한선염이다.
- [0628] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 수포성 유사천포창이다.
- [0629] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 아토피성 피부염이다.
- [0630] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 백반증이다.
- [0631] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 다발성 경화증이다.

[0632] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 전신 홍반성 루푸스이다.

[0633] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 천식이다.

[0634] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 포도막염이다.

[0635] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 만성 폐색성 폐 장애이다.

[0636] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 다발성 골수종이다.

[0637] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (예를 들어, 정제 또는 캡슐로서) 경구 투여된다.

[0638] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 300 mg QD의 용량이다. 일부 실시 형태에서, 치료적 유효량은 약 20 mg 내지 200 mg QD의 용량이다. 일부 실시 형태에서, 치료적 유효량은 약 50 mg 내지 100 mg QD의 용량이다.

[0639] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 300 mg BID의 용량이다. 일부 실시 형태에서, 치료적 유효량은 약 20 mg 내지 200 mg BID의 용량이다. 일부 실시 형태에서, 치료적 유효량은 약 50 mg 내지 100 mg BID의 용량이다.

[0640] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량의 용도가 본 명세서에 개시되며, 여기서 상기 IL-

17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0641] 일부 실시 형태에서, IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 본 명세서에 개시되며, 여기서 상기 IL-17A 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 수포성 유사천포창, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 포도막염, 만성 폐색성 폐 장애, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0642] 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0643] 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 증후군, 장애 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 알레르기성 천식, 스테로이드 저항성 천식, 호중구성 천식, 만성 폐색성 폐 질병, 포도막염, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0644] 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애, 또는 질병을 치료 또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 증후군, 장애 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 및 강직성 척추염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0645] 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여함으로써 포유동물에서 IL-17 활성을 조절하는 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0646] 인터류킨-17의 생성을 억제하는 방법이 본 명세서에 또한 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0647] IV. 병용 요법

[0648] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 조성물, 또는 이의 약제는 또한 하나 이상의 추가의 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0649] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 항염증제, 면역조절제, 및 면역억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0650] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 항-TNF알파 작용제, 예컨대 인플릭시맵(Remicade®), 아달리무맵(Humira®), 세르톨리주맵 페골(Cimzia®), 골리무맵(Simponi®), 에타너셉트(Enbrel®), 탈리도미드(Immunoprin®), 레날리도미드(Revlimid®), 및 포말리도미드(Pomalyst®/Imnovid®); 항-p40 항체 작용제, 예컨대 우스테키누맵(Stelara®); 및 항-p19 항체 작용제, 예컨대 구셀쿠맵(Tremfya®), 틸드라키주맵(IlumyaTM/Ilumetri), 리산키주맵(SkyriziTM), 및 미리키주맵.

[0651] 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병의 치료 및/또는 호전을 필요로 하는 대상체에서 상기 IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대 항염증제, 면역조절제, 또는 면역억제제와의 병용 요법으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 증후군, 장애 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 화농성 한선염, 아토피성 피부염, 백반증, 다발성 경화증, 천식, 알레르기성 천식, 스테로이드 저항성 천식, 호중구성 천식, 만성 폐색성 폐 질병, 포도막염, 다발성 골수종, 및 전신 홍반성 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0652] 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병의 치료 및/또는 호전을 필요로 하는 대상체에서 상기 IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병을 치료 및/또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 개시되며,

상기 방법은 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대 항염증제 또는 면역억제제와의 병용 요법으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 이의 조성물, 또는 이의 약제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 증후군, 장애 또는 질병은 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염이다. 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병은 건선이다. 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병은 건선성 관절염이다. 일부 실시 형태에서, IL-17 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질병은 강직성 척추염이다.

[0653] 투여 계획

[0654] IL-17A 조절제로서 사용되는 경우, 본 명세서에 개시된 화합물은 단회 일일 용량 또는 분할 일일 용량으로 약 0.5 mg 내지 약 1 g, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 500 mg의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 5 mg 내지 400 mg이다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 10 mg 내지 300 mg이다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 mg의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 또는 200 mg의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 또는 300 mg의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 300, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 또는 400 mg의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시 형태에서, 투여량은 약 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 또는 500 mg의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0655] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10 mg 내지 300 mg QD의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 20 mg 내지 200 mg QD의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 100 mg QD의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다.

[0656] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10 mg 내지 300 mg BID의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 20 mg 내지 200 mg BID의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 50 mg 내지 100 mg BID의 투여량 범위 이내의 유효량으로 투여될 수 있다.

[0657] 투여되는 투여량은 투여 경로, 수용자의 건강, 체중 및 연령, 치료 빈도, 및 병행 및 비관련 치료의 존재와 같은 인자들에 의해 영향을 받을 것이다.

[0658] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물에 대한 치료적 유효 용량이 원하는 효과에 따라 달라질 것임이 당업자에게 또한 명백하다. 따라서, 투여하려는 최적 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 강도, 및 질병 상태의 진행도에 따라 달라질 것이다. 게다가, 대상체, 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료될 특정 대상체와 관련된 인자에 따라, 적절한 치료 수준으로 용량을 조정해야 할 것이다. 따라서, 상기 투여량은 평균적인 경우의 예이다. 물론 더 많거나 더 적은 투여량 범위가 유익한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 그러한 경우도 본 발명의 범주 내에 있다.

[0659] 약제학적으로 허용되는 염

[0660] 약제학적으로 허용되는 산성/음이온성 염은 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에테데이트, 칼실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조시네이트, 하이드라바민(hydrabamine), 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이

트, 토실레이트 및 트라이에티오다이드를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 유기 또는 무기 산은 또한 요오드 화수소산, 과염소산, 황산, 인산, 프로피온산, 글리콜산, 메탄설폰산, 하이드록시메탄설폰산, 옥살산, 2-나프탈렌설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥산설폰산, 사카린산 또는 트라이플루오로아세트산을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0661] 약제학적으로 허용되는 염기성/양이온성 염에는 알루미늄, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올(트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트로메탄 또는 "트리스(TRIS)"로도 알려져 있음), 암모니아, 벤자틴, *t*-부틸아민, 칼슘, 칼슘 글루코네이트, 수산화칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 콜린 바이카르보네이트, 콜린 클로라이드, 사이클로헥실아민, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 리튬, LiOMe, L-라이신, 마그네슘, 메글루민, NH₃, NH₄OH, *N*-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 칼륨, 칼륨-*t*-부톡사이드, 수산화칼륨(수성), 프로카인, 퀴닌, 나트륨, 탄산나트륨, 나트륨-2-에틸헥사노에이트, 수산화나트륨, 트라이에탄올아민 또는 아연이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0662] 약제학적 조성물

[0663] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 알려진 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예시적인 담체는 임의의 적합한 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제, 및 등장제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 또한 제형의 성분일 수 있는 예시적인 부형제는 충전제, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함한다.

[0664] 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성되는 통상적인 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 그러한 산 부가 염의 예에는 아세테이트, 아디페이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 시트레이트, 캄포레이트, 도데실설페이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 설페이트 및 타르트레이트가 포함된다. 염기 염은 암모늄 염, 나트륨 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 다이사이클로헥실아미노 염과 같은 유기 염기와 염 및 아르기닌과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 기는, 예를 들어 알킬 할라이드로 4차화될 수 있다.

[0665] 본 발명의 약제학적 조성물은 그들의 의도한 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예에는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 경피, 국소, 협측 또는 안구 경로에 의한 투여가 포함된다. 대안적으로 또는 병행적으로, 투여가 경구 경로에 의해 행해질 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액, 예를 들어 수용성 염, 산성 용액, 알칼리성 용액, 텍스트로스-물 용액, 등장성 탄수화물 용액 및 사이클로텍스트린 포집 복합체를 포함한다.

[0666] 약제학적 조성물의 제조 방법이 본 명세서에 또한 개시되며, 상기 방법은 약제학적으로 허용되는 담체를 임의의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 혼합하는 단계를 포함한다. 추가적으로, 본 출원은 약제학적으로 허용되는 담체를 임의의 본 발명의 화합물과 혼합함으로써 제조되는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0667] 실시예

[0668] 약어

[0669] 여기에 그리고 본 출원 전체에 걸쳐, 하기 약어가 사용될 수 있다.

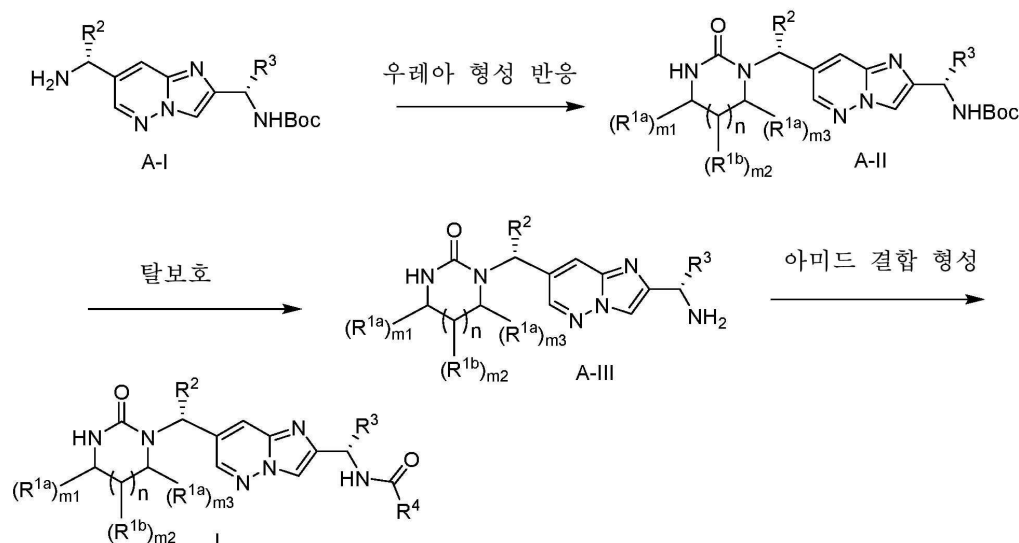
[0670]	Å	옹스트롬
[0671]	Ac	아세틸
[0672]	ACN	아세토니트릴
[0673]	atm	분위기
[0674]	Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
[0675]	br	넓은
[0676]	Bu	부틸
[0677]	CDI	1,1'-카르보닐다이이미다졸
[0678]	Cp	사이클로펜타다이에닐

[0679]	δ	표준물로부터 ppm 다운필드(downfield)의 NMR 화학적 이동
[0680]	d	이중선
[0681]	d	일(수)
[0682]	DCC	<i>N,N'</i> -다이사이클로헥실카르보다이이미드
[0683]	DCM	다이클로로메탄
[0684]	DCE	다이클로로에탄
[0685]	테스-마틴 퍼요오디난	1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈요오독솔-3-(1 <i>H</i>)-온
[0686]	DIBAL	수소화다이아이소부틸알루미늄
[0687]	DIPA	다이아이소프로필아민
[0688]	DIPEA	<i>N,N</i> -다이아이소프로필에틸아민(후니그 염기(Hünig's base))
[0689]	DMAP	4-(다이메틸아미노)피리딘
[0690]	DMSO	다이메틸 설펡사이드
[0691]	EDCI	1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카르보다이이미드 하이드로클로라이드
[0692]	ESI	전기분무 이온화
[0693]	Et	에틸
[0694]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0695]	g	그램
[0696]	h	시간
[0697]	한츠슈(Hantzsch) 에스테르	다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘다이카르복실레이트
[0698]	HOBt	1-하이드록시벤조트라이아졸
[0699]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0700]	Hz	헤르츠
[0701]	IPA	아이소프로판올
[0702]	<i>J</i>	커플링 상수(NMR 분광법)
[0703]	L	리터
[0704]	LC	액체 크로마토그래피
[0705]	LED	발광 다이오드
[0706]	m	밀리 또는 다중선
[0707]	m/z	질량-대-전하 비
[0708]	M^+	모 분자 이온(parent molecular ion)
[0709]	M	몰 농도(몰/리터)
[0710]	Me	메틸
[0711]	MeCN	아세토니트릴
[0712]	min	분
[0713]	MOM	메톡시메틸

[0714]	μ	마이크로
[0715]	MS	질량 분석
[0716]	N	노르말(당량 농도)
[0717]	NMP	1-메틸-2-피롤리돈
[0718]	NMR	핵자기 공명
[0719]	PPTS	피리디늄 <i>p</i> -톨루엔설포네이트
[0720]	로셀(Rochelle) 염	포타슘 소듐 타르트레이트 4수화물
[0721]	rt	실온
[0722]	RuPhos Pd G3	(2-다이사이클로헥실포스포노-2',6'-다이아이소프로폭시-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
[0723]	s	단일선
[0724]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0725]	spt	칠중선
[0726]	t	삼중선
[0727]	T ₃ P	1-프로판포스포산 무수물
[0728]	TEA	트라이에틸아민
[0729]	Tf	트라이플루오로메탄설포네이트
[0730]	TFA	트라이플루오로아세트산
[0731]	TFE	2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올
[0732]	THF	테트라하이드로푸란
[0733]	TLC	박층 크로마토그래피
[0734]	TMP	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘
[0735]	TMS	트라이메틸실릴
[0736]	일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 데 유용한 본 명세서에 개시된 공정 및 중간체가 본 명세서에 제공된다.	

[0737]

반응도식 1

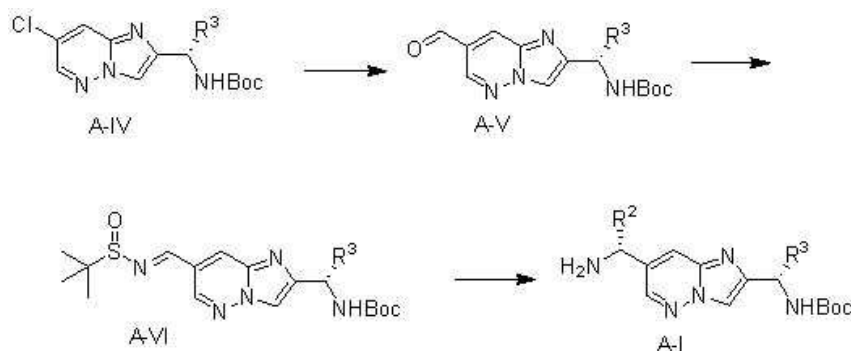


[0738]

[0739]

화학식 I의 화합물은 반응도식 1에 따라 제조될 수 있다. 화합물 A-I은 "우레아 형성 조건"으로 알려져 있을 일련의 반응을 통해 화합물 A-II로 전환될 수 있다. 이는 화합물 A-I에 존재하는 바와 같은 아민을 활성화된 아미노 알코올 전구체, 예컨대 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄 설포네이트와 반응시킴으로써 달성될 수 있다. 이어서, 이 반응으로부터 형성된 부가물을 용매, 예컨대 에탄올 중에서 하이드라진에 노출시킨다. 이어서, 생성된 다이아민을 용매, 예컨대 THF 또는 DCM 중에서 CDI 또는 트라이포스젠 및 DIPEA를 사용하여 환화시켜 화합물 A-II를 얻을 수 있다. 대안적으로, 화합물 A-II는 3-단계 공정을 통해 화합물 A-I에 존재하는 바와 같은 아민을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 첨가제, 예컨대 아세트산의 존재 또는 부재 하에서 용매, 예컨대 메탄올 중에서 환원제, 예컨대 NaCNBH_3 의 존재 하에서, 화합물 A-I과 적합하게 보호된 아미노 알데하이드, 예컨대 2-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로프로필)아세트알데하이드의 초기 반응을 수행하여 2차 아민 부가물(구조는 제시되지 않음)을 얻는다. 이어서, 단계 2에서, 이 부가물을 용매, 예컨대 에탄올 중에서 하이드라진에 노출시켜 다이아민(구조는 제시되지 않음)을 얻는다. 마지막으로, 단계 3에서, 이 다이아민을 용매, 예컨대 THF 또는 DCM 중에서 CDI 또는 트라이포스젠 및 DIPEA로 처리하여 화합물 A-II를 얻을 수 있다. 화합물 A-II를 용매, 예컨대 DCM 중에서 산, 예컨대 TFA로 처리하여 화합물 A-III을 얻는다. 이들 조건은 본 명세서에서 "Boc 탈보호 조건"으로 알려져 있다. 첨가제, 예컨대 HOBt와 함께 또는 이것 없이 용매, 예컨대 DMF, MeCN, 또는 DCM 중에서 염기, 예컨대 DIPEA 또는 TEA의 존재 하에서 커플링제, 예컨대 HATU, EDCI 또는 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오다이드의 사용을 통해 아민 A-III과 카르복실산 ($\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$) 사이의 아미드 결합 형성을 달성하여 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 용매, 예컨대 ACN, DCM 또는 THF 중에서 첨가제, 예컨대 DIPEA 또는 DMAP의 존재 또는 부재 하에서 아민 A-III을 시약, 예컨대 카르복실산 클로라이드($\text{R}^4\text{CO}_2\text{Cl}$)로 처리함으로써 아미드 결합 형성을 달성하여 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 아민 A-III을 용매, 예컨대 아세트ونی트릴 중에서 시약, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 *N*-하이드록시석시네이트 에스테르로 처리하여 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다. 대안적으로, 용매, 예컨대 ACN 중에서 첨가제, 예컨대 TEA와 함께 또는 이것 없이 아민 A-III을 시약, 예컨대 에스테르($\text{R}^4\text{CO}_2\text{R}^{4aa}$, 여기서 R^{4aa} 는 $-\text{C}_{(1-6)}$ 알킬임)로 처리함으로써 아미드 결합 형성을 달성하여 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

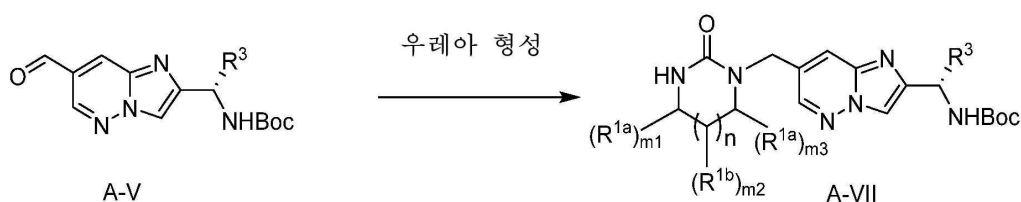
[0740] 반응도식 2



[0741]

[0742] 화합물 **A-I**은 또한 반응도식 2에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다. 할로젠화된 중간체 **A-IV**는 다음 2-단계 순서를 통해 화합물 **A-V**로 전환될 수 있다: 1) 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 중에서 시약, 예컨대 포타슘 트라이플루오로(비닐)보라니드, 및 촉매, 예컨대 RuPhos Pd G3에 의한 비닐화, 및 2) 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 및 물 중에서 시약, 예컨대 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ 및 $NaIO_4$ 를 사용하여 이전 단계에서 제조된 올레핀의 산화적 절단. 용매, 예컨대 DCM 중에서 $CuSO_4$ 또는 Cs_2CO_3 의 존재 하에서 시약, 예컨대 2-메틸프로판-2-설피나마이드를 사용하여 설피아민 형성을 달성하여 화합물 **A-VI**을 얻을 수 있다. 이어서, 적합한 친핵체, 예컨대 R^2M (여기서, M은 Li, $MgCl$, 또는 $MgBr$ 임)을 설피아민 **A-VI**에 첨가하여 상응하는 설피아민(구조는 제시되지 않음)을 얻으며, 이어서 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 중에서 시약, 예컨대 HCl을 사용하여 설피아민을 탈보호하여 아민 **A-I**을 얻는다.

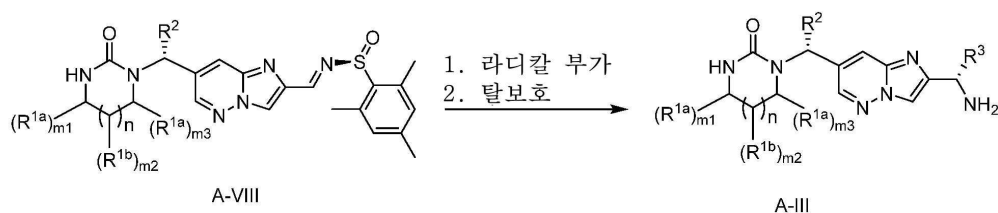
[0743] 반응도식 3



[0744]

[0745] 우레아 **A-VII**는 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있으며, 그러한 방법들 중 2가지가 반응도식 3에 기재되어 있다. 방법 1: 알데하이드 **A-V**를 첨가제, 예컨대 아세트산의 존재 하에서 용매, 예컨대 메탄올 중에서 환원적 아미노화 조건, 예컨대 $NaCNBH_3$ 하에서 다이아민, 예컨대 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드로 처리한 후, 용매, 예컨대 DCM 또는 THF 중에서 시약, 예컨대 트라이포스젠 또는 CDI로 처리하여 상응하는 사이클릭 우레아 **A-VII**를 얻을 수 있다. 방법 2: 2-단계 방법에서는, 알데하이드 **A-V**를 첨가제, 예컨대 아세트산의 존재 하에서 용매, 예컨대 메탄올 중에서 $NaCNBH_3$ 를 사용하여, 모노-보호된 다이아민, 예컨대 *tert*-부틸 (S)-(1-아미노프로판-2-일)카르바메이트와 함께 환원적 아미노화 조건에 적용시켰다. 제2 단계에서는, 제1 단계에서 형성된 부가물을 용매, 예컨대 *tert*-아밀 알코올 중에서 시약, 예컨대 포타슘 *tert*-펜톡사이드로 처리하여 우레아 **A-VII**를 얻는다. 화학식 I의 화합물로의 화합물 **A-II**의 전환에 대해 반응도식 1에 기재된 방법을 사용하여, 화합물 **A-VII**을 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0746] 반응도식 4

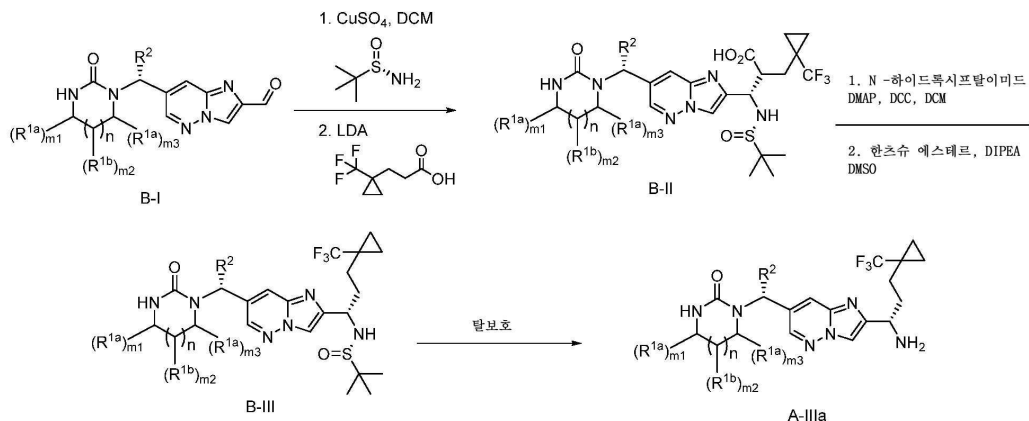


[0747]

[0748] 중간체 **A-III**은 또한 반응도식 4에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다. 450 nm 조명을 사용하여, 아민 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서 용매, 예컨대 DMSO 중에서 설피아미드 **A-VIII**을 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이

메틸-3,5-피리딘다이카르복실레이트 및 적절한 라디칼 전구체, 예컨대 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로판오에이트로 처리하여 상응하는 설펜아미드(구조는 제시되지 않음)를 얻는다. 이어서, 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 중에서의 시약, 예컨대 HCl에 의한 설펜아미드의 후속 탈보호를 수행하여 아민 **A-III**을 얻는다.

[0749] 반응도식 5



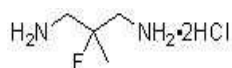
[0750]

[0751] 아민 **A-IIIa**는 반응도식 5에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

[0752] 시약, 예컨대 CuSO_4 및 용매, 예컨대 DCM의 존재 하에서 알데하이드 **B-I**을 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판설펜아미드로 처리하여 상응하는 설펜아민(구조는 제시되지 않음)을 얻는다. 후속으로, 용매, 예컨대 THF 중에서 설펜아민을 시약, 예컨대 3-[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]프로판산 및 염기, 예컨대 LDA와 반응시켜 화합물 **B-II**를 얻는다. 화합물 **B-II**는 2-단계 공정에 의해 화합물 **B-III**으로 전환될 수 있다. 초기에, 화합물 **B-II**를 용매, 예컨대 DCM 중에서 시약, 예컨대 DCC의 존재 하에서 *N*-하이드록시프탈이미드를 첨가제, 예컨대 DMAP로 처리한다. 이 공정의 제2 단계는 용매, 예컨대 DMSO 중에서 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에서, 시약, 예컨대 한츠슈 에스테르를 사용한 다이옥소아이소인돌린 치환체의 환원이다. 이어서, 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 중에서 설펜아민 **B-III**을 시약, 예컨대 HCl로 탈보호하여 아민 **A-IIIa**를 얻는다.

[0753] 중간체 1: 2-플루오로-2-메틸프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드

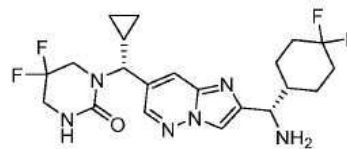
[0754]



[0755] 단계 A: 2-플루오로-2-메틸말론아미드. 다이에틸 2-플루오로말로네이트(2.00 g, 11.2 mmol) 및 무수 THF(40 mL)를 질소-폐지된 250 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 한꺼번에 첨가하고, 이것에 *t*-BuOK(13.5 mL, 13.5 mmol, THF 중 1 M)를 투입하고, 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1분에 걸쳐 주사기를 통해 MeI(0.840 mL, 13.5 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 한꺼번에 암모니아(60 mL, MeOH 중 7 M)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조까지 백색 고체를 얻었다. 고체를 H_2O (40 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-플루오로-2-메틸말론아미드(80% 수율)를 얻었다.

[0756] 단계 B: 2-플루오로-2-메틸프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드. 2-플루오로-2-메틸말론아미드(1.2 g, 9.0 mmol, 단계 A) 및 THF(15 mL)를 오븐-건조 및 질소-폐지된 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 후속으로 이것을 얼음/물 조 내에서 0°C 까지 냉각시켰다. 혼합물을 10분에 걸쳐 정압 적하 깔때기를 통해 BH_3 ·THF(45 mL, 45 mmol)로 적하식으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C 에서 3시간 동안 교반한 후, 5분에 걸쳐 MeOH(5.0 mL)로 일부씩 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 MeOH(20 mL) 및 HCl(5 mL, MeOH 중 4 M) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 0.5시간 동안 교반하고, 여과하고, 여과 케이크를 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-플루오로-2-메틸프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드(62% 수율)를 얻었다.

[0757] 중간체 2: 1-((R)-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로



프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온

[0758]

단계 A: *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 아세트니트릴(1.2 mL) 중 *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.23 mmol), 및 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트(172 mg, 0.46 mmol)에 DIPEA(44 μ L, 0.25 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc(10% MeOH를 함유함)/헥산)로 정제하여 표제 화합물(81% 수율)을 얻었다.

[0759]

단계 B: *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. EtOH(3.8 mL) 중 *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(500 mg, 0.76 mmol, 단계 A)에 하이드라진 1수화물(110 μ L, 2.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 35°C로 가온하고, 18시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 농후한 슬러리가 형성되었다. 반응 혼합물을 빙조 내에서 냉각시키고, 여과하고, 10 mL의 빙랭된 EtOH로 세척하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(100% 수율로 가정함).

[0760]

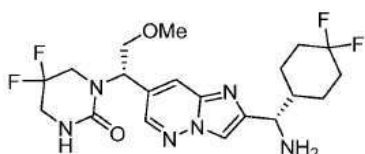
단계 C: *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. THF(12 mL) 중 *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(0.76 mmol, 이론적, 단계 B)의 교반된 용액에 CDI(185 mg, 1.14 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10분 동안 교반하면서 3 M NaOH 수용액(2 mL)으로 처리하고, 이어서 염수로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc(10% MeOH를 함유함)/헥산)로 정제하여 표제 화합물(77% 수율)을 얻었다.

[0761]

단계 D: 1-((R)-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. 바이알에 *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(153 mg, 0.28 mmol, 단계 C) 및 TFA(2 mL, 26.13 mmol)를 투입하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 생성된 오일을 DCM 중에 용해시키고, 용액의 pH가 pH 7을 초과할 때까지 0.5 M NaOH 수용액을 첨가하여 조심스럽게 켄칭(quenching)하였다. 수 층을 DCM으로 세척하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다(100% 수율을 가정함).

[0762]

중간체 3: 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온



[0763]

[0764]

단계 A: *tert*-부틸 ((S)-(7-((S)-1-((R)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 오븐-건조된, N₂ 플러싱된 플라스크에 트라이부틸(메톡시메틸)스타난(1.41 g, 4.22 mmol) 및 THF(20.1 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 냉각시키고(-78°C), *n*-부틸

리튬(1.76 mL, 4.22 mmol, hexan 중 2.4 M)을 적하 방식으로 첨가하였다. -78℃에서 추가 15분 후에, 반응 혼합물을 THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*E*)-((*R*)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(1.00 g, 2.01 mmol)의 용액으로 적하 방식으로 처리하였다. -78℃에서 추가 2시간 동안 교반 시에, 반응 혼합물을 EtOH(0.35 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온되게 하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(40 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제하여, 두 번째로 용리하는 이성질체로서 표제 화합물(39% 수율)을 얻었다.

[0765] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((*R*)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 9의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 백색 포말(100% 수율)로서 표제 화합물을 얻었다.

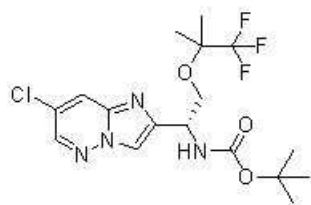
[0766] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 2, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물(84% 수율)을 얻었다.

[0767] 단계 D: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 2, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물(86% 수율)을 얻었다.

[0768] 단계 E: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 D)를 사용하여, 중간체 2, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물(100% 수율)을 얻었다.

[0769] 단계 F: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 E)를 사용하고, 공용매로서 DCM(2 mL)을 첨가하여, 중간체 2, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물(93% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0770] 중간체 4: *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-클로로이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



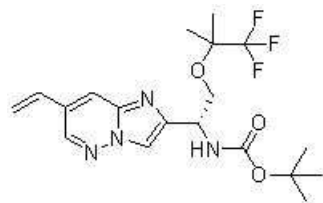
[0771]

[0772]

오븐 건조된 둥근바닥 플라스크에 5-클로로피리다진-3-아민(4.45 g, 34.3 mmol), *tert*-부틸 (S)-(4-(다이메틸(옥소)- λ^6 -설파닐리덴)-3-옥소-1-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)부탄-2-일)카르바메이트(12.7 g, 32.6 mmol), 클로로사이클로헥타다이에닐비스(트라이페닐포스핀)루테늄(II)(630 mg, 0.868 mmol), 소듐 트라이플루오로메탄설포네이트(313 mg, 1.82 mmol) 및 4 Å 분자체(8.9 g)를 투입하였다. 무수 톨루엔(110 mL)을 N_2 분위기 하에서 첨가하고, 이어서 반응물을 24시간 동안 90°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc로 세척하고, 이어서 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% EtOAc/헥산)로 정제하여, 28% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0773]

중간체 5: *tert*-부틸 (R)-(2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-(7-비닐이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)에틸)카르바메이트



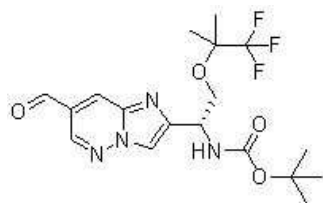
[0774]

[0775]

1,4-다이옥산(33 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-(1-(7-클로로이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(4.05 g, 9.58 mmol, 중간체 4) 및 포타슘 비닐트라이플루오로보레이트(1.93 g, 14.4 mmol)의 용액에 H_2O (5 mL) 중 삼염기성 인산칼륨(6.10 g, 28.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 N_2 스팩징에 의해 탈기하고, 이어서 RuPhos Pd G3(200 mg, 0.239 mmol)을 첨가하고, 베셀(vessel)을 테플론 격막으로 밀봉하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 이 시간 후에, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, H_2O 로 희석시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0776]

중간체 6: *tert*-부틸 (R)-(1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



[0777]

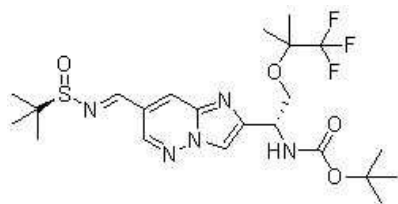
[0778]

1,4-다이옥산(12 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-(2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)-1-(7-비닐이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)에틸)카르바메이트(3.97 g, 9.58 mmol, 중간체 5) 및 오스뮴산칼륨(VI) 2수화물(88 mg, 0.24 mmol)의 잘 교반된 혼합물에 H_2O (11 mL) 중 과요오드산나트륨(8.20 g, 38.3 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc로 세척하고, 이어서 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 69% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0779]

중간체 7: *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((E)-((R)-*tert*-부틸설파닐)이미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-

((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



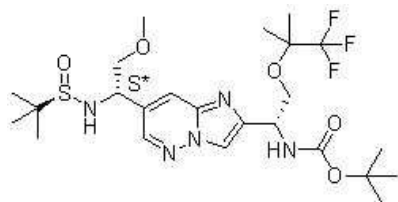
[0780]

[0781]

CH₂Cl₂(21 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(2.75 g, 6.60 mmol, 중간체 6), (*R*)-2-메틸프로판-2-설피나미드(1.12 g, 9.25 mmol), 및 Cs₂CO₃(3.01 g, 9.25 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 87% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0782]

중간체 8: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



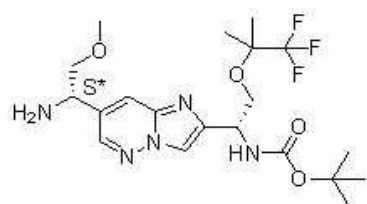
[0783]

[0784]

THF(10 mL) 중 트라이부틸(메톡시메틸)스타난(948 mg, 2.83 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, *n*-부틸리튬(1.8 mL, 헥산 중 1.6 M, 2.8 mmol)을 적가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 이어서 THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*E*)-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(700 mg, 1.35 mmol, 중간체 7)의 용액을 10분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 EtOH(0.24 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온되게 하였다. 이 혼합물에 포화 NaHCO₃ 수용액(1.5 mL) 및 불화칼륨(1.3 g, 11 mmol, 규조토(예를 들어, Celite®) 상의 50% w/w)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 16시간 동안 교반하고, 이어서 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 17% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0785]

중간체 9: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트

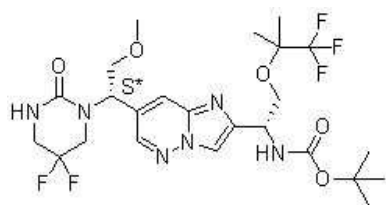


[0786]

[0787]

EtOAc(1 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(126 mg, 0.223 mmol, 중간체 8)의 용액에 HCl(0.11 mL, 0.45 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하고, 이어서 HCl(0.055 mL, 0.23 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이어서 H₂O(5 mL)로 희석시켰다. 생성된 용액을 3:2 헥산/EtOAc로 2회 세척하고, 이들 추출물을 폐기하였다. 수성 혼합물의 pH를 Na₂CO₃(71 mg)의 첨가에 의해 조정하였다. 생성된 용액을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 68% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0788] 중간체 10: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



[0789]

[0790] 단계 A: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 아세토니트릴(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(70 mg, 0.15 mmol, 중간체 9), 및 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트(113 mg, 0.303 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(29 μ L, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 36시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시키고, H₂O로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하고, 이어서 합한 유기 추출물을 포화 NH₄Cl 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0791]

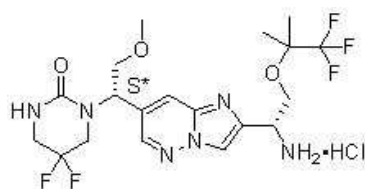
단계 B: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. EtOH(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(104 mg, 0.152 mmol, 단계 A)의 용액에 하이드라진 1수화물(120 μ L, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 농후한 슬러리가 형성되었다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0792]

단계 C: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(84 mg, 0.15 mmol, 단계 B)의 교반된 용액에 CDI(74 mg, 0.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 H₂O로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 0.05 M HCl 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0793]

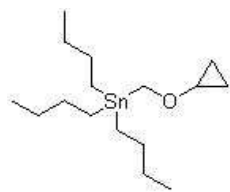
중간체 11: 1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드



[0794]

[0795] HCl(0.76 mL, 3.0 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(84 mg, 0.15 mmol, 중간체 10)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 이어서 MeOH로 희석시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeCN 중에 용해시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

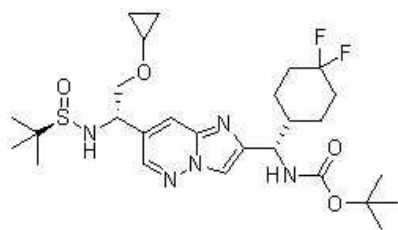
[0796] 중간체 12: 트라이부틸 (사이클로프로폭시메틸)스타난



[0797]

[0798] N_2 하에서 NaH(0.500 g, 12.5 mmol, 광유 중 60%)가 담긴 반응 바이알에 DMF(40 mL)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 이어서 사이클로프로판올(0.789 mL, 12.5 mmol)을 적가하였다. 반응물을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 이어서 트라이부틸(요오도메틸)스타난(3.32 mL, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 H_2O 로 켄칭하고, 5% LiCl 수용액으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 25 mL)로 추출하고, 이어서 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 20% EtOAc/헥산)로 정제하여 100% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

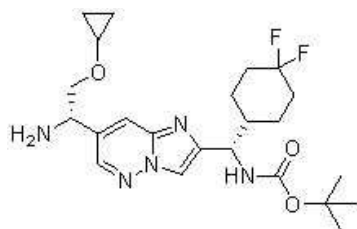
[0799] 중간체 13: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트



[0800]

[0801] THF(10 mL) 중 트라이부틸(사이클로프로폭시메틸)스타난(800 mg, 2.22 mmol, 중간체 12)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, *n*-부틸리튬(1.4 mL, 헥산 중 1.6 M, 2.2 mmol)을 적가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 이어서 THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(525 mg, 1.06 mmol)의 용액을 10분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 EtOH(0.19 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온되게 하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 60% 아세톤/(0.1% TEA를 함유하는 헥산))로 정제하여, 48% 수율로 표제 화합물을 얻었다. 입체화학은 중간체 14의 모셔(Mosher) 에스테르 분석에 의해 배정되었다.

[0802] 중간체 14: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트

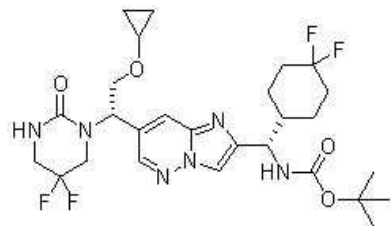


[0803]

[0804] EtOAc(3.5 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(300 mg, 0.527 mmol, 중간체 13)의 용액에 HCl(0.33 mL, 1.3 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 H_2O 로 희석시켰다. 생성된 용액을 헥산으로 2회 세척하고, 이들 추출물을 폐기하였다. 수성 혼합물의 pH를 3 M NaOH 수용액(0.7 mL)의 첨가에 의해 조정하고, 이어서 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용

하였다. 입체화학은 모서 에스테르 분석에 의해 결정되었다.

[0805] 중간체 15: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트



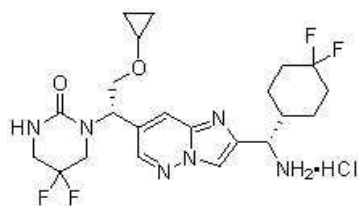
[0806]

[0807] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 아세트니트릴(2.6 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(245 mg, 0.527 mmol, 중간체 14), 및 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트(354 mg, 0.949 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(138 μ L, 0.791 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/헥산)로 정제하여 55% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0808] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. EtOH(3 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(0.20 g, 0.29 mmol, 단계 A)의 용액에 하이드라진 1수화물(220 μ L, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 농후한 슬러리가 형성되었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 이어서 5% LiCl 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 92% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0809] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. CH₂Cl₂(5 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(150 mg, 0.27 mmol, 단계 B) 및 DIPEA(116 μ L, 0.671 mmol)의 교반된 용액을 0°C로 냉각시키고, 이어서 CH₂Cl₂(0.5 mL) 중 트라이포스겐(32 mg, 0.11 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 15분 동안 교반하고, 이어서 H₂O 및 2 M HCl 수용액(0.67 mL, 1.3 mmol)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂로 3회 추출하고, 이어서 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0810] 중간체 16: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드



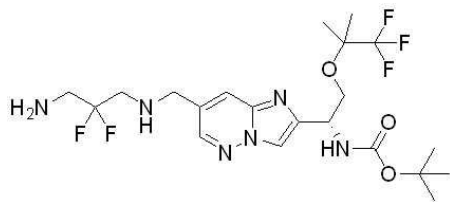
[0811]

[0812] *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트

조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(중간체 15)를 사용하여, 중간체 11의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. EtOAc(50 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL) 중에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드(1.12 g, 1.87 mmol)를 용해 시킴으로써 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드를 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(이하, 중간체 16A로 알려짐)로 전환시키고, 이어서 3 M NaOH 수용액을 첨가함으로써 용액의 pH를 pH 11로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 25 mL)로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 백색 고체(99% 수율)로서 중간체 16A를 얻었다.

[0813]

중간체 17: *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트

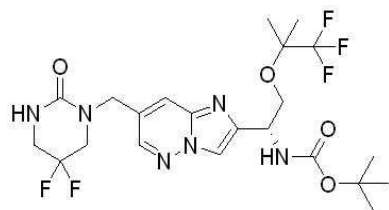


[0814]

DCM(6 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(72 mg, 0.173 mmol, 중간체 6) 및 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드(63.3 mg, 0.346 mmol)가 투입된 플라스크에 트라이에틸아민(0.121 mL, 0.865 mmol)을 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 반응물을 실온에서 교반하고, 이어서 40°C로 가열하였다. 1시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(1 mL), 시아노붕소수소화나트륨(65.2 mg, 1.04 mmol), 및 AcOH(0.040 mL, 0.692 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에, LCMS 분석은 모든 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트가 소비되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액 및 CH₂Cl₂로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0815]

중간체 18: *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



[0816]

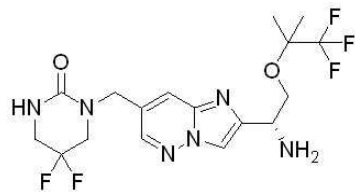
[0817]

THF(4.3 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(84.1 mg, 0.165 mmol, 중간체 17)에 CDI(84.1 mg, 0.519 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65°C로 가열하였다. 75분 후에, LCMS 분석은 모든 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트가 소비되었음을 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 M NaOH 수용액(1.5 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 추가로 추출하였다(2회). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/헥산)로 정제하여 67% 수율(62.4 mg)로 표제 화합물을 얻었다.

[0818]

중간체 19: (*R*)-1-((2-(1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리

다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



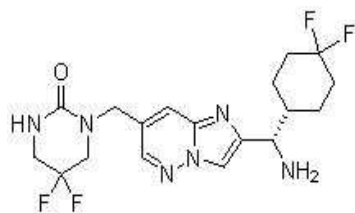
[0819]

[0820]

CH₂Cl₂(21 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(62.4 mg, 0.116 mmol, 중간체 18)의 혼합물에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(0.18 mL, 2.33 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20분 후에, LCMS 분석은 모든 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트가 소비되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc(2 mL)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 2회 세척하였다. 이어서, 수성 층을 4:1 DCM/IPA 혼합물로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0821]

중간체 20: (*S*)-1-((2-((아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[0822]

[0823]

단계 A: *tert*-부틸 (*S*)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. DCM(8.6 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(300 mg, 0.761 mmol), 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드(418 mg, 2.28 mmol), 및 트라이에틸아민(0.742 mL, 5.32 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 아세트산(0.261 mL, 4.56 mmol) 및 MeOH(1.5 mL)를 첨가하였다. 추가 5분 후에, 시아노붕소수화나트륨(167 mg, 2.65 mmol)을 첨가하고, 불균질한 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30 mL), 포화 중탄산나트륨 수용액(30 mL)으로 희석시키고, 3 M 수산화나트륨 수용액(30 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 검을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0824]

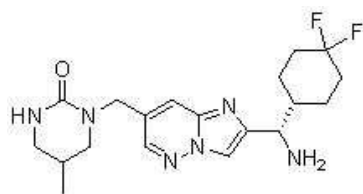
단계 B: *tert*-부틸 (*S*)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 단계 A에서 제조된 *tert*-부틸 (*S*)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(0.76 mmol, 이론적)를 THF(10 mL)로 희석시키고, CDI(370 mg, 2.28 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 THF(90 mL)로 희석시키고, 45분 동안 60°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 3 M 수산화나트륨 수용액(3 mL)으로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 염수(20 mL)로 희석시키고, 층을 분리하였다. 유기 층을 0.1 M HCl 수용액(2 x 10 mL) 및 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 검을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0825]

단계 C: (*S*)-1-((2-((아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. DCM(3.7 mL) 중 단계 B에서 제조된 *tert*-부틸 (*S*)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(500 mg)의 냉각된(0°C) 용액에 TFA(3.7 mL, 48 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 1.5

시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 이어서 EtOAc(20 mL), 염수(30 mL), 3 M 수산화나트륨 수용액(5 mL), 및 포화 중탄산나트륨 수용액(3 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 20 mL) 및 DCM(6 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 황색 필름으로서 표제 화합물(88.3% 수율, 3개의 단계에 걸침)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0826] 중간체 21: 1-((2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-메틸 테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



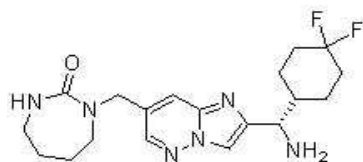
[0827]

[0828] 단계 A: *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 *tert*-부틸 (3-아미노-2-메틸프로필)카르바메이트를 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0829] 단계 B: *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(0.76 mmol, 이론적, 단계 A)를 THF(10 mL)로 희석시키고, 포타슘 *tert*-펜톡사이드(1.5 mL, *tert*-아밀 알코올 중 2 M)로 처리하고, 60°C로 가온하였다. 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 M HCl 수용액(5 mL)으로 처리하고, EtOAc(30 mL), 염수(30 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 오일을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0830] 단계 C: 1-((2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-메틸 테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 (S)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물(312 mg)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0831] 중간체 22: (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-1,3-다이아제판-2-온



[0832]

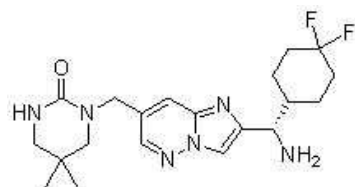
[0833] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-((7-(((4-아미노부틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 1,4-다이아미노부탄을 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0834] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-((7-(((4-아미노부틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 20, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0835] 단계 C: (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-1,3-다이

아제판-2-온. (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-1,3-디아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0836] 중간체 23: (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



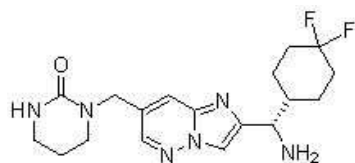
[0837]

[0838] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노-2,2-다이메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 2,2-다이메틸프로판-1,3-다이아민을 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0839] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5,5-다이메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노-2,2-다이메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 20, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0840] 단계 C: (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 (S)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5,5-다이메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0841] 중간체 24: (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[0842]

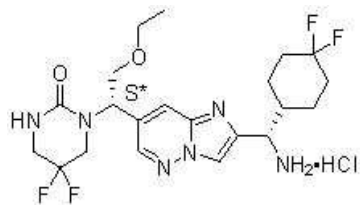
[0843] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 1,3-다이아미노프로판을 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0844] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 20, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0845] 단계 C: (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 (S)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-

((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0846] 중간체 25: 1-((*S**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-에톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드



[0847]

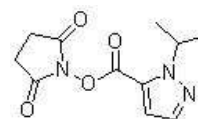
[0848] 단계 A. 트라이부틸(에톡시메틸)스타난. 사이클로프로판올 대신에 에탄올을 사용하여, 중간체 12의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 86% 수율로 제조하였다.

[0849] 단계 B. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 트라이부틸(사이클로프로폭시메틸)스타난 대신에 트라이부틸(에톡시메틸)스타난(단계 A)을 사용하여, 중간체 13의 합성과 유사한 방식으로 56% 수율로 표제 화합물을 제조하였다.

[0850] 단계 C. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-아미노-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 14의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였으며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0851] 단계 D. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-아미노-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 15의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 60% 수율로 제조하였다.

[0852] 단계 E. 1-((*S**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-에톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 D)를 사용하여, 중간체 11의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 92% 수율로 제조하였다.



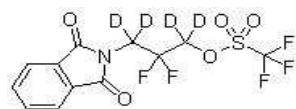
[0853] 중간체 26: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트

[0854] 단계 A. 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르보닐 클로라이드. 둥근바닥 플라스크에 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실산(1 g, 6.5 mmol) 및 DCM(13 mL)을 투입하고, 질소 분위기 하에서 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에 염화옥살릴(1.1 mL, 13.0 mmol), 이어서 DMF(0.05 mL, 0.65 mmol)를 적가하였다. 반응물을 교반하였으며, 이 동안에 그것은 실온으로 서서히 가온되었다. 일단 가스 발생이 중지되었으면, 반응물을 감압 하에서 농축시켜 황색 오일을 얻었으며, 이어서 이것을 12 mL의 건성 DCM 중에 용해시키고, 2 M 용액으로서 저장하였다.

[0855] 단계 B. 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트. 둥근바닥 플라스크에 *N*-하이드록시석신이미드(1.1 g, 9.7 mmol), DCM(25 mL), 및 DIPEA(16 mL, 6.5 mmol)를 투입하고, 질소 분위기 하에

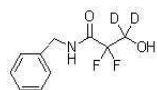
서 0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르보닐 클로라이드의 용액(13 mL, 6.5 mmol, DCM 중 2 M, 단계 A)을 첨가하였다. 이 용액을 1시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되게 하였다. 이 용액을 물, 그리고 이어서 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 단리된 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc(10% MeOH를 함유함)/헥산)로 정제하여, 황백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0856] 중간체 27: 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄ 트라이플루오로메탄설포네이트



[0857]

[0858] 단계 A. *N*-벤질-2,2-다이플루오로-3,3-*d*₂-3-하이드록시프로판아미드. 플라스크에 메틸 3-(벤질아미노)-2,2-다이플루오로-3-옥소프로판노에이트(2 g, 8.2 mmol), MeOH(42 mL)를 투입하고, 0℃로 냉각시켰다. 차가운 용액에 붕중소화나트륨(860 mg, 20.6 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 물(15 mL)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 반응물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 생성된 용액을 물로 추가로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 백색 고체로서 *N*-벤질-2,2-다이플루오로-3,3-*d*₂-3-하이드록시프로판아미드:



(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0859]

단계 B. 3-(벤질아미노)-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1-올. 플라스크에 *N*-벤질-2,2-다이플루오로-3,3-*d*₂-3-하이드록시프로판아미드(7.7 g, 35.5 mmol, 단계 A), 및 THF(230 mL)를 투입하였다. 반응물에 삼불화붕소 다이에틸테레이트(18.8 mL, 46.5 중량%, 70.9 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(50 mL)를 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 농축 건조시켰다. 에틸 아세테이트를 생성된 백색 고체에 첨가하고, 남아 있는 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0860]

단계 C. 3-아미노-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1-올. 플라스크에 3-(벤질아미노)-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1-올(7.1 g, 34.3 mmol, 단계 B), MeOH(690 mL), Pd/C(3.7 g, 3.4 mmol, 10 중량% Pd), 및 압모늄 포르메이트(21.7 g, 343.9 mmol)를 투입하였다. 반응물을 60℃로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 규조토(예를 들어, Celite®) 패드를 통해 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 황백색 고체를 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0861]

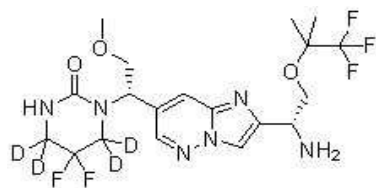
단계 D. 2-(2,2-다이플루오로-3-하이드록시프로필-1,1,3,3-*d*₄)아이소인돌린-1,3-다이온. 플라스크에 3-아미노-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1-올(3.6 g, 34.4 mmol, 단계 C), *N*-카르브에톡시프탈이미드(8.7 g, 39.6 mmol), THF(86 mL), 및 DIPEA(23.7 mL, 137 mmol)를 투입하였다. 이어서, 반응 혼합물을 12시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 물(250 mL)을 생성된 잔류물에 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 이 시간 동안에 고체가 형성되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에서 하룻밤 건조시켜, 백색 분말로서 표제 화합물(단계 B, 단계 C 및 단계 D에 걸쳐 59% 수율)을 얻었다.

[0862]

단계 E: 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄ 트라이플루오로메탄설포네이트. 플라스크에 2-(2,2-다이플루오로-3-하이드록시프로필-1,1,3,3-*d*₄)아이소인돌린-1,3-다이온(1.5 g, 5.9 mmol, 단계 D), DCM(20 mL), 및 피리딘(0.53 mL, 6.6 mmol)을 투입하고, 트라이플루오로메탄설포닉산 무수물(1.1 mL, 6.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 물(5 mL)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 5 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 50% 수율로 황

백색 고체를 얻었다.

- [0863] 중간체 28: 1-((S)-1-(2-((R)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온-4,4,6,6- d_4



[0864]

- [0865] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-1-(6-클로로-7-((S)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 플라스크에 *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(484 mg, 0.98 mmol, 중간체 48), 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4 트라이플루오로메탄설포네이트(458 mg, 1.2 mmol, 중간체 27), MeCN(3.5 mL), 및 DIPEA(0.33 mL, 1.9 mmol)를 투입하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2x)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트(10% MeOH를 함유함):헥산)로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(71%)을 얻었다.

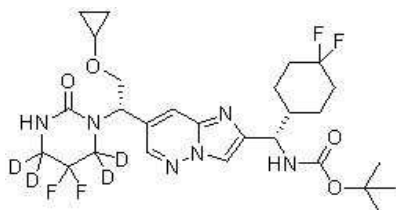
- [0866] 단계 B: *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 바이알에 *tert*-부틸 ((R)-1-(6-클로로-7-((S)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(450 mg, 0.62 mmol, 단계 A), 2-메틸-2-부탄올(20 mL), 2,2,2-트라이플루오로에탄올(10 mL), Pd/C(381 mg, 10 중량% Pd), 및 암모늄 포르메이트(1.3 g, 21.7 mmol)를 투입하였다. 바이알을 90°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®) 패드를 통해 여과하고, 고체를 에탄올로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시켜, 황색 고체로서 표제 화합물(100%)을 얻었다.

- [0867] 단계 C: *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 플라스크에 교반 막대, *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(435 mg, 0.63 mmol, 단계 B), 에탄올(3.3 mL), 및 하이드라진 1수화물(0.42 mL, 6.3 mmol)을 투입하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2x)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 유리질 고체(71%)를 얻었다.

- [0868] 단계 D: *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 플라스크에 *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(241 mg, 0.43 mmol, 단계 C), THF(8.6 mL), CDI(209 mg, 1.3 mmol), 및 DIPEA(0.22 mL, 1.3 mmol)를 투입하였다. 반응물을 60°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(2x)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트(10% MeOH를 함유함):헥산)로 정제하여, 유리질 고체로서 표제 화합물(45%)을 얻었다.

[0869] 단계 E: 1-((S)-1-(2-((R)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄. 플라스크에 *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(105 mg, 0.18 mmol, 단계 D), 및 TFA(1 mL)를 투입하였다. 반응물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 고체(100%)를 얻었다.

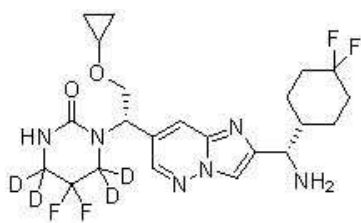
[0870] 중간체 29: *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트



[0871]

[0872] 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 대신에 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄ 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 27)를 사용하고, *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(중간체 14)를 사용하여, 중간체 10에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(30% 수율)을 제조하였다.

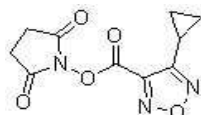
[0873] 중간체 30: 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄



[0874]

[0875] *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(중간체 29)를 사용하여, 중간체 28, 단계 B에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(71% 수율)을 제조하였다.

[0876] 중간체 31: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트



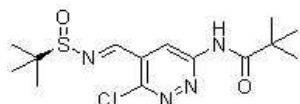
[0877]

[0878] 단계 A: 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르보닐 클로라이드. 플라스크에 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산(200 mg, 1.3 mmol) 및 DCM(2.5 mL)을 투입하고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 염화옥살릴(0.22 mL, 2.6 mmol) 및 1 방울의 DMF를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하면서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 황색 오일을 얻었으며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0879] 단계 B: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트. 단계 A로부터의

잔류물을 DCM(3.2 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 용액에 *N*-하이드록시석신이미드(231 mg, 1.9 mmol), 및 DIPEA(0.34 mL, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하면서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(3 mL)을 첨가함으로써 퀀칭하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트(10% MeOH를 함유함)/헥산)로 정제하여, 투명 오일로서 표제 화합물(40% 수율)을 얻었다.

[0880] 중간체 32: (*R,E*)-*N*-(5-(((*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드



[0881]

[0882] 단계 A: *N*-(6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. DCM(5000 mL) 중 6-클로로피리다진-3-아민(350 g, 2.70 mol) 및 피리딘(427 g, 5.40 mol)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에서 0℃에서 2,2-다이메틸프로판노일 클로라이드(814 g, 6.75 mol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(aq.)을 사용하여 pH 7 내지 8로 염기성화하고, 생성된 혼합물을 DCM(3 x 3 L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1 x 2 L) 및 물(1 x 2 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르(2 L)로 분쇄(trituration)하여 정제하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여, 87% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0883]

단계 B: *N*-(6-클로로-5-요오도피리다진-3-일)피발아미드. TMPMgCl.LiCl의 교반된 용액(6.8 L, 6.8 mol)에 질소 분위기 하에서 -60℃에서 THF(5.0 L) 중 *N*-(6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(560 g, 2.62 mol, 단계 A)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 -55℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 THF(3.0 L) 중 요오드(998 g, 3.93 mol)를 -60℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -55℃에서 추가 1시간 동안 교반하고, 이어서 반응물을 -40℃에서 포화 NH₄Cl(aq.)(2 L)을 첨가함으로써 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 3 L)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 Na₂S₂O₄ 수용액(1 x 2 L) 및 염수(1 x 2 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(33% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 69% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

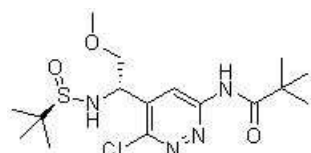
[0884]

단계 C: *N*-(6-클로로-5-포르밀피리다진-3-일)피발아미드. THF(6.0 L) 중 *N*-(6-클로로-5-요오도피리다진-3-일)피발아미드(607 g, 1.79 mol, 단계 B)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에서 0℃에서 광유 중 NaH의 60% 분산액(93.0 g, 2.32 mol)을 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 실온에서 30분 동안 교반하고, 아이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체(1.99 L, 2.59 mol)를 -60℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -55℃에서 추가 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 THF(700 mL) 중 다이메틸포름아미드(653 g, 8.94 mol)를 -60℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NH₄Cl 수용액(2 L)을 첨가함으로써 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 3 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1 x 2 L) 및 물(1 x 2 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0885]

단계 D: (*R,E*)-*N*-(5-(((*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. DCM(2.20 L) 중 *N*-(6-클로로-5-포르밀피리다진-3-일)피발아미드(372 g, 1.54 mol, 단계 C) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설피나미드(243 g, 2.00 mol)의 교반된 용액에 중황산칼륨(272 g, 2.00 mol)을 실온에서 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온에서 물(2 L)로 퀀칭하였다. 혼합물을 DCM(3 x 1.5 L)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물(1 x 1 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 2개의 단계에 걸쳐 60% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

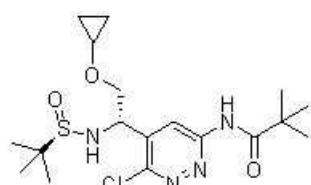
[0886] 중간체 33: *N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드



[0887]

[0888] THF(360 mL) 중 마그네슘(47.4 g, 1.95 mol)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에서 실온에서 다이브로모에탄(13.7 g, 74.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 실온에서 30분 동안 교반하고, 추가의 다이브로모에탄(60.0 g, 222 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃로 가열하고, 염화제2수은(4.72 g, 17.4 mmol)을 일부씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 20분 동안 교반하였다. 이어서, 톨루엔(30 mL) 중 MOMBr(22.1 g, 177 mmol)을 실온에서 적가하고, 추가 20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -15℃로 냉각시킨 후, 톨루엔(270 mL) 중 MOMBr(200 g, 1.60 mol)을 더 적가하고, 생성된 혼합물을 -15℃에서 40분 동안 교반하였다. 혼합물에 LiCl(74.0 g, 1.74 mol)을 일부씩 적가하고, 생성된 혼합물을 -15℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 -20℃에서 THF(360 mL) 중 (*R,E*)-*N*-(5-(((*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(60.0 g, 174 mmol, 중간체 32)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃에서 추가 30분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(aq.)(5 L)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 2 L)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(1 x 2 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc/석유 에테르), 역상 플래시 크로마토그래피(40%) MeCN/물(0.1% NH₄HCO₃), 및 키랄 SFC(CHIRAL ART 셀룰로스-SC, 5 μm, 5 x 25 cm, 30% MeOH/CO₂)로 순차적으로 정제하여, 21% 수율로, 두 번째로 용리하는 이성질체로서 표제 화합물을 얻었다.

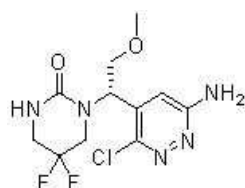
[0889] 중간체 34: *N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드



[0890]

[0891] *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*E*)-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 (*R,E*)-*N*-(5-(((*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(중간체 32)를 사용하여, 중간체 13과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/석유 에테르), 분취용 HPLC(Xtimate C18, 10 μm, 40 x 150 mm, 35 내지 65% MeCN/물(0.05% NH₃ 수용액(10 mM NH₄HCO₃를 함유함)), 및 키랄 SFC(DAICEL CHIRALPAK AD, 10 μm, 30 x 250 mm, 10% EtOH(0.1% 암모니아 수용액을 함유함)/CO₂)로 정제하여, 6% 수율로, 두 번째로 용리하는 분획으로서 표제 화합물을 얻었다.

[0892] 중간체 35: (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[0893]

[0894] 단계 A: (*S*)-*N*-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. 실온에서 EtOAc(102 mL) 중 *N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(중간체 33, 8.00 g, 20.5 mmol)의 교반된 용액에 1,4-다이옥산 중 HCl의 용액(4 M, 20.5 mL, 81.9 mmol)을 첨가하였다. 5 시간 후에, 반응 혼합물을 헥산(150 mL) 및 물(200 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 HCl 수용액

(0.05 M, 2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 3 M NaOH 수용액을 사용하여 pH 11이 되게 하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 고체로서 표제 화합물(>99% 수율, 미량의 EtOAc를 함유함)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

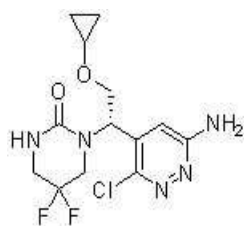
[0895] 단계 B: (S)-N-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드. N₂ 분위기 하에서 ACN(68.8 mL) 중 (S)-N-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(5.87 g, 20.6 mmol, 단계 A)의 교반된 용액에 DIPEA(5.75 mL, 33.0 mmol) 및 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트(10.8 g, 28.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 55℃로 가열하였다. 23시간 후에, 추가 분량의 DIPEA(0.90 mL, 5.22 mmol) 및 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트(1.60 g, 4.29 mmol)를 첨가하고, 추가 72시간 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0.1% (v/v) TEA를 함유하는 헥산 중 10 내지 50% 아세톤)로 정제하여 표제 화합물(80%)을 얻었다.

[0896] 단계 C: (S)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온. 1,4-다이옥산(40 mL) 중 (S)-N-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드(4.11 g, 8.06 mmol, 단계 B)의 교반된 용액에 H₂SO₄ 수용액(3 M, 80.6 mL, 242 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(80 mL) 및 물(80 mL)로 희석시키고, 0℃로 냉각시키고, 교반하면서(가스 발생) NaHCO₃(40 g)로 일부씩 처리하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃수용액(100 mL)으로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(4 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 고체로서 표제 화합물(>99% 수율, 미량의 EtOAc를 함유함)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0897] 단계 D: (S)-N¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민. EtOH(115 mL) 중 (S)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온(3.43 g, 8.06 mmol, 단계 C)의 교반된 현탁액에 하이드라진 수화물(1.20 mL, 24.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 56시간 동안 40℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 여과하고, 여과 케이크를 빙랭된 EtOH(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여과액을 증발 건조시켜 표제 화합물(98%)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0898] 단계 E: (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. THF(200 mL) 중 CDI(1.40 g, 8.63 mmol)의 냉각된(0℃) 교반된 용액에 5분에 걸쳐 적하식으로 THF(50 mL) 중 (S)-N¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민(2.22 g, 7.51 mmol, 단계 D)의 현탁액에 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 6시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시키고, 역상 염기성 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm 컬럼 50 x 250 mm, 5 내지 100% 아세토니트릴/물(20 mM NH₄OH를 함유함))로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물(71% 수율)을 얻었다.

[0899] 중간체 36: (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온



[0900]

[0901] 단계 A: (S)-N-(5-(1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. N-(5-(((S)-1-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드 대신에 N-(5-(((S)-1-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(중간체 34)를 사용하여,

중간체 35, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(99% 수율)을 합성하고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

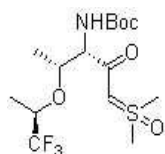
[0902] 단계 B: (S)-N-(6-클로로-5-(2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)피리다진-3-일)피발아미드. (S)-N-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (S)-N-(5-(1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 35, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(78% 수율)을 합성하였다.

[0903] 단계 C: (S)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온. (S)-N-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (S)-N-(6-클로로-5-(2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)피리다진-3-일)피발아미드(단계 B)를 사용하여, 중간체 35, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다(99% 수율, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였음).

[0904] 단계 D: (S)-N¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민. (S)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온 대신에 (S)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온(단계 C)을 사용하여, 중간체 35, 단계 D와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다(99% 수율, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였음).

[0905] 단계 E: (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. (S)-N¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민을 대신하여 (S)-N¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민(단계 D)을 사용하여, 중간체 35, 단계 E와 유사한 방식으로 표제 화합물(18% 수율)을 합성하였다.

[0906] 중간체 37: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트

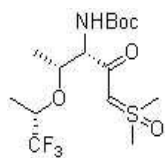


[0907]

[0908] 단계 A: (*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판산. 수소화나트륨(3.5 g, 88 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 0℃에서 DMF(70 mL) 중 (*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(5.0 g, 44 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 0℃로 재냉각시켰다. DMF(5 mL) 중 (S)-2-브로모프로판산(6.0 g, 40 mmol)의 별도의 용액을 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 이 시간 후에, 반응 혼합물을 얼음 냉각된 물(100 mL)에 붓고, MTBE(25 mL)로 추출하였다. 2 N HCl 수용액(15 mL)을 첨가하여 혼합물의 pH가 pH = 5 내지 6이 될 때까지 수성 층의 pH를 조정하였다. 이 수성 층을 MTBE(80 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 93% 수율로 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0909] 단계 B: (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판아미드. 둥근바닥 플라스크에 (*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판산(7.6 g, 41 mmol, 단계 A), DMF(70 mL), HATU(20 g, 53 mmol), 및 DIPEA(18 mL, 102 mmol)를 투입하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, *N*,*O*-다이메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드(6.0 g, 61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 12시간 동안 교반하고, 이 시점 후에, 반응물을 물(30 mL)로 켄칭하고, MTBE(50 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE(80 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(9 내지 17% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서 58% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

- [0910] 단계 C: (*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판알. 둥근바닥 플라스크에 (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판아미드(5.4 g, 24 mmol, 단계 B) 및 THF(300 mL)를 투입하고, -78℃로 냉각시키고, LAH(4.5 g, 120 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 후속으로 -78℃에서 적하식으로 물(20 mL)로 켄칭하였다. 포화 소듐 포타슘 타르트레이트 수용액(120 mL)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하고, 이어서 MTBE(120 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 100% 수율로 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [0911] 단계 D: (*S*)-2-메틸-*N*-((*R,E*)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필리덴)프로판-2-설펜아미드. 둥근바닥 플라스크에 (*R*)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판알(7.4 g, 44 mmol, 단계 C), THF(250 mL), CuSO₄(28 g, 174 mmol), (*S*)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(7.9 g, 65 mmol), 및 PPTS(2.2 g, 8.7 mmol)를 투입하고, 생성된 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 이 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일로서 73% 수율로 표제 화합물을 얻었다.
- [0912] 단계 E: (*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-시아노-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아미드. DCM(100 mL) 중 (*S*)-2-메틸-*N*-((*R,E*)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필리덴)프로판-2-설펜아미드(8.7 g, 32 mmol, 단계 D), TMSCN(5.5 mL, 44 mmol), Sc(OTf)₃(3.1 g, 6.4 mmol), 및 4 Å 분자체(5 g)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 60 EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 79% 수율로 무색 오일로서 표제 화합물을 얻었다.
- [0913] 단계 F: *O*-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-*L*-트레오닌 하이드로겐 클로라이드. (*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-시아노-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(7.6 g, 25 mmol, 단계 E)를 1,4-다이옥산(120 mL) 및 물(20 mL) 중 4M HCl 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켜, 갈색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 100% 수율을 가정하여 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [0914] 단계 G: *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-*L*-트레오닌.
- [0915] 둥근바닥 플라스크에 *O*-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-*L*-트레오닌 하이드로겐 클로라이드(7.3 g, 25 mmol, 단계 F), THF(100 mL), 및 1 M NaOH 수용액(101 mL)을 투입하고, 실온에서 0.5시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, Boc₂O(5.5 g, 25 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 2상 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 이어서, 수성 층을 시트르산을 사용하여 pH 3 내지 4로 산성화하였다. 이어서, 산성 수성 층을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 88% 수율로 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [0916] 단계 H: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트. THF(250 mL) 중 트라이메틸설포옥소늄 요오다이드(15.5 g, 49.2 mmol)의 현탁액에 포타슘 *tert*-부톡사이드의 1 M THF 용액(73.7 mL, 73.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 별도의 플라스크 내에서, THF(250 mL) 중 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-*L*-트레오닌(15.5 g, 49.2 mmol, 단계 G)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 한꺼번에 CDI(9.57 g, 59.0 mmol)를 투입하고, 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 앞서 제조된 용액에 적가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/석유 에테르) 및 키랄 SFC(DAICEL CHRALPAK AD, 10 μm, 50 x 250 mm, 20% EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 정제하여, 첫 번째로 용리하는 분획으로서 21% 수율로 표제 화합물을 얻었다.
- [0917] 중간체 38: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트



[0918]

[0919]

단계 A: (R)-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판산. (R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 대신에 (S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올을 사용하여, 중간체 37, 단계 A와 유사한 방식으로 80% 수율로 표제 화합물을 합성하였다.

[0920]

단계 B: (R)-N-메톡시-N-메틸-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판아미드. (R)-2-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판산 대신에 (R)-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판산(단계 A)을 사용하여, 중간체 37, 단계 B와 유사한 방식으로 46% 수율로 표제 화합물을 합성하였다.

[0921]

단계 C: (R)-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판알. (R)-N-메톡시-N-메틸-2-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판아미드 대신에 (R)-N-메톡시-N-메틸-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판아미드(단계 B)를 사용하여, 중간체 37, 단계 C와 유사한 방식으로 80% 수율로 표제 화합물을 합성하였다.

[0922]

단계 D: (S)-2-메틸-N-((R,E)-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필렌)프로판-2-설피나미드. (R)-2-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판알 대신에 (R)-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판알(단계 C)을 사용하여, 중간체 37, 단계 D와 유사한 방식으로 55% 수율로 표제 화합물을 합성하였다.

[0923]

단계 E: (S)-N-((1R,2R)-1-시아노-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드. (S)-2-메틸-N-((R,E)-2-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필렌)프로판-2-설피나미드 대신에 (S)-2-메틸-N-((R,E)-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필렌)프로판-2-설피나미드(단계 D)를 사용하여, 중간체 37, 단계 E와 유사한 방식으로 91% 수율로 표제 화합물을 합성하였다.

[0924]

단계 F: O-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-L-트레오닌 하이드로겐 클로라이드. (S)-N-((1R,2R)-1-시아노-2-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드 대신에 (S)-N-((1R,2R)-1-시아노-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드(단계 E)를 사용하여, 중간체 37, 단계 F와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다(100% 수율을 가정함).

[0925]

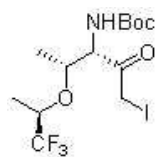
단계 G: N-(tert-부톡시카르보닐)-O-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-L-트레오닌. O-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-L-트레오닌 하이드로겐 클로라이드 대신에 O-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-L-트레오닌 하이드로겐 클로라이드(단계 F)를 사용하여, 중간체 37, 단계 G와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0926]

단계 H: tert-부틸 ((3S,4R)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트. N-(tert-부톡시카르보닐)-O-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-L-트레오닌 대신에 N-(tert-부톡시카르보닐)-O-((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-L-트레오닌(단계 G)을 사용하여, 중간체 37, 단계 H와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/석유 에테르) 및 키랄 SFC(DAICEL CHRALPAK AD, 10 μm, 50 x 250 mm, 15% EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 정제하여, 첫 번째로 용리하는 분획으로서 19% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0927]

중간체 39: tert-부틸 ((3S,4R)-1-요오도-2-옥소-4-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트



[0928]

[0929]

단계 A: tert-부틸 ((3S,4R)-1-클로로-2-옥소-4-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트. 오븐 건조된 둥근바닥 플라스크에 N₂ 분위기 하에서 무수 염화리튬(120 mg, 2.85 mmol) 및 tert-부

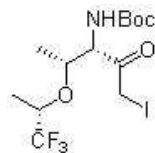
틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트(400 mg, 1.03 mmol, 중간체 37)를 투입하였다. 무수 THF(7.2 mL)를 첨가하고, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 메탄설폰산(71.5 μL, 1.01 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 유지하고, 이어서 3시간 동안 60℃로 가열하였다. 이 시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석시키고, 1:1 EtOAc:헥산으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0930]

단계 B: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트. 아세톤 중 *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-클로로-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트(354 mg, 1.02 mmol, 단계 A) 및 NaI(1.53 g, 10.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc로 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 포화 티오황산나트륨 수용액으로 세척하고, 이어서 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0931]

중간체 40: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트



[0932]

[0933]

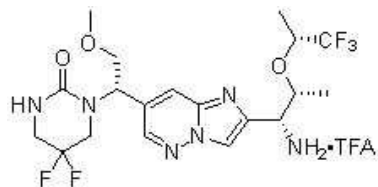
단계 A: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-클로로-2-옥소-4-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트(중간체 38)를 사용하여, 중간체 39, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0934]

단계 B: *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-클로로-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-클로로-2-옥소-4-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 39, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0935]

중간체 41: (1*R*,2*R*)-1-(7-(((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세트레이트



[0936]

[0937]

단계 A: *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-(((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트. 오븐 건조된 둥근바닥 플라스크에 (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(80 mg, 0.25 mmol, 중간체 35) 및 활성화된 4Å 분자체 및 DMA(3.3 mL)를 투입하였다. DMA(2 mL) 중 *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트(273 mg, 0.62 mmol, 중간체 39)의 별도의 용액을 첨가하고, 반응물을 N₂ 분위기 하에서 16시간 동안 50℃로 가열하였다. 이 시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 규조토(예를 들어,

Celite[®])로 여과하였다. 이어서, 여과액을 5% LiCl 용액으로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 82% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0938]

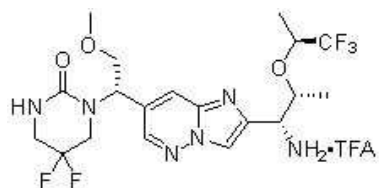
단계 B: *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트(125 mg, 0.203 mmol, 단계 A)를 EtOH(15.6 mL) 및 TFE(10 mL) 중에 용해시키고, 암모늄 포르메이트(192 mg, 3.05 mmol) 및 10 중량% Pd/C(124 mg)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 불균질한 용액을 N₂ 분위기 하에서 1시간 동안 85°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite[®])를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0939]

단계 C: (1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트(118 mg, 0.203 mmol, 단계 B)를 DCM(6.6 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 이어서, TFA(6.5 mL)를 적가하고, 생성된 혼합물을 40분 동안 교반되게 하였다. 이 시간 후에, 반응물을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0940]

중간체 42: (1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트



[0941]

[0942]

단계 A: *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트(중간체 40)를 사용하여, 중간체 41, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))를 수행한 후 68% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0943]

단계 B: *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 41, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))를 수행한 후 74% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

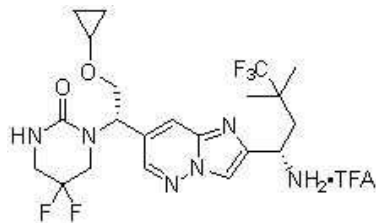
[0944]

단계 C: (1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에

틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 41, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0945]

중간체 43: (*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부탄-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트



[0946]

[0947]

단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트. (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 36)을 사용하고, *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트를 사용하여, 중간체 41, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))를 수행한 후 >99% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[0948]

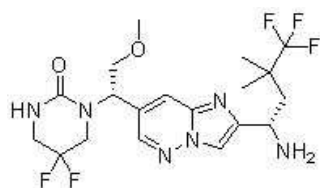
단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 41, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0949]

단계 C: (*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부탄-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 41, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0950]

중간체 44: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[0951]

[0952]

단계 A. *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트. 오븐 건조

조된 N₂ 플러싱된 바이알에 오븐 건조된 4 Å 분자체(3.5 g), (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(중간체 35, 138 mg, 0.43 mmol), *tert*-부틸 (S)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트(910 mg, 2.15 mmol) 및 다이메틸 아세트아미드(9 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하고(50℃), 72시간 동안 교반하고, 이 시점에서 추가 분량의 *tert*-부틸 (S)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트(1.27 g, 3.00 mmol)를 첨가하였다. 추가 36시간 후에, 마지막 분량의 *tert*-부틸 (S)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트(280 mg, 0.66 mmol)를 첨가하고, 추가 36시간 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 EtOAc(10 mL) 및 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 염수(50 mL)로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(2 x 30 mL), 포화 Na₂O₃ 수용액(1 x 20 mL), 및 염수(1 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0.1% (v/v) TEA를 함유하는 헥산 중 5 내지 60% 아세톤)로 정제하여 표제 화합물(48%)을 얻었다.

[0953]

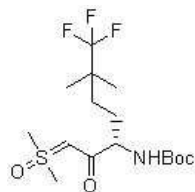
단계 B. *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트. EtOH(20 mL) 중 압 모늄 포르메이트(194 mg, 3.08 mmol) 및 10% Pd/C(126 mg, 건조)의 현탁액에 *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트(123 mg, 0.21 mmol, 단계 A)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 버블러에 부착시키고, 가열하고(80℃), 70분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 규조토(예를 들어, Celite®)로 여과하고, EtOH(20 mL)로 세척하였다. 여과액을 증발 건조시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액(15 mL)과 DCM(20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(1 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물(99%)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0954]

단계 C. 1-((S)-1-(2-((S)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. *tert*-부틸 (S)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 표제 화합물(100%)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0955]

중간체 45: *tert*-부틸 (S)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트



[0956]

[0957]

단계 A: 1,1,1-트라이플루오로-4-요오도-2,2-다이메틸부탄. DCM(125 mL) 중 4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부탄-1-올(9.75 g, 62.5 mmol)의 교반 중인 용액에 트라이페닐포스핀(24.6 g, 93.7 mmol) 및 이미다졸(5.53 g, 81.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 요오드(23.8 g, 93.7 mmol)를 일부씩 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하였으며, 이 시점에서 이것을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 채우고, 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 제거하고, 반포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물에 냉각된 헥산(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반하고, 이 시점에서 백색 침전물이 형성되었다. 백색 고체를 실리카 패드를 통해 여과하여 제거하고, 고체를 두 번째 분량의 냉각된 헥산으로 세척하였다. 여과액을 농축시켜, 투명 무색 오일로서 표제 화합물(66% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0958] 단계 B: (2*R*, 5*S*)-2-아이소프로필-3,6-다이메톡시-5-(4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-2,5-다이하이드로피라진. -78℃에서 THF(7 mL) 중 (*R*)-2-아이소프로필-3,6-다이메톡시-2,5-다이하이드로피라진(0.66 g, 3.59 mmol)의 교반된 용액에 *t*-BuLi(2.33 mL, 3.95 mmol, 펜탄 중 1.7 M)를 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 교반되게 하였다. 1시간 후에, THF(6 mL) 중 1,1,1-트라이플루오로-4-요오도-2,2-다이메틸부탄(1.05 g, 3.95 mmol, 단계 A)의 용액을 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 인산염 완충 수용액(50 mL, 0.1 M, pH 7)을 첨가함으로써 켄칭하고, 다이에틸 에테르로 희석시켰다. 유기 층을 제거하고, 수성 층을 다이에틸 에테르(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 얻었다. 이 오일의 LC/MS는 약 1.5:1 비의 부분입체 이성질체들의 혼합물을 나타내었다. 이 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 분리하여, 황색 오일로서 첫 번째로 용리하는 이성질체(50% 수율)를 얻었으며, 이것을 *R,S* 부분입체 이성질체로 지정하였다. *R,R* 부분입체 이성질체로 지정된 두 번째로 용리하는 이성질체, (2*R*,5*R*)-2-아이소프로필-3,6-다이메톡시-5-(4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-2,5-다이하이드로피라진을 28% 수율로 분리하였다.

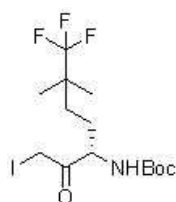
[0959] 단계 C: 메틸 (*S*)-2-아미노-6,6,6-트라이플루오로-5,5-다이메틸헥사노에이트. 실온에서 ACN(14.3 mL) 중 (2*R*, 5*S*)-2-아이소프로필-3,6-다이메톡시-5-(4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-2,5-다이하이드로피라진(1.15 g, 3.57 mmol, 단계 B 첫 번째로 용리하는 이성질체)의 교반된 용액에 HCl 수용액(14.3 mL, 1 M)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO₃ 수용액에 붓고, 이어서 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0960] 단계 D: 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로-5,5-다이메틸헥사노에이트. DCM(15.1 mL) 중 메틸 (*S*)-2-아미노-6,6,6-트라이플루오로-5,5-다이메틸헥사노에이트(810.6 mg, 3.57 mmol, 단계 C)의 교반된 용액에 Boc₂O(1.56 g, 7.14 mmol)를 첨가하였다. 24시간 후에, 반응물을 HCl 수용액(10 mL, 1 M)으로 켄칭하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 HCl 수용액(10 mL, 1 M), 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0961] 단계 E: (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로-5,5-다이메틸헥산산. 0℃에서 THF(22.4 mL) 중 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로-5,5-다이메틸헥사노에이트(925 mg, 2.83 mmol, 단계 D)의 교반된 용액에 LiOH 수용액(8.50 mL, 1 M)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 HCl 수용액(1 M)을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 투명 오일을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0962] 단계 F: *tert*-부틸 (*S*)-(1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트. THF(7 mL) 중 트라이메틸설포옥소늄 클로라이드(0.581 g, 4.52 mmol)의 현탁액에 *t*-BuOK의 용액(4.24 mL, 4.24 mmol, THF 중 1 M)을 첨가하고, 생성된 용액을 2시간 동안 교반되게 하였다. 별도로, 0℃로 냉각된 THF(7 mL) 중 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로-5,5-다이메틸헥산산(885 mg, 2.83 mmol, 단계 E)의 용액에 CDI(550 mg, 3.39 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 트라이메틸설포옥소늄 유래 현탁액에 캐놀러를 통해 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite[®])를 통해 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여, 백색 포말로서 표제 화합물(56% 수율)을 얻었다.

[0963] 중간체 46: *tert*-부틸 (*S*)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트

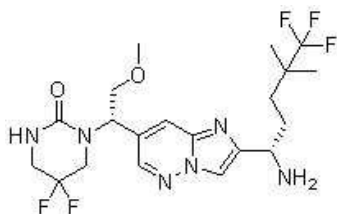


[0964]

[0965] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(1-클로로-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트(중간체 45)를 사용하여, 중간체 39, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0966] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-클로로-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(1-클로로-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 39, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0967] 중간체 47: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



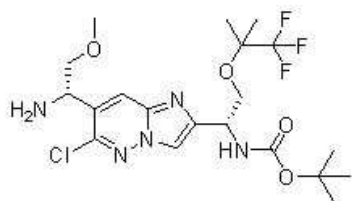
[0968]

[0969] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트(중간체 46)를 사용하여, 중간체 44, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 갈색 오일로서 표제 화합물(20% 수율)을 얻었다.

[0970] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 44, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 갈색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0971] 단계 C: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 44, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0972] 중간체 48: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트



[0973]

[0974] 단계 A: (S)-N-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. 실온에서 EtOAc(102 mL) 중 N-(5-((S)-1-(((R)-tert-부틸설페닐)아미노)-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(8.00 g, 20.5 mmol, 중간체 33)의 교반된 용액에 1,4-다이옥산 중 HCl의 용액(4 M, 20.5 mL, 81.9 mmol)을 첨가하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물을 헥산(150 mL) 및 물(200 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 HCl 수용액(0.05 M, 2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 용액의 pH를 3 M NaOH 수용액을 사용하여 pH 11로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 고체로서 표제 화합물(>99% 수율, 미량의 EtOAc가 존재함)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

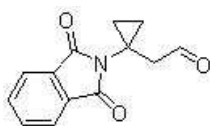
[0975] 단계 B: (S)-N-(6-클로로-5-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드. 톨루엔(25 mL) 중 (S)-N-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(1.17 g, 4.07 mmol, 단계 A) 및 아이소벤조푸란-1,3-다이온(0.81 g, 5.48 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(1.1 mL, 6.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이어서 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(89.5%)을 얻었다.

[0976] 단계 C: (S)-2-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아이소인돌린-1,3-다이온. 이어서, (S)-N-(6-클로로-5-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드(1.2 g, 2.9 mmol, 단계 B)가 투입된 50 mL 서양배형(pear shaped) 플라스크에, 1,4-다이옥산(7.2 mL), 이어서 6 M H₂SO₄(4.8 mL, 28.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 황색 용액을 60℃에서 11시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 용액을 0℃로 냉각시키고, pH를 58.7 mL의 포화 중탄산나트륨 수용액의 느린 첨가에 의해 pH 8로 조정하였다. 이 혼합물의 수성 부분을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일을 얻었다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 백색 포말로서 표제 화합물(74.1%)을 얻었다.

[0977] 단계 D: tert-부틸 ((R)-1-(6-클로로-7-((S)-1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (S)-2-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아이소인돌린-1,3-다이온(단계 C)을 사용하고, tert-부틸 ((3S,4R)-1-요오도-2-옥소-4-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-(4-요오도-3-옥소-1-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)부탄-2-일)카르바메이트를 사용하여, 중간체 41, 단계 A에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 갈색 오일로서 표제 화합물(65%)을 얻었다.

[0978] 단계 E: tert-부틸 ((R)-1-(7-((S)-1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. EtOH(5 mL) 중 tert-부틸 ((R)-1-(6-클로로-7-((S)-1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(473 mg, 0.756 mmol, 단계 D)에 하이드라진 1수화물(565 μL, 7.56 mmol)을 첨가하고, 생성된 적갈색 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이어서 이것을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. NaCl(고체)을 이 혼합물에 첨가하여 수성 층과 유기 층의 분리를 용이하게 하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 5% (MeOH 중 2 M NH₃)/DCM)로 정제하여, 갈색 오일로서 표제 화합물(95%)을 얻었다.

[0979] 중간체 49: 2-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로프로필)아세트알데하이드



[0980]

[0981] 단계 A. 2-(1-(2-하이드록시에틸)사이클로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온. N₂ 하에서 2-(1-아미노사이클로프로필)에탄-1-올 하이드로클로라이드(3.40 g, 24.7 mmol), 에틸 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-카르복실레이트

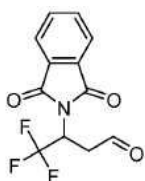
(6.04 g, 27.6 mmol) 및 무수 THF(60 mL)의 혼합물에 1분에 걸쳐 DIPEA(14.4 mL, 82.4 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(34% 수율)을 얻었다.

[0982]

단계 B. 2-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로프로필)아세트알데하이드. 2-(1-(2-하이드록시에틸)사이클로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온(100 mg, 0.430 mmol, 단계 A), 데스-마틴 퍼요오디난(367 mg, 0.860 mmol), NaHCO₃(254 mg, 3.03 mmol), 4 Å 분자체(200 mg) 및 무수 DCM(10 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(61% 수율)을 얻었다.

[0983]

중간체 50: 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-4,4,4-트라이플루오로부타날



[0984]

[0985]

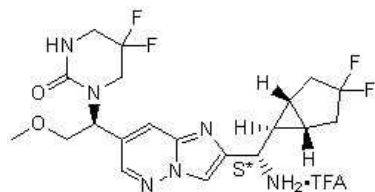
단계 A. 2-(1,1,1-트라이플루오로-4-하이드록시부탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온. N₂ 하에서 3-아미노-4,4,4-트라이플루오로부탄-1-올(5.04 g, 35.2 mmol), 에틸 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-카복실레이트(8.50 g, 38.8 mmol) 및 무수 THF(100 mL)의 혼합물에 DIPEA(20.3 mL, 116 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 40시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 이어서 DCM(100 mL) 중에 용해시키고, 2 M HCl 수용액(2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 검을 얻었다. 검을 초기에 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하고, 이어서 분취용 HPLC(Welch Xtimate C18, 5 μm, 30 x 150 mm, 31 내지 61% MeCN/물(포름산))로 추가로 정제하여, 황색 오일로서 표제 화합물(31% 수율)을 얻었다.

[0986]

단계 B. 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-4,4,4-트라이플루오로부타날. 2-(1,1,1-트라이플루오로-4-하이드록시부탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온(500 mg, 1.83 mmol, 단계 A), NaHCO₃(769 mg, 9.15 mmol) 및 무수 DCM(15 mL)의 혼합물을 빙조 내에서 0℃로 냉각시키고, 이어서 데스-마틴 퍼요오디난(1.16 g, 2.75 mmol)을 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 30분에 걸쳐 포화 Na₂S₂O₃ 수용액(100 mL)으로 적하식으로 처리하고, 이어서 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 백색 고체를 얻었다. 고체를 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서 표제 화합물(66% 수율)을 얻었다.

[0987]

중간체 51: (S*)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)((1R,5S,6R)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트



[0988]

[0989]

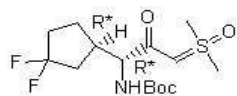
단계 A: tert-부틸 ((S*)-(6-클로로-7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)((1R,5S,6R)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄아미늄 카르바메이트. tert-부틸 ((3S,4R)-1-요오도-2-옥소-4-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 tert-부틸 ((S*)-1-((1R,3S,5S)-6,6-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-3-

요오도-2-옥소프로필)카르바메이트를 사용하여, 중간체 41, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 표제 화합물(70% 수율)을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하였다.

[0990] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S**)-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 41, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 표제 화합물(68% 수율)을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))를 통해 정제하였다.

[0991] 단계 C: (*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 41, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 표제 화합물을 정량적인 수율을 가정하여 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0992] 중간체 52: *tert*-부틸 ((*R**)-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-3-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소프로필)카르바메이트



[0993]

[0994] 단계 A: (*S*)-*N*-((*E*)-(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나미드. (*R*)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판 대신에 3,3-다이플루오로사이클로펜탄-1-카르브알데하이드를 사용하여, 중간체 37, 단계 D와 유사한 방식으로 43% 수율로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질은 시간 경과에 따라 에피머화되는 것으로 확인되었으며, 단계 B에서 사용하였다.

[0995] 단계 B: (*S*)-*N*-(시아노(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드. (*S*)-2-메틸-*N*-((*R*,*E*)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판)프로판-2-설피나미드 대신에 (*S*)-*N*-((*E*)-(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 37, 단계 E와 유사한 방식으로 표제 화합물(90% 수율)을 합성하였다.

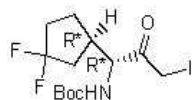
[0996] 단계 C: 카르복시(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메탄아미늄 클로라이드. (*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-시아노-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-2-메틸프로판-2-설피나미드 대신에 (*S*)-*N*-(시아노(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드(단계 B)를 사용하여, 중간체 37, 단계 F와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0997] 단계 D: 2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아세트산. *O*-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-*L*-트레오닌 하이드로젠 클로라이드 대신에 카르복시(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메탄아미늄 클로라이드(단계 C)를 사용하여, 중간체 37, 단계 G와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0998] 단계 E: *tert*-부틸 ((*R**)-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-3-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-2-옥소프로필)카르바메이트. *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-*L*-트레오닌 대신에 2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3,3-다이플루오로사이클로펜틸)아세트산(단계 D)을 사용하여, 중간체 37, 단계 H와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 단계 A의 생성물의 에피머화 때문에, 4개의 부분입체 이성질체가 형성되었다. 이들 부분입체 이성질체를 먼저 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정

제하고, 이어서 후속으로 분취용 산성 HPLC(YMC-Triart Prep C18 10 μ m 컬럼, 50 x 250 mm, 10 내지 50% 아세토니트릴/물(0.225% 포름산))로 정제하였다. 이어서, SFC를 사용하여 4개의 부분입체 이성질체를 분리하였다. 이들 화합물을 먼저 (DAICEL CHIRALPAK IG, 10 μ m, 50 x 250 mm, 35% EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 분리한 후, (DAICEL CHIRALPAK IG, 10 μ m, 50 x 250 mm, 30% MeOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 추가로 2회 분리하여, 동결건조 후에 10% 수율로 순수한 표제 화합물을 얻었다. 표제 화합물의 추가 분석은 하기 데이터를 제공하였다: (DAICEL CHIRALPAK IG, 3 μ m, 5 x 100 mm, 4.5분에 걸쳐 5 내지 40% MeOH(0.05% DEA)/CO₂), 체류 시간: 3.82분 및 $[\alpha]_D^{23}$ 의 선광도 = -28.6(MeOH, c = 0.29)를 사용한 분석용 SFC.

[0999] 중간체 53: *tert*-부틸 ((*R**)-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-3-요오도-2-옥소프로필)카르바메이트

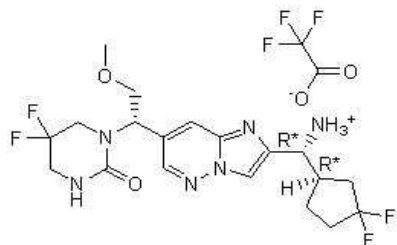


[1000]

[1001] 단계 A: *tert*-부틸 ((*R**)-3-클로로-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-2-옥소프로필)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-(다이메틸(옥소)- λ^6 -설파닐리덴)-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*R**)-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-3-(다이메틸(옥소)- λ^6 -설파닐리덴)-2-옥소프로필)카르바메이트(중간체 52)를 사용하여, 중간체 39, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1002] 단계 B: *tert*-부틸 ((*R**)-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-3-요오도-2-옥소프로필)카르바메이트. *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-클로로-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*R**)-3-클로로-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-2-옥소프로필)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 39, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1003] 중간체 54: (*R**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메탄아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트



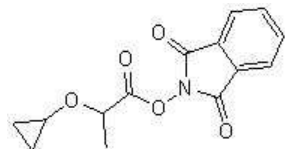
[1004]

[1005] 단계 A: *tert*-부틸 ((*R**)-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸)카르바메이트 *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*R**)-1-((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)-3-요오도-2-옥소프로필)카르바메이트(중간체 53)를 사용하여, 중간체 41, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 표제 화합물(61% 수율)을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하였다.

[1006] 단계 B: *tert*-부틸 ((*R**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*R**)-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 41, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 표제 화합물(>99% 수율)을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하였다.

[1007] 단계 C: (*R**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메탄아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세트이트. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*R**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로사이클로펜틸)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 41, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1008] 중간체 55: 1,3-다이옥소아이스인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로파노에이트

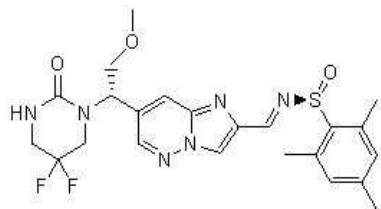


[1009]

[1010] 단계 A: 2-사이클로프로폭시프로판산. (*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 대신에 사이클로프로판올을 사용하고, (*S*)-2-브로모프로판산 대신에 2-브로모프로판산을 사용하여, 중간체 37, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1011] 단계 B: 1,3-다이옥소아이스인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로파노에이트. 2-사이클로프로폭시프로판산(3.2 g, 25 mmol, 단계 A), DMAP(310 mg, 2.50 mmol), 및 2-하이드록시아이스인돌린-1,3-다이온(6.3 g, 37 mmol)을 0°C에서 DCM(90 mL) 중에 용해시켰다. 별도로, DCC(5.7 g, 27 mmol)를 DCM(35 mL) 중에 용해시키고, 이어서 이 DCC 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반되게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 70% EtOAc/헥산)로 정제하여 65% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1012] 중간체 56: (*S*)-*N*-((*E*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸렌)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드



[1013]

[1014] 단계 A: 에틸 (*S*)-6-클로로-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-카르복실레이트. (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(4.0 g, 12 mmol, 중간체 35)을 EtOH(83 mL) 중에 용해시켰다. 4 Å 분자체(5 g) 및 에틸 브로모피루베이트(3.5 mL, 25 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 하룻밤 70°C로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, EtOH로 세척하였다. 이어서, 이 용액을 DCM(50 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(80 mL) 및 Na₂S₂O₃ 수용액(40 mL, 0.5 M) 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM(4 x 30 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(15 내지 90% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 78% 수율로 황갈색 포말로서 표제 화합물을 얻었다.

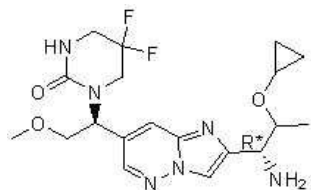
[1015] 단계 B: 에틸 (*S*)-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-카르복실레이트. 에틸 (*S*)-6-클로로-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-카르복실레이트(4.0 g, 9.7 mmol, 단계 A), 10% Pd/C(1.2 g, 9.7 mmol), 및 28% NH₄OH(2.0 mL, 29 mmol)를 MeOH(195 mL)가 담긴 파르(Parr) 진탕기에 순차적으로 첨가하였다. 이어서, 용기를 20 psi의 H₂로 가압하고, 약 1시간 동안 진탕하였다. 이 시간 후에, 반응 베셀을 감압하고, 반응 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(40 mL)와 포화 NaHCO₃ 수용액(40 mL) 사이에

분배하였다. 수성 층을 DCM(3 x 20 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 90% 수율로 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1016] 단계 C: (S)-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르브알데하이드. 에틸 (S)-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르복실레이트(3.4 g, 8.8 mmol, 단계 B)를 THF(88 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, DIBAL 용액(24 mL, 24 mmol, DCM 중 1 M)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반되게 하고, 이어서 로셀 염(10 g), 로셀 염의 포화 수용액(25 mL), 및 EtOAc(75 mL)로 켄칭하였다. 용액을 실온으로 가온되게 하고, 하룻밤 교반되게 하였다. 그 시간 후에, 용액을 EtOAc(75 mL), 염수(30 mL), 및 0.1 M HCl 수용액(40 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 40 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 99% 수율로 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1017] 단계 D: (S)-N-((E)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸렌)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드. (S)-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-카르브알데하이드(2.9 g, 8.7 mmol, 단계 C) 및 Cs₂CO₃(20 g, 61 mmol)를 DCM(115 mL)에 첨가하였다. 이어서, (S)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드(1.7 g, 9.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반되게 하였다. 반응물을 여과하고, DCM으로 세척하였다. 용액을 농축 건조시키고, 이어서 헥산(45 mL) 및 DCM(16 mL)으로 분쇄하였다. 혼합한 용액을 was 여과하고, 고체를 건조시켜 92% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1018] 중간체 57: 1-((1S)-1-(2-((1R*)-1-아미노-2-사이클로프로폭시프로필)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온



[1019]

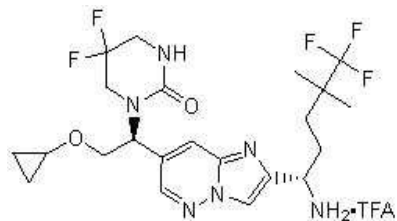
[1020] 단계 A: (S)-N-((1R*)-2-사이클로프로폭시-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드. (S)-N-((E)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸렌)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드(160 mg, 0.32 mmol, 중간체 56)를 DMSO(4.9 mL) 중에 용해시키고, 이어서 DIPEA(0.14 mL, 0.79 mmol), 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘다이카르복실레이트(160 mg, 0.63 mmol), 및 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로판노에이트(180 mg, 0.63 mmol, 중간체 55)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 15분 동안 스파징하고, 이어서 3시간 동안 450 nm 조명(40% LED 강도, 최대 rpm 팬(fan), 1000 rpm 교반)을 조사하였다. 이 시간 후에 DIPEA(30 μL, 0.16 mmol), 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘다이카르복실레이트(32 mg, 0.13 mmol), 및 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로판노에이트(34 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 다시 스파징하고, 추가 30분 동안 조사하였다(450 nm 조명(40% LED 강도, 최대 rpm 팬, 1000 rpm 교반)). 이어서, 반응 혼합물을 염수(30 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(15 mL), 물(15 mL), 및 EtOAc(30 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100%의 (EtOAc 중 25% EtOH 및 0.1% TEA)/EtOAc)로 정제하여, 52% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1021] 단계 B: 1-((1S)-1-(2-((1R*)-1-아미노-2-사이클로프로폭시프로필)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. tert-부틸 ((R)-1-(7-((S*)-1-((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 (S)-N-((1R*)-2-사이클로프로폭시-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드

(단계 A)를 사용하여, 중간체 9와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1022]

중간체 58: (S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜탄-1-아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트



[1023]

[1024]

단계 A: *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트.

tert-부틸 (S)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트(150 mg, 0.33 mmol, 중간체 46)를 NMP(0.16 mL) 중 (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(77 mg, 0.22 mmol, 중간체 36) 및 이염기성 인산나트륨(41 mg, 0.29 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 40℃로 가열하였다. 이 시간 후에, 추가 분취량의 *tert*-부틸 (S)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트(100 mg, 0.22 mmol, 중간체 46) 및 이염기성 인산나트륨(40 mg, 0.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 추가 8시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 2회 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 99% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1025]

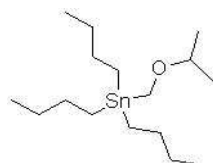
단계 B: *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1R,2R)-1-(6-클로로-7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 41, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 55% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1026]

단계 C: (S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜탄-1-아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트. *tert*-부틸 ((1R,2R)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 41, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1027]

중간체 59: 트라이부틸(아이소프로폭시메틸)스탄



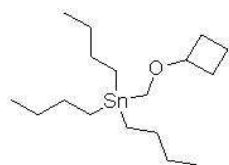
[1028]

[1029]

건조 조건 하에서, 수소화나트륨(250 mg, 6.25 mmol, 광유 중 60% 분산액)을 DMF(20 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 프로판-2-올(478 μL, 6.25 mmol)을 적가하고, 5분 동안 교반한 후, 트라이부틸(요오도메틸)스타난(1.66 mL, 5.00 mmol)을 적가하였다. 빙조를 제거하고, 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 H₂O(15 mL)로

켄칭하고, 5% LiCl 수용액(10 mL)으로 희석시키고, DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 5% LiCl 수용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 정제하여, 95% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

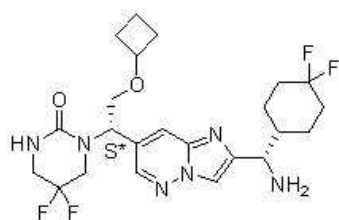
[1030] 중간체 60: 트라이부틸(사이클로부톡시메틸)스타난



[1031]

[1032] 프로판-2-올 대신에 사이클로부탄올을 사용하여, 중간체 59의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

[1033] 중간체 61: 1-((S*)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로부톡시메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1034]

[1035] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로부톡시메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 트라이부틸(메톡시메틸)스타난 대신에 트라이부틸(사이클로부톡시메틸)스타난(중간체 60)을 사용하여, 중간체 3, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(50% 수율)을 합성하였다.

[1036] 단계 B: *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-1-아미노-2-사이클로부톡시메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로부톡시메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 9의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(94% 수율)을 제조하였다.

[1037] 단계 C: *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-2-사이클로부톡시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((S)-7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-1-아미노-2-사이클로부톡시메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 2, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(78% 수율)을 제조하였다.

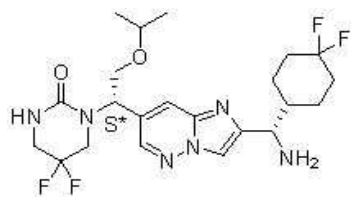
[1038] 단계 D: *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-사이클로부톡시메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((S)-7-((*R*)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-2-사이클로부톡시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 2, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(90% 수율)을 제조하였다.

[1039] 단계 E: *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-2-사이클로부톡시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((S)-7-((*R*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-7-((S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로

프로필)아미노)-2-사이클로부톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 D)를 사용하여, 중간체 2, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(66% 수율)을 제조하였다.

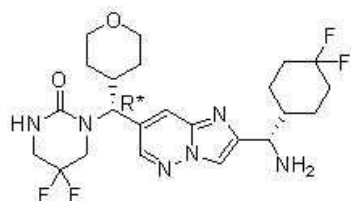
- [1040] 단계 F: 1-((*S**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로부톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-2-사이클로부톡시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 E)를 사용하고, 공용매로서 DCM(2 mL)을 첨가하여, 중간체 2, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(82% 수율)을 제조하였으며, 이 잔류물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

- [1041] 중간체 62: 1-((*S**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-아이스프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



- [1042]
- [1043] 트라이부틸(사이클로부톡시메틸)스타난 대신에 트라이부틸(아이스프로폭시메틸)스타난(중간체 59)을 사용하여, 중간체 61의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(27% 수율)을 제조하였다.

- [1044] 중간체 63: 1-((*R**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



- [1045]
- [1046] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. CH_2Cl_2 (60 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(3.00 g, 6.03 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, 이어서 테트라하이드로피란-4-일 마그네슘 브로마이드(25 mL, THF 중 0.5 M, 13 mmol)를 적가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고, 이어서 0°C로 가온하였다. 반응물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 이어서 추가 분량의 테트라하이드로피란-4-일 마그네슘 브로마이드(12 mL, THF 중 0.5 M, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 추가 분량의 테트라하이드로피란-4-일 마그네슘 브로마이드(6.0 mL, THF 중 0.5 M, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 아세트산(1.4 mL, 24 mmol)으로 켄칭하고, 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 이어서 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 2개의 부분입체 이성질체를 정제하고, 실리카 겔 크로마토그래피(30 내지 60% 아세톤/헥산)로 분리하였다. 주 부분입체 이성질체(두 번째로 용리하는 피크)를 실리카 겔 크로마토그래피(50 내지 60% 아세톤/헥산(0.1% TEA를 함유함))로 추가로 정제하고(21% 수율), *R** 이성질체로 지정하였다.

- [1047] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R**)-아미노(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R**)-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하

여, 중간체 9와 유사한 방식으로 표제 화합물(86% 수율)을 제조하였다.

[1048]

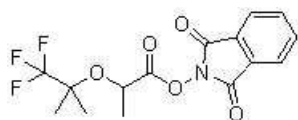
단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R**)-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R**)-아미노(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 10과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 100% (10% MeOH/EtOAc)/(0.1% TEA/헥산))로 정제하여 29% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1049]

단계 D: 1-((*R**)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. CH₂Cl₂(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R**)-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(0.21 g, 0.32 mmol, 단계 C)의 용액에 TFA(1.0 mL, 13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 H₂O로 희석시키고, 혼합물의 pH가 pH 10이 될 때까지 Na₂CO₃를 첨가하였다. 혼합물을 4:1 CH₂Cl₂:IPA로 추출하고, 이어서 합한 유기물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 57% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1050]

중간체 64: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로파노에이트



[1051]

[1052]

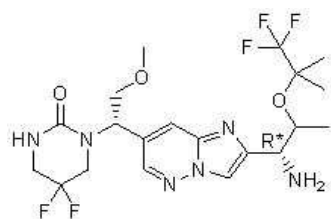
단계 A: 2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로판산. (*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 대신에 1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-올을 사용하고, (*S*)-2-브로모프로판산 대신에 2-브로모프로판산을 사용하여, 중간체 37, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1053]

단계 B: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로파노에이트. 2-사이클로프로폭시프로판산 대신에 2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로판산(단계 A)을 사용하여, 중간체 55, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(18% 수율)을 합성하였다.

[1054]

중간체 65: 1-((1*S*)-1-(2-((1*R**)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1055]

[1056]

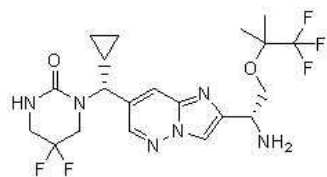
단계 A: (*S*)-*N*-((1*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설피나미드. 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로파노에이트 대신에 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로파노에이트(중간체 64)를 사용하여, 중간체 57, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(45% 수율)을 합성하였다.

[1057]

단계 B: 1-((1*S*)-1-(2-((1*R**)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 (*S*)-*N*-((1*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설피나미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 9와 유사한 방식

으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

- [1058] 중간체 66: 1-((*R*)-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1059]

- [1060] 단계 A: (*S,E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아미드. DCM(271 mL) 중 사이클로프로판카르복스알데하이드(23.7 mL, 317.7 mmol) 및 (*S*)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(35 g, 289 mmol)의 혼합물에 CuSO₄(138 g, 866 mmol) 및 PPTS(3.63 g, 14.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 사이클로프로판카르복스알데하이드(2.15 mL, 28.9 mmol) 및 CuSO₄(23 g, 140 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5일 동안 교반하고, 이어서 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 농축물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 40% EtOAc/헥산으로 행구었다. 여과액을 농축 건조시켜, 담황색 오일로서 표제 화합물(86% 수율)을 얻었다.

- [1061] 단계 B: *N*-(5-((*R*)-((*S*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)(사이클로프로필)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. -40°C에서 THF/톨루엔 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘닐마그네슘 클로라이드 염화리튬 복합체의 용액(75 mL, 61 mmol, 0.82 M)을 첨가 깔때기를 통해 20분에 걸쳐 THF(50 mL) 중 *N*-(6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(5.00 g, 23.4 mmol, 중간체 32, 단계 A)의 용액을 적가하였다. 첨가 깔때기 내의 잔류물을 추가 분취량의 THF(10 mL)를 사용하여 반응 혼합물 내로 행구었다. 생성된 용액을 -40°C에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 (*S,E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(5.12 g, 28.1 mmol, 단계 A)를 첨가하였다. 용액을 냉각 조로부터 꺼내고, 실온으로 가온되게 하였다. 1시간 후에, 추가의 (*S,E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(1.28 g, 7.02 mmol, 단계 A)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 그 시간 후에, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 50% 아세톤/헥산)로 정제하여, 밝은 황색 포말로서 표제 화합물(65% 수율)을 얻었다.

- [1062] 단계 C: (*R*)-*N*-(5-(아미노(사이클로프로필)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. EtOAc(77.5 mL) 중 *N*-(5-((*R*)-((*S*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)(사이클로프로필)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(6.00 g, 15.5 mmol, 단계 B)의 혼합물에 1,4-다이옥산 중 4 M HCl(15.5 mL, 62 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 헥산(150 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 0.05 M HCl 수용액(50 mL)으로 추출하였다. 수성 층을 합하고, 헥산(50 mL)으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc(100 mL)가 담긴 플라스크에 붓고, 용액의 pH를 3 M NaOH 수용액을 첨가함으로써 pH 10으로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(4 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. EtOAc 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 포말(86% 수율)로서 표제 화합물을 얻었다.

- [1063] 단계 D: (*R*)-*N*-(6-클로로-5-(사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)피리다진-3-일)피발아미드. (*R*)-*N*-(5-(아미노(사이클로프로필)메틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(2.0 g, 7.1 mmol, 단계 C), 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트(4.22 g, 11.3 mmol), DIPEA(1.85 mL, 10.6 mmol) 및 ACN(24 mL)의 혼합물을 55°C에서 2.5일 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 50% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(78% 수율)을 얻었다.

- [1064] 단계 E: (*R*)-2-(3-(((6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)(사이클로프로필)메틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온. MeOH(15 mL) 중 (*R*)-*N*-(6-클로로-5-(사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)피리다진-3-일)피발아미드(1 g, 2 mmol, 단계 D)의 용액에 H₂SO₄(15 mL, 45 mmol, 물 중 3 M)를 첨가하고, 생성된 용액을 55°C에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반포화 염수(50 mL) 및 EtOAc로 희석시키고, 이어서 혼합물의 pH를 3 M NaOH 수용액을 첨가함으로써 pH 12로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(50 mL), 이어서 DCM(2 x 30 mL)으로 추가로

추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물(68% 수율)을 얻었다.

[1065] 단계 F: (R)-N¹-((6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)(사이클로프로필)메틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민. *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 (R)-2-(3-(((6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)(사이클로프로필)메틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온(단계 E)을 사용하여, 중간체 2, 단계 B에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

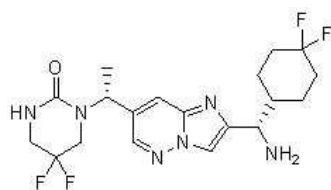
[1066] 단계 G: (R)-1-((6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((S)-(7-((S)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-사이클로프로폭시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 (R)-N¹-((6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)(사이클로프로필)메틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민(단계 F)을 사용하여, 중간체 15, 단계 C에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(69% 수율)을 제조하였다.

[1067] 단계 H: *tert*-부틸 ((R)-1-(6-클로로-7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (R)-1-((6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(단계 G)을 사용하고, *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-(((R)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-(4-요오도-3-옥소-1-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)부탄-2-일)카르바메이트를 사용하여, 중간체 41, 단계 A에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 또한, 반응 혼합물을 50°C에서 16시간을 가열하는 대신에 48시간 동안 가열하고, 실리카 겔 크로마토그래피(5 내지 60% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 79% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1068] 단계 I: *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 파르 진탕기 병에 10% Pd/C(469 mg, 3.83 mmol) 및 MeOH(10 mL)를 첨가하였다. 이어서, MeOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 ((R)-1-(6-클로로-7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(385 mg, 0.63 mmol, 단계 H)의 용액을 첨가하고, 병을 17시간 동안 파르 진탕기 상에 50 psi H₂ 하에 두었다. 병을 공기로 스파징하고, 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5 내지 50% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(5% 수율)을 얻었다.

[1069] 단계 J: 1-((R)-2-((R)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 (S)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((R)-1-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(단계 I)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C에 기재된 바와 같이 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

[1070] 중간체 67: 1-((R)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1071]

[1072] 단계 A: *tert*-부틸 ((S)-(6-클로로-7-((R)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에

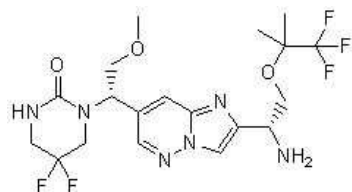
틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 오븐 건조된 바이알에 (*R*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(79 mg, 0.27 mmol, 중간체 84), 활성화된 4Å 분자체 및 DMA(1.2 mL)를 투입하였다. DMA(6 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-3-요오도-2-옥소프로필)카르바메이트(451 mg, 1.08 mmol)의 별도의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 2.5일 동안 50℃로 가열하였다. 이 시간 후에, DMA(3 mL) 중 추가 분취량의 *tert*-부틸 (*S*)-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-3-요오도-2-옥소프로필)카르바메이트(451 mg, 1.08 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과하고, 수집된 고체를 EtOAc 및 DCM으로 행구었다. 여과액에 1/4 포화 염수(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(20 mL)로 추가로 추출하고, 이어서 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5 내지 60% 아세톤/헥산(0.1% TEA))로 정제하여 표제 화합물(100% 수율)을 얻었다.

[1073]

단계 B: 1-((*R*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. 파르 진탕기 병에 10% Pd/C(250 mg, 2.04 mmol) 및 MeOH(10 mL)를 첨가하였다. 이어서, MeOH(15 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(6-클로로-7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(189 mg, 0.34 mmol, 단계 A)의 용액을 첨가한 후, NH₄OH(0.28 mL, 2.12 mmol, 물 중 28 내지 30%)를 첨가하고, 병을 3.5시간 동안 파르 진탕기 상에 50 psi H₂ 하에 두었다. 병을 공기로 스파징하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM(6 mL) 중에 용해시키고, 빙조 내에서 0℃로 냉각시키고, 이어서 TFA(2 mL, 26 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하고, 이어서 농축 건조시켜 표제 화합물(99% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1074]

중간체 68: 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1075]

[1076]

단계 A: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. (*R*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 35)을 사용하고, *tert*-부틸 (*S*)-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-3-요오도-2-옥소프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-(4-요오도-3-옥소-1-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)부탄-2-일)카르바메이트를 사용하여, 중간체 67, 단계 A에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(50% 수율)을 제조하였다.

[1077]

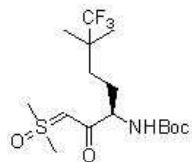
단계 B: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 바이알에 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(127 mg, 0.21 mmol, 단계 A), EtOH(20 mL), Pd/C(63 mg, 0.52 mmol, 10 중량% Pd) 및 암모늄 포르메이트(130 mg, 2.07 mmol)를 투입하였다. 바이알을 80℃로 가열하고, 6시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®) 패드를 통해 여과하고, 고체를 EtOH로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축 건조시키고, 이어서 DCM(20 mL)과 포화 NaHCO₃ 수용액(15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM(20 mL)으로 추가로 추출하고, 이어서 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1078]

단계 C: 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-

b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. 0℃에서 DCM(6.7 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(120 mg, 0.21 mmol, 단계 B)의 혼합물에 TFA(6 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 톨루엔과 공비증류하여 100% 수율로 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

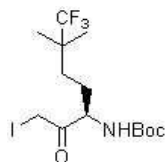
[1079] 중간체 69: *tert*-부틸 (*R*)-(1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트



[1080]

[1081] 단계 C에서 (2*R*,5*S*)-2-아이소프로필-3,6-다이메톡시-5-(4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-2,5-다이하이드로피라진 대신에 (2*R*,5*R*)-2-아이소프로필-3,6-다이메톡시-5-(4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-2,5-다이하이드로피라진(중간체 45, 단계 B의 두 번째로 용리하는 이성질체)을 사용하여, 중간체 45, 단계 C 내지 단계 F의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(59% 수율)을 제조하였다.

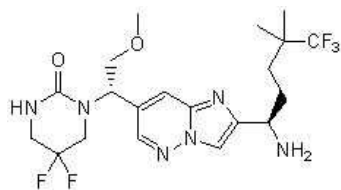
[1082] 중간체 70: *tert*-부틸 (*R*)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트



[1083]

[1084] 단계 A에서 *tert*-부틸 (*S*)-(1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트(중간체 69)를 사용하여, 중간체 46의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

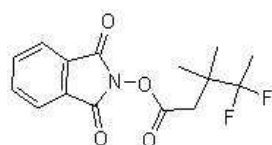
[1085] 중간체 71: 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1086]

[1087] 단계 A에서 *tert*-부틸 (*S*)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*R*)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트(중간체 70)를 사용하여, 중간체 44의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 단계 B에서, 수성 추출물 대신에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(5 내지 70% 아세톤/헥산(0.1% TEA를 함유함))로 직접 정제하고, 단계 C에서, 혼합물을 농축 건조시키고, 수성 후처리(workup) 또는 추가의 정제 없이 직접 사용하였다.

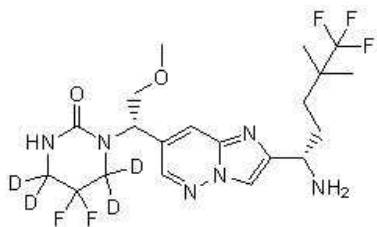
[1088] 중간체 72: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜타노에이트



[1089]

[1090] DCM(17 mL) 중 4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜탄산(1 g, 6.02 mmol), *N*-하이드록시프탈이미드(1.11 g, 6.62 mmol), EDCI(1.27 g, 6.62 mmol) 및 DMAP(74 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 90% EtOAc/헥산)로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(44% 수율)을 얻었다.

[1091] 중간체 73:
1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄



[1092]

[1093] 단계 A: (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드. 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 대신에 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄ 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 27)를 사용하여, 중간체 35, 단계 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 55℃에서 45시간 동안 가열하고, 후속으로 추가 분취량의 출발 물질을 첨가하지 않고서 60℃에서 54시간 동안 가열하여, 백색 포말로서 표제 화합물(79% 수율)을 얻었다.

[1094] 단계 B: (*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아이소인돌린-1,3-다이온. (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 35, 단계 C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1095] 단계 C: (*S*)-*N*¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1,3-다이아민.
(*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온 대신에 (*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아이소인돌린-1,3-다이온(단계 B)을 사용하여, 중간체 35, 단계 D에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 35℃에서 40시간 동안 가열하여, 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1096] 단계 D: (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄. (*S*)-*N*¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 대신에 (*S*)-*N*¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1,3-다이아민(단계 C)을 사용하여, 중간체 35, 단계 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 가열하여, 5% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1097] 단계 E: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(단계 D)를 사용하고, *tert*-부틸 (*S*)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트(중간체 46)를 사용하여, 중간체 44, 단계 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였

다. 반응 혼합물을 50℃에서 4.5시간 동안 가열하여, 54% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1098]

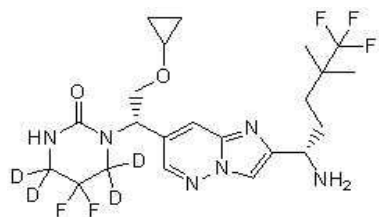
단계 F: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트. 파르 진탕기 병에 MeOH(25 mL) 중 10% Pd/C(250 mg, 2.04 mmol) 및 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트(174 mg, 0.28 mmol, 단계 E)를 첨가한 후, NH₄OH(0.11 mL, 0.85 mmol, 물 중 28 내지 30%)를 첨가하고, 병을 3시간 동안 파르 진탕기 상에 50 psi H₂ 하에 두었다. 병을 공기로 스파징하고, 이어서 혼합물을 여과하고, MeOH로 행구고, 여과액을 농축 건조시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1099]

단계 G: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄. DCM(9.4 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트(164 mg, 0.28 mmol, 단계 F)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, TFA(3 mL, 39 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(50 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액(50 mL)으로 희석시켰다. 혼합물의 pH를 3 M NaOH 수용액 및 염수(15 mL)를 첨가함으로써 pH 11로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성 부분을 EtOAc(4 x 30 mL)로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 밝은 황색 포말로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1100]

중간체 74:
1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄



[1101]

[1102]

단계 A: (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아미노)에틸)피리다진-3-일)피발아미드. (*S*)-*N*-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (*S*)-*N*-(5-(1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드 (중간체 36, 단계 A)를 사용하고, 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 대신에 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄ 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 27)를 사용하여, 중간체 35, 단계 B에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 46시간 동안 가열하고, 이어서 추가 분취량의 출발 물질을 첨가하지 않고서 60℃에서 54시간 동안 가열하여, 백색 포말로서 표제 화합물(82% 수율)을 얻었다.

[1103]

단계 B: (*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아이소인돌린-1,3-다이온. (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3-*d*₄)아미노)에틸)피리다진-3-일)피발아미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 35, 단계 C에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1104]

단계 C: (*S*)-*N*-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3-*d*₄-1,3-다이아민. (*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온 대신에 (*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로

폭시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4 아이소인돌린-1,3-다이온(단계 B)을 사용하여, 중간체 35, 단계 D에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 가열한 후, 35℃에서 39.5시간 동안 가열하여, 검질 고체로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

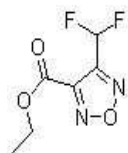
[1105] 단계 D: (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온-4,4,6,6- d_4 . (S)- N^1 -(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 대신에 (S)- N^1 -(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,1,3,3- d_4 -1,3-다이아민(단계 C)을 사용하여, 중간체 35, 단계 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물(73% 수율)을 제조하였다.

[1106] 단계 E: *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온-4,4,6,6- d_4 (단계 D)를 사용하고, *tert*-부틸 (S)-(6,6,6-트라이플루오로-1-요오도-5,5-다이메틸-2-옥소헥산-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-(7,7,7-트라이플루오로-1-요오도-6,6-다이메틸-2-옥소헥탄-3-일)카르바메이트(중간체 46)를 사용하여, 중간체 44, 단계 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16.5시간 동안 가열하고, 추가의 요오다이드를 첨가하지 않고서, 84% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1107] 단계 F: *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 E)를 사용하여, 중간체 73, 단계 F에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1108] 단계 G: 1-((S)-1-(2-((S)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온-4,4,6,6- d_4 . *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 F)를 사용하여, 중간체 73, 단계 G에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1109] 중간체 75: 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트



[1110]

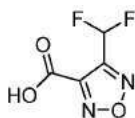
[1111] 단계 A: 에틸 (E)-4,4-다이플루오로-2-(하이드록시이미노)-3-옥소부타노에이트. 아세트산(181 mL, 3.16 mol) 중 에틸 4,4-다이플루오로-3-옥소부타노에이트(24 mL, 181 mmol)의 용액에 10분에 걸쳐 물(60 mL) 중 아질산나트륨(18.8 g, 271.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(250 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 NaHCO₃ 수용액(4 x 100 mL)으로 세척하였다. 이어서, 수성 층의 pH를 고체 NaHCO₃를 첨가함으로써 pH 6으로 조정하고,

EtOAc(200 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추가로 추출하였다. EtOAc 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 갈색 오일로서 표제 화합물(92% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1112] 단계 B: 에틸 (2*E*,3*E*)-4,4-다이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)부타노에이트. EtOH(114 mL) 중 에틸 (*E*)-4,4-다이플루오로-2-(하이드록시이미노)-3-옥소부타노에이트(22.4 g, 114.7 mmol, 단계 A)의 혼합물에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(36.2 g, 516 mmol) 및 HCl(114 mL, 457 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 25시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 DCM으로 행구었다. 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 수용액(150 mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc(100 mL, 이어서 2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. DCM(40 mL)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 침전물이 형성되었으며, 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100 EtOAc/헥산)로 정제하여, 분홍색 고체로서 표제 화합물(43% 수율)을 얻었다.

[1113] 단계 C: 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트. 0℃에서 THF(29 mL) 중 에틸 (2*E*,3*E*)-4,4-다이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)부타노에이트(1.5 g, 7.1 mmol, 단계 B)의 용액에 CDI(1.45 g, 8.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 4.5시간 동안 45℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 무색 오일로서 표제 화합물(42% 수율)을 얻었다.

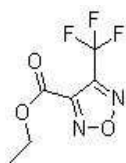
[1114] 중간체 76: 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산



[1115]

[1116] 물(5.7 mL) 및 1,4-다이옥산(5.7 mL) 중 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(550 mg, 2.86 mmol, 중간체 75)의 혼합물에 HCl(2.39 mL, 28.6 mmol, 진함)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL) 및 염수(15 mL)로 희석시키고, 다이에틸 에테르(5 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 MgSO₄로 하룻밤 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 무색 오일로서 표제 화합물(대략 52% 수율, 표제 화합물은 대략 10% 1,4-다이옥산을 함유함)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1117] 중간체 77: 에틸 4-(트라이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트



[1118]

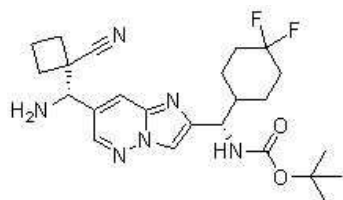
[1119] 단계 A: 에틸 (*E*)-4,4,4-트라이플루오로-2-(하이드록시이미노)-3-옥소부타노에이트. 에틸 4,4-다이플루오로-3-옥소부타노에이트 대신에 에틸 4,4,4-트라이플루오로아세트아세테이트를 사용하여, 중간체 75, 단계 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 무색 오일로서 표제 화합물(74% 수율)을 얻었다.

[1120] 단계 B: 에틸 (2*E*,3*E*)-4,4,4-트라이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)부타노에이트. EtOH(200 mL) 중 에틸 (*E*)-4,4,4-트라이플루오로-2-(하이드록시이미노)-3-옥소부타노에이트(8.45 g, 39.7 mmol, 단계 A)의 혼합물에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(11.1 g, 159 mmol), 소듐 아세테이트(9.76 g, 119 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 가열한 후, 실온에서 9시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르(300 mL) 중에 현탁시키고, 초음파 처리하였다. 남아 있는 고체를 여과하고, 다이에틸 에테르로 행구었다. 다이에틸 에테르 층을 합하고, 포화 NaHCO₃ 수용액(100 mL), 이어서 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 밝은 주황색을 띤 적색 오일로서 표제 화합물(20% 수율)을 얻었다.

다.

[1121] 단계 C: 에틸 4-(트라이플루오로메틸)-1,2,5-옥사디아아졸-3-카복실레이트. 에틸 (2*E*,3*E*)-4,4-다이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)부타노에이트 대신에 에틸 (2*E*,3*E*)-4,4-트라이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)부타노에이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 75, 단계 C에 기재된 바와 같이 표제 화합물(15% 수율)을 제조하고, 45℃에서 2일 동안 가열하고, 이어서 실온에서 1일 동안 교반하였다.

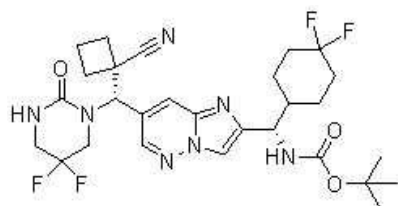
[1122] 중간체 78: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-아미노(1-시아노사이클로부틸)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트



[1123]

[1124] ((*S*)-(7-((*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)(1-시아노사이클로부틸)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트를 사용하여, 중간체 14의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(96% 수율)을 제조하였다.

[1125] 중간체 79: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-(1-시아노사이클로부틸)(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트



[1126]

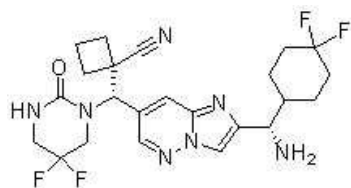
[1127] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-(1-시아노사이클로부틸)((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-아미노(1-시아노사이클로부틸)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(중간체 78)를 사용하여, 중간체 15, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(45% 수율)을 제조하였다.

[1128] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(1-시아노사이클로부틸)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-(1-시아노사이클로부틸)((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 15, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(91% 수율)을 제조하였다.

[1129] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-(1-시아노사이클로부틸)(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(1-시아노사이클로부틸)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 15, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(22% 수율)을 제조하였다.

[1130] 중간체 80: 1-((*S*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(5,5-다

이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)사이클로부탄-1-카르보니트릴



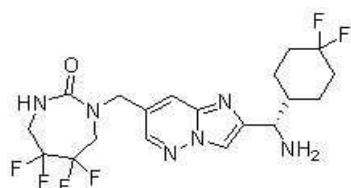
[1131]

[1132]

tert-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-7-((*S*)-(1-시아노사이클로부틸)(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(중간체 79)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1133]

중간체 81: (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-다이하제판-2-온



[1134]

[1135]

단계 A: *tert*-부틸 (*S*)-((7-((4-아미노-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이하민 다이하이드로클로라이드 대신에 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-다이하민을 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1136]

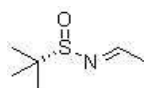
단계 B: *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (*S*)-((7-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-((7-((4-아미노-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 20, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 2개의 단계에 걸쳐 30% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1137]

단계 C: (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-다이하제판-2-온. *tert*-부틸 (*S*)-((7-((5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(93% 수율)을 제조하였다.

[1138]

중간체 82: (*S,E*)-*N*-에틸리텐-2-메틸프로판-2-설펜아미드

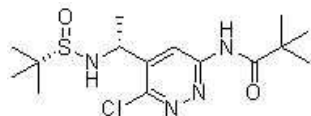


[1139]

[1140]

CM(40.4 mL) 중 (*S*)-(-)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(10.0 g, 80.9 mmol)의 교반된 용액에 아세트알데하이드(32.1 g, 728 mmol), 무수 MgSO₄(29.2 g, 243 mmol), 및 PPTS(1.02 g, 4.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 분액 깔때기에 옮기고, 물(100 mL), 반포화 염수(100 mL), 및 포화 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 94% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

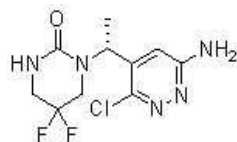
[1141] 중간체 83: *N*-(5-((*R*)-1-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드



[1142]

[1143] TMPMgCl · LiCl의 교반된 용액(128.1 mL, 121.7 mmol, THF/톨루엔 중 1.0 M)에 질소 분위기 하에서 -40℃에서 THF(100 mL) 중 *N*-(6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(10 g, 46.8 mmol, 중간체 32 단계 A)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 -40℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 (*S,E*)-*N*-에틸리덴-2-메틸프로판-2-설피나미드(11.2 g, 76.1 mmol, 중간체 82)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 20분 동안 교반하고, 이 시점에서 냉각조를 제거하고, 이어서 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 24시간 후에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 수용액(30 mL)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 초기에 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 45% 아세톤/헥산(0.1% TEA를 함유함))로 정제하고, 이어서 SFC(Whelk O1 SS 3 μm, 50 x 3 mm, 이동상: 20% MeOH, 80% CO₂)로 추가로 정제하여, 30% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1144] 중간체 84: (*R*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1145]

[1146] 단계 A: (*R*)-*N*-(5-(1-아미노에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드. *N*-(5-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드 대신에 *N*-(5-((*R*)-1-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(중간체 83)를 사용하여, 중간체 35, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(92% 수율)을 제조하였다.

[1147] 단계 B: (*R*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)피리다진-3-일)피발아미드. (*S*)-*N*-(5-(1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (*R*)-*N*-(5-(1-아미노에틸)-6-클로로피리다진-3-일)피발아미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 35, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(79% 수율)을 제조하였다.

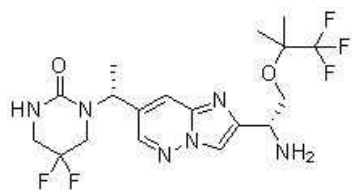
[1148] 단계 C: (*R*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온. (*S*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)피리다진-3-일)피발아미드 대신에 (*R*)-*N*-(6-클로로-5-(1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)피리다진-3-일)피발아미드(단계 B)를 사용하여, 중간체 35, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(63% 수율)을 제조하였다.

[1149] 단계 D: (*R*)-*N*¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민. (*S*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온 대신에 (*R*)-2-(3-((1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)아미노)-2,2-다이플루오로프로필)아이소인돌린-1,3-다이온(단계 C)을 사용하여, 중간체 35, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1150] 단계 E: (*R*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. (*S*)-*N*¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 대신에 (*R*)-*N*¹-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민(단계 D)을 사용하여, 중간체 35, 단계 E의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(단계 D 및 단계 E를 걸쳐 100% 수율)을 제조하였다.

[1151] 중간체 85: 1-((*R*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-

b]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온



[1152]

[1153]

단계 A: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(6-클로로-7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (*R*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 (중간체 84)을 사용하고, *tert*-부틸 ((3*S*,4*R*)-1-요오도-2-옥소-4-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)펜탄-3-일)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-(4-요오도-3-옥소-1-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)부탄-2-일)카르바메이트를 사용하여, 중간체 41, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(42% 수율)을 합성하였다.

[1154]

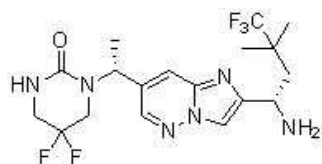
단계 B: *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트. 파르 진탕기 내의 MeOH(9.1 mL) 중 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(6-클로로-7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(133.4 mg, 0.228 mmol, 단계 A)의 용액에 10 중량% Pd/C(97.1 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 베셀에 진공 라인을 부착하고, 베셀을 퍼지하고, 1 atm N₂로 3회 재충전(backfill)하였다. 이어서, 베셀을 퍼지하고, 3 atm의 H₂(3회)로 재충전하고, 이 압력에서 5시간 동안 진탕하였다. 5시간 후에, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 패드를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 31% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1155]

단계 C: 1-((*R*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. *tert*-부틸 ((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 41, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하였다.

[1156]

중간체 86:
1-((*R*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온



[1157]

[1158]

단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트. (*S*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (*R*)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 (중간체 84)을 사용하여, 중간체 44, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(34% 수율)을 합성하였다.

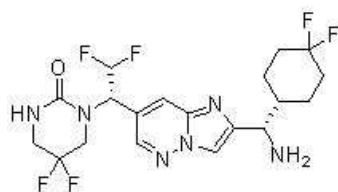
[1159]

단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(6-클로로-7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-

((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 85, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(31% 수율)을 합성하였다.

[1160] 단계 C: 1-((*R*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*S*)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

[1161] 중간체 87: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2,2-다이플루오로에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1162]

[1163] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. THF(30 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*E*)-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 (1.89 g, 3.81 mmol) 및 (다이플루오로메틸)트라이메틸실란(1.51 mL, 11.0 mmol)의 교반된 용액에 -78°C에서 *t*-BuOK(THF 중 1 M, 11.3 mL, 11.3 mmol)를 첨가하였다. -78°C에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 반응물을 포화 NH₄Cl 수용액(20 mL)의 첨가를 통해 -78°C에서 켄칭하고, 실온으로 가온되게 하였다. 이어서, 반응물을 물(150 mL) 및 Et₂O(150 mL)로 희석시키고, 분액 깔때기에 옮기고, 여기서 층을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 Et₂O(3 x 100 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 50% 아세톤/헥산)로 정제하여, 17% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1164] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 9의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(88% 수율)을 제조하였다.

[1165] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 2, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(59% 수율)을 제조하였다.

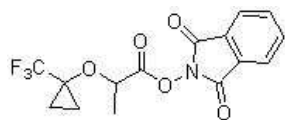
[1166] 단계 D: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 2, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같

이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1167] 단계 E: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 D)를 사용하여, 중간체 2, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(단계 D 및 단계 E에 걸쳐 60% 수율)을 제조하였다.

[1168] 단계 F: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2,2-다이플루오로에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 E)를 사용하고, 공용매로서 DCM(2 mL)을 첨가하여, 중간체 2, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

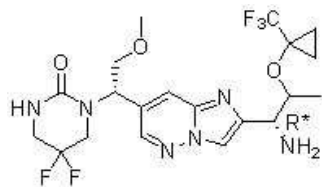
[1169] 중간체 88: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로파노에이트



[1170]

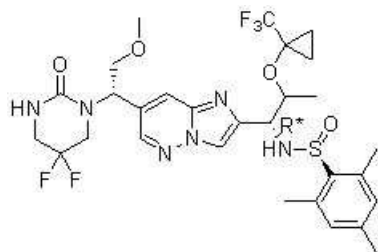
[1171] 2-사이클로프로폭시프로판산 대신에 2-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시]프로판산을 사용하여, 중간체 55, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(68% 수율)을 제조하였다.

[1172] 중간체 89: 1-((1*S*)-1-(2-((1*R*^{*})-1-아미노-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1173]

[1174] 단계 A: (*S*)-*N*-((1*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설피나미드.



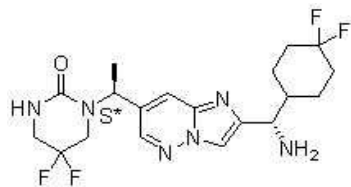
[1175]

[1176] 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로파노에이트 대신에 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로파노에이트(중간체 88)를 사용하여, 중간체 57, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물(32% 수율)을 제조하였다.

[1177] 단계 B: 1-((1*S*)-1-(2-((1*R*^{*})-1-아미노-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. (*S*)-*N*-((1*R*^{*})-2-사이클로프로폭시-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설피나미드 대신에 (*S*)-*N*-((1*R*^{*})-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오

로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드(단계 A)를 사용하여, 중간체 57, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

[1178] 중간체 90: 1-((*S**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1179]

[1180] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. THF(165 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*E*)-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)이미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(6.07 g, 12.2 mmol)의 교반된 용액에 -78°C에서 메틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3 M, 9.36 mL, 28.1 mmol)를 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 -78°C에서 포화 NH₄Cl 수용액(100 mL)을 첨가함으로써 켄칭하고, 시간 경과에 따라 실온으로 서서히 가온되게 하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL) 및 EtOAc(150 mL)로 희석시키고, 분액 깔때기에 옮기고, 여기서 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 100 mL)로 세척하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 이 물질을 초기에 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 70% 아세톤/헥산)로 정제하고, 이어서 키랄 SFC(Whelk 01 SS 5 μm, 250 x 21 mm, 이동상: 25% 메탄올, 75% CO₂)로 추가로 정제하여, 33% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1181] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-아미노에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 9의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(82% 수율)을 제조하였다.

[1182] 단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S**)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-아미노에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 2, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(95% 수율)을 제조하였다.

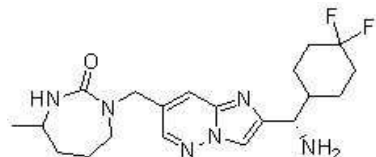
[1183] 단계 D: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S**)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 2, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1184] 단계 E: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 D)를 사용하여, 중간체 2, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1185] 단계 F: 1-((*S**)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-

5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 E)를 사용하고, 공용매로서 DCM(2 mL)을 첨가하여, 중간체 2, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(단계 D 내지 단계 F에 걸쳐 84% 수율)을 제조하였다.

[1186] 중간체 91: 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-4-메틸-1,3-다이아제판-2-온



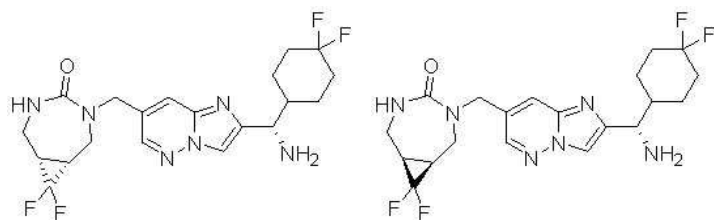
[1187]

[1188] 단계 A: *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((4-((벤질옥시)카르보닐)아미노)펜틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 벤질 (5-아미노펜탄-2-일)카르바메이트를 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1189] 단계 B: *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((4-메틸-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 ((1*S*)-(7-(((4-((벤질옥시)카르보닐)아미노)펜틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 21, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(2개의 단계에 걸쳐 59% 수율)을 합성하였다.

[1190] 단계 C: 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-4-메틸-1,3-다이아제판-2-온. *tert*-부틸 (*S*)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((4-메틸-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(77% 수율)을 제조하였다.

[1191] 중간체 92: (1*R*,7*S*)-3-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*S*,7*R*)-3-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온의 부분입체 이성질체 혼합물



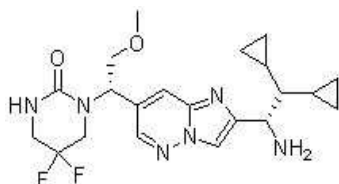
[1192]

[1193] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((((1*S*,3*R*)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((((1*R*,3*S*)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트의 부분입체 이성질체 혼합물. 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 ((1*S*,2*R*)-3,3-다이플루오로사이클로프로판-1,2-다이일)다이메탄아민 다이하이드로클로라이드를 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1194] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 (*S*)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 단계 A에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 중간체 20, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물(2개의 단계에 걸쳐 62% 수율)을 합성하였다.

[1195] 단계 C: (1*R*,7*S*)-3-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*S*,7*R*)-3-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 (*S*)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 단계 B에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 중간체 20, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

[1196] 중간체 93: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-2,2-다이사이클로프로필에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1197]

[1198] 단계 A: (2-메톡시에탄-1,1-다이일)다이사이클로프로판. 0°C로 냉각된 THF(100 mL) 중 메톡시메틸)트라이페닐 포스포늄(67.0 g, 218 mmol)의 용액에 0°C에서 45분 동안 교반하면서 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드(218 mL, 218 mmol, THF 중 1 M)를 적가하였다. 이어서, THF(100 mL) 중 다이사이클로프로필메타논(20.0 g, 182 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 *n*-헥산(100 mL)으로 희석시키고, 이어서 여과하여 침전물을 제거하였다. 여과액을 H₂O(200 mL)로 희석시키고, EtOAc(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1199] 단계 B: 2,2-다이사이클로프로필아세트알데하이드. 무수 THF(150 mL) 중 (2-메톡시에탄-1,1-다이일)다이사이클로프로판(25.0 g, 181 mmol, 단계 A)의 용액에 HCl(150 mL, 물 중 10%)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O(100 mL)로 희석시키고, EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(98% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1200] 단계 C: (*S,E*)-*N*-(2,2-다이사이클로프로필에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드. 무수 DCM(300 mL) 중 2,2-다이사이클로프로필아세트알데하이드(22.0 g, 177 mmol, 단계 B)의 용액에 (*S*)-2-메틸프로판-2-설피나미드(25.8 g, 213 mmol), 무수 CuSO₄(113 g, 709 mmol) 및 PPTS(6.68 g, 26.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 H₂O(100 mL x 2) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(62% 수율)을 얻었다.

[1201] 단계 D: (*S*)-*N*-((*S*)-1-시아노-2,2-다이사이클로프로필에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드. 무수 DCM(300 mL) 중 (*S,E*)-*N*-(2,2-다이사이클로프로필에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설피나미드(25.0 g, 110 mmol, 단계 C)의 용액에 TMSCl(29.5 mL, 220 mmol), Sc(OTf)₃(10.8 g, 22.0 mmol) 및 4 Å 분자체(20 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표

제 화합물(44% 수율)을 얻었다.

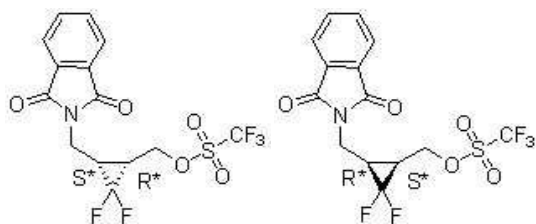
- [1202] 단계 E: 메틸 (S)-2-아미노-3,3-다이사이클로프로필프로파노에이트. 0℃로 냉각된 MeOH(50 mL)에 40분에 걸쳐 주사기를 통해 MeCOCl(37.7 mL, 531 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, MeOH(50 mL) 중 (S)-N-((S)-1-시아노-2,2-다이사이클로프로필에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드(5.00 g, 19.7 mmol, 단계 D)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 65℃에서 22시간 동안 가열하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 추가 분량의 MeCOCl(25.2 mL, 353 mmol)을 40분에 걸쳐 주사기를 통해 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeCOCl(12.6 mL, 177 mmol)을 40분에 걸쳐 주사기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켜, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(92% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [1203] 단계 F: 메틸 (S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-다이사이클로프로필프로파노에이트. THF(150 mL) 중 메틸 (S)-2-아미노-3,3-다이사이클로프로필프로파노에이트(6.60 g, 30.0 mmol, 단계 E)의 용액에 K₂CO₃(16.6 g, 120 mmol) 및 H₂O(50 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 한꺼번에 (Boc)₂O(6.98 mL, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 오일을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(47% 수율)을 얻었다.
- [1204] 단계 G: (S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-다이사이클로프로필프로판산. MeOH(15 mL) 중 메틸 (S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-다이사이클로프로필프로파노에이트(4.00 g, 14.1 mmol, 단계 F)의 용액에 H₂O(5 mL) 및 LiOH·H₂O(2.96 g, 70.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 농축 건조시켜 밝은 황색 고체를 얻었으며, 이것을 H₂O(50 mL)에 붓고, EtOAc(50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층과 수성 층을 분리하고, 수용액의 pH를 포화 KHSO₄ 수용액을 첨가함으로써 pH 5 내지 6으로 조정하였다. 이어서, 수성 부분을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 유기 층과 수성 층을 분리하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 밝은 황색 고체로서 표제 화합물(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.
- [1205] 단계 H: *tert*-부틸 (S)-(1,1-다이사이클로프로필-4-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-3-옥소부탄-2-일)카르바메이트. 무수 THF(50 mL) 중 (S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-다이사이클로프로필프로판산(10.0 g, 37.1 mmol, 단계 G)의 용액에 CDI(7.22 g, 44.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 액체를 형성하였으며, 이것을 혼합물 A로 지정하였다. 별도의 베셀 내에서, 무수 THF(50 mL) 중 Me₃SOI(13.1 g, 59.4 mmol)의 용액에 *t*-BuOK(55.7 mL, 55.7 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물(혼합물 B로 지정됨)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물 A를 실온에서 2분에 걸쳐 주사기에 의해 혼합물 B에 첨가하였다. 최종 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 H₂O(200 mL)로 희석시키고, EtOAc(200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 고체를 얻었으며, 이것을 초기에 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었다. 이 오일을 키랄 SFC(DAICEL CHIRALPAK IG 컬럼, 10 μm, 250 x 50 mm; 35 내지 35% (v/v) EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂))로 추가로 정제하여, 황백색(off-white) 고체로서 표제 화합물(24% 수율)을 얻었다.
- [1206] 단계 I: *tert*-부틸 ((S)-1-(6-클로로-7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2,2-다이사이클로프로필에틸)카르바메이트. 바이알에 N₂ 분위기 하에서 (S)-1-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(150 mg, 0.466 mmol, 중간체 35), *tert*-부틸 (S)-(1,1-다이사이클로프로필-4-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-3-옥소부탄-2-일)카르바메이트(192 mg, 0.560 mmol, 단계 H), RuCl(Cp)(PPh₃)₂(16.9 mg, 0.0233 mmol), 소듐 트라이플루오로메탄설포네이트(4.0 mg, 0.023 mol), 건조된 3 Å 분자체(121 mg) 및 톨루엔(1.5

mL)을 첨가하고, 생성된 갈색 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, EtOAc(3 x 5 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 갈색 겔을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/DCM)로 정제하여 갈색 겔을 얻었으며, 이것을 분취용 HPLC(H₂O 중 20 mM NH₄OH/CH₃CN)로 추가로 정제하여, 백색 겔(59% 수율)로서 표제 화합물을 얻었다. SFC(고정상: Whelk O1 SS, 3 μm, 50 x 3.0 mm, 이동상: 구배: 5% 내지 60% 메탄올, 40% CO₂)에 의해 SFC 분석을 수행하였으며, 88.9%의 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2,2-다이사이클로프로필에틸)카르바메이트 및 11.1%의 부분입체 이성질체 생성물을 나타내었다.

[1207] 단계 J: *tert*-부틸 ((*S*)-2,2-다이사이클로프로필-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)에틸)카르바메이트. MeOH(9.6 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-1-(6-클로로-7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2,2-다이사이클로프로필에틸)카르바메이트(88.9/11.1 부분입체 이성질체 혼합물, 104 mg, 0.183 mmol, 단계 I)의 용액에 Pd/C(10%, 78 mg, 0.073 mmol) 및 후니그 염기(63.0 mL, 0.366 mmol)를 첨가하였다. 반응 베셀을 소기하고, H₂를 용액을 통해 3회 버블링하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기 하에서 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 고체를 MeOH로 행구고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 무색 겔을 얻었다. 이 무색 겔에 SFC(고정상: Whelk O1 SS 5 mm, 250 x 30 mm, 이동상: 25% 메탄올, 75% CO₂)를 적용시켜 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 표제 화합물이었으며, 이는 무색 겔로서 단리하였다(75%, >99% ee).

[1208] 단계 K: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-2,2-다이사이클로프로필에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. 0℃로 냉각된 DCM(1.9 mL) 중 *tert*-부틸 ((*S*)-2,2-다이사이클로프로필-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)에틸)카르바메이트(106 mg, 0.197 mmol, 단계 J, 첫 번째로 용리하는 이성질체)의 용액에 TFA(0.48 mL, 6.2 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 농축시키고, 이것에 0℃에서 MeOH 중 2 M NH₃(1.0 mL, 2.0 mmol)를 첨가하여 pH를 pH 9로 조정하였다. 이어서, H₂O(5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 DCM/IPA(4/1, 3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 무색 필름으로서 표제 화합물(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1209] 중간체 94: ((1*R**,3*S**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트 및 ((1*S**,3*R**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트의 부분입체 이성질체 혼합물



[1210]

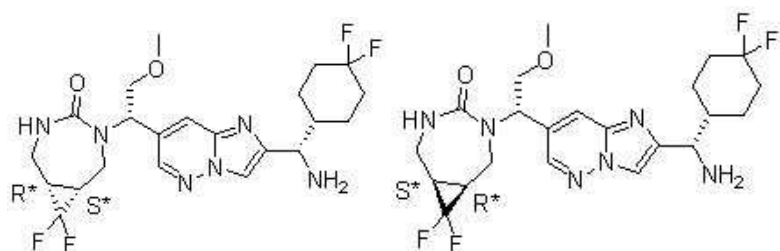
[1211] 단계 A: 부분입체 이성질체 혼합물 of ((1*S**,3*R**)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메탄올 및 ((1*R**,3*S**)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메탄올. 0℃에서 THF(7.26 mL) 중 메틸 ((1*S**,3*R**)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로판-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드 및 메틸 ((1*R**,3*S**)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로판-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드(293 mg, 1.45 mmol)의 부분입체 이성질체 혼합물의 교반된 용액에 붕소소화리튬(316.4 mg, 14.5 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 65℃로 가온하고, 30분 동안 교반되게 하고, 이 시점에서 반응 베셀을 0℃로 냉각시키고, MeOH(4.78 mL)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 30분 동안 65℃로 가온하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물에 1 M HCl 수용액(10 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반되게 하였다. 용액의 pH를 3 M NaOH 수용액을 첨가함으로써 pH 10.0으로 조정하였다. 수용액을 분액 깔때기에 옮기고, DCM(4 x 50 mL), 및 클로로포름:IPA(3:1, 3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유

기 층을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 78% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1212] 단계 B: 2-(((1*R**,3*S**)-2,2-다이플루오로-3-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온 및 2-(((1*S**,3*R**)-2,2-다이플루오로-3-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온의 부분입체 이성질체 혼합물. 실온에서 THF(3.79 mL) 중 단계 A에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물(156 mg, 1.14 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.78 mL, 4.55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반되게 하였다. 이어서, *N*-카르브에톡시프탈이미드(287 mg, 1.31 mmol)를 첨가하고, 환류 응축기를 플라스크에 부착하고, 생성된 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 반응 부피의 대략 1/3까지 농축시키고, EtOAc 및 물이 담긴 분액 깔때기에 옮겼다. 층을 분리하고, 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추가로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 얻었다. 이 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 90% EtOAc/헥산)로 정제하여, 61% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1213] 단계 C: ((1*S**,3*R**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트 및 ((1*R**,3*S**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트의 부분입체 이성질체 혼합물. 0°C에서 DCM(1.2 mL) 중 단계 B에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물(93.3 mg, 0.35 mmol)의 교반된 용액에 피리딘(31.1 μL , 0.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반되게 한 후, 트라이플루오로메탄설포산 무수물(62.1 μL , 0.367 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5 mL)을 첨가함으로써 킨칭하고, 이어서 DCM(10 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 정량적인 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1214] 중간체 95: (1*S**,7*R**)-3-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*R**,7*S**)-3-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바사이클로[5.1.0]옥탄-4-온의 부분입체 이성질체 혼합물



[1215]

[1216] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-(((1*R**,3*S**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-(((1*S**,3*R**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 (중간체 3, 단계 B)를 사용하고, 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 대신에 중간체 94에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 중간체 2, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(38% 수율)을 제조하였다.

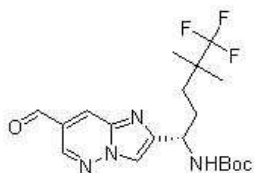
[1217] 단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(((1*S**,3*R**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(((1*R**,3*S**)-3-((1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)메틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 단계 A에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 중간체 2, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(60% 수율)을

제조하였다.

[1218] 단계 C: *tert*-부틸 ((S)-(7-((S)-1-((1S*,7R*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((S)-(7-((S)-1-((1R*,7S*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 ((S)-(7-((S)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-사이클로프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 단계 B에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 중간체 15, 단계 C에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(22% 수율)을 제조하였다.

[1219] 단계 D: (1S*,7R*)-3-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1R*,7S*)-3-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 ((S)-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 단계 C에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 중간체 2, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(100% 수율)을 제조하였다.

[1220] 중간체 96: *tert*-부틸 (S)-(5,5,5-트라이플루오로-1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트



[1221]

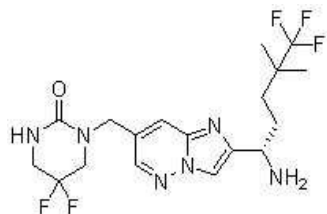
[1222] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-(1-(7-클로로이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트. 5-클로로피리다진-3-아민(1.00 g, 7.72 mmol) 및 *tert*-부틸 (S)-(1-(다이메틸(옥소)-λ⁶-설파닐리덴)-7,7,7-트라이플루오로-6,6-다이메틸-2-옥소헵탄-3-일)카르바메이트(3.29 g, 8.49 mmol, 중간체 45)를 톨루엔(21 mL) 중에 용해시켰다. 4 Å 분자체(2.00 g), NaOTf(66.4 mg, 0.386 mmol), 및 클로로(사이클로헵타다이에닐)비스(트라이페닐포스핀)루테튬(II)(141 mg, 0.193 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®) 상에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 30% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1223] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-(5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸-1-(7-비닐이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)헨틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-(1-(7-클로로이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트(0.960 mg, 2.28 mmol, 단계 A), 포타슘 트라이플루오로(비닐)보레이트(0.460 g, 3.43 mmol), 및 K₃PO₄(1.46 g, 6.90 mmol)를 질소 가스의 양압 하에서 1,4-다이옥산 및 물(24 mL, 5:1 v/v, 사용 전에 N₂로 스파징됨)이 담긴 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도(85°C)에서 가열하고, 이어서 RuPhos Pd G3(49.7 mg, 60.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이 시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 농축시켜 1,4-다이옥산의 대부분을 제거하였다. 이어서, 잔류물을 EtOAc 및 물로 희석시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 갈색 포말로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1224] 단계 C: *tert*-부틸 (S)-(5,5,5-트라이플루오로-1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4-다이메틸헨틸)카르바메이트. 물(55 mL) 중 NaIO₄(2.43 g, 11.4 mmol)의 용액을 1,4-다이옥산(55 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-(5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸-1-(7-비닐이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)헨틸)카르바메이트(8.81 g, 22.5 mmol, 단계 B)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 빙점 바로 위까지 빙조로 냉각시키고, K₂O₈O₄·2H₂O(42.0 mg, 0.114 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙조로부터 꺼내고, 1시간 동안 교반하였다.

생성된 진한 현탁액을 물로 희석시키고, 용액을 EtOAc(4x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 규조토(예를 들어, Celite®) 상에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 50% 아세톤/헥산)로 정제하여, 64% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1225] 중간체 97: (S)-1-((2-(1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



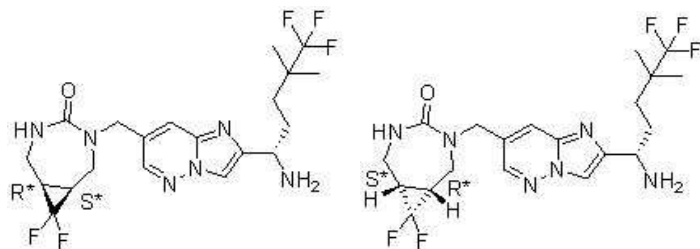
[1226]

[1227] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-(7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-(5,5,5-트라이플루오로-1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(중간체 96)를 사용하여, 중간체 20, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1228] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-((7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-(7-(((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 20, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제하여, 단계 A 및 단계 B에 걸쳐 37% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1229] 단계 C: (S)-1-((2-(1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 (S)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

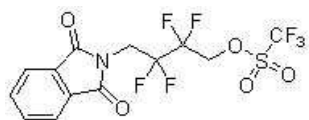
[1230] 중간체 98: (1*S**,7*R**)-3-((2-((S)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*R**,7*S**)-3-((2-((S)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온의 부분입체 이성질체 혼합물



[1231]

[1232] 단계 A에서는, *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-(5,5,5-트라이플루오로-1-(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4-다이메틸펜틸)카르바메이트(중간체 96)를 사용하고, 2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드 대신에 ((1*S*,2*R*)-3,3-다이플루오로사이클로프로판-1,2-다이일)다이메탄아민 다이하이드로클로라이드를 사용하여, 중간체 20, 단계 A, 단계 B 및 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 단계 B에서는, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제하였다.

[1233] 중간체 99: 4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸 트라이플루오로메탄설포네이트



[1234]

[1235] 단계 A: 4-(벤질옥시)-2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1-올. 2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1,4-다이올(5.00 g, 30.8 mmol), K_2CO_3 (8.53 g, 61.7 mmol) 및 MeCN(60 mL)을 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, MeCN(10 mL) 중 BnBr(5.28 g, 30.8 mmol)의 용액을 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 규조토(예를 들어, Celite®) 패드를 통해 여과하고, 패드를 MeCN으로 행구었다. 합한 여과액을 농축 건조시켜 오일을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 19% EtOAc/석유 에테르)에 적용시켜, 무색 오일로서 표제 화합물(95% 수율)을 얻었다.

[1236]

단계 B: 4-(벤질옥시)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸 트라이플루오로메탄설포네이트. 둥근바닥 플라스크에 4-(벤질옥시)-2,2,3,3-테트라플루오로부탄-1-올(8.00 g, 31.7 mmol, 단계 A)을 투입한 후, DCM(10 mL) 및 피리딘(5.04 mL, 62.6 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 트라이플루오로메탄설포산 무수물(5.34 mL, 31.7 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM(20 mL)과 물(20 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 DCM(2 x 20 mL)으로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, H_2O (20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 액체를 얻었다. 이어서, 액체에 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 9% EtOAc/석유 에테르)를 적용시켜, 무색 액체로서 표제 화합물(97% 수율)을 얻었다.

[1237]

단계 C: 2-(4-(벤질옥시)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아이소인돌린-1,3-다이온. DMF(32 mL) 중 4-(벤질옥시)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸 트라이플루오로메탄설포네이트(5.00 g, 13.0 mmol, 단계 B) 및 포타슘 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-이드(4.82 g, 26.0 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 85 ° 에서 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 EtOAc(50 mL)와 물(50 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc(50 mL x 2)로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(50 mL x 3), 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 무색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 20% EtOAc/석유 에테르)에 적용시켜, 백색 고체로서 표제 화합물(89% 수율)을 얻었다.

[1238]

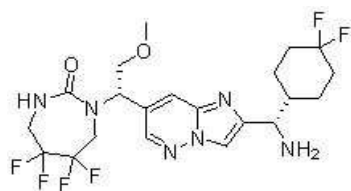
단계 D: 2-(2,2,3,3-테트라플루오로-4-하이드록시부틸)아이소인돌린-1,3-다이온. -78℃에서 DCM(5 mL) 중 2-(4-(벤질옥시)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아이소인돌린-1,3-다이온(2.80 g, 7.34 mmol, 단계 C)의 혼합물에 20분에 걸쳐 BCl_3 (18.4 mL, DCM 중 1.0 M, 18.4 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃로 점진적으로 가온되게 하고, 이어서 20℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 25% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1239]

단계 E: 4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸 트라이플루오로메탄설포네이트. 둥근바닥 플라스크에 2-(2,2,3,3-테트라플루오로-4-하이드록시부틸)아이소인돌린-1,3-다이온(10.0 g, 34.3 mmol, 단계 D), DCM(100 mL) 및 피리딘(5.46 mL, 67.8 mmol)을 투입하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 트라이플루오로메탄설포산 무수물(5.78 mL, 34.3 mmol)을 10분에 걸쳐 적가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM(100 mL)과 물(100 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 DCM(2 x 100 mL)으로 추가로 추출하였다. 유기 층을 합하고, H_2O (100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 고체를 얻었다. 황색 고체를 100 mL의 *n*-헥산으로 분쇄하여, 분홍색 고체로서 표제 화합물(단계 D 및 단계 E에 걸쳐 15% 수율)을 얻었다.

[1240]

중간체 100: 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-다이아제판-2-온



[1241]

[1242]

단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(중간체 3 단계 B)를 사용하고, 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필 트라이플루오로메탄설포네이트 대신에 4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 99)를 사용하여, 중간체 2, 단계 A의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(84% 수율)을 제조하였다.

[1243]

단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((4-아미노-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 2, 단계 B의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(73% 수율)을 제조하였다.

[1244]

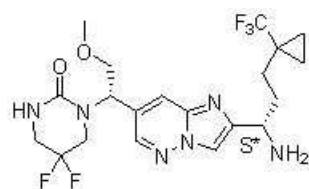
단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-2-메톡시-1-(5,5,6,6-테트라플루오로-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((4-아미노-2,2,3,3-테트라플루오로부틸)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 2, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(41% 수율)을 제조하였다.

[1245]

단계 D: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-다이아제판-2-온. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-2-메톡시-1-(5,5,6,6-테트라플루오로-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 2, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(99% 수율)을 제조하였다.

[1246]

중간체 101: 1-((*S*)-1-(2-((*S**)-1-아미노-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온



[1247]

[1248]

단계 A: (*S*)-*N*((*E*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설포아미드. DCM(15 mL) 중 (*S*)-(-)-2-메틸-2-프로판설포아미드(0.51 g, 4.2 mmol), (*S*)-7-(1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-카르보알데하이드(1.50 g, 4.42 mmol, 중간체 56 단계 C) 및 CuSO₄(2.16 g, 13.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토(예를 들어, Celite®) 패드를 통해 여과하고, 이것을 DCM으로 행구었다. 여과액을 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제하여, 77% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

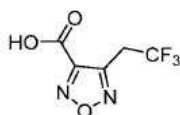
[1249] 단계 B: (2S*,3S*)-3-(((S)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)-3-(7-((R)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)프로판산 0℃에서 THF(10 mL) 중 DIPA(0.70 mL, 5.0 mmol)의 용액에 *n*-BuLi(2 mL, 헥산 중 2.5 M, 5 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후에, 용액을 -78℃로 냉각시키고, 이어서 3-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]프로판산(455 mg, 2.50 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 THF(20 mL) 중 (S)-*N*-((E)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-설퍼아미드(443 mg, 1.00 mmol, 단계 A)의 용액을 캐놀러를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 0℃로 가온되게 하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 증류수(60 mL)로 켄칭하고, EtOAc(20 mL)로 세척하였다. 수성 층의 pH를 1 M KHSO₄ 수용액을 첨가함으로써 약 pH = 1로 조정하고, 이어서 수성 층을 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1250] 단계 C: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일(2S*,3S*)-3-(((S)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)-3-(7-((R)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)프로판노에이트. 0℃에서 DCM(12.9 mL) 중 (2S*,3S*)-3-(((S)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)-3-(7-((R)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)프로판산(540 mg, 0.865 mmol, 단계 B)의 용액에 *N*-하이드록시프탈이미드(262 mg, 1.56 mmol), DMAP(10.6 mg, 0.087 mmol) 및 DCC(321 mg, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 18시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 규조토(예를 들어, Celite®) 패드를 통해 여과하고, 패드를 차가운 DCM으로 행구었다. 합한 여과액을 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(50 내지 100% 아세톤/헥산)를 적용시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1251] 단계 D: (S)-*N*-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-2-메틸프로판-2-설퍼아미드. N₂ 하에서 DMSO(0.78 mL) 중 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일(2S*,3S*)-3-(((S)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)-3-(7-((R)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)프로판노에이트(80.7 mg, 0.105 mmol, 단계 C) 및 한츠 슈 에스테르(19.9 mg, 0.079 mmol)의 용액에 DIPEA(0.054 mL, 0.32 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 450 nm 조명(최대 rpm 팬, 40% LED 강도)으로 조사하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 염수(3 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(50 내지 100% 아세톤/헥산)를 통해 정제하여, 단계 B, 단계 C, 및 단계 D에 걸쳐 5% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1252] 단계 E: 1-((S)-1-(2-((S*)-1-아미노-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. 1,4-다이옥산(0.52 mL) 및 MeOH(0.26 mL) 중 (S)-*N*-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-2-메틸프로판-2-설퍼아미드(30 mg, 0.052 mmol, 단계 D)의 용액에 HCl(0.82 mL, 3.27 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 헥산으로 세척하였다. 수성 층의 pH를 10% K₂CO₃ 수용액을 첨가함으로써 pH 10으로 조정하였다. 수성 층을 EtOAc(5 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1253] 중간체 102: 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산



[1254]

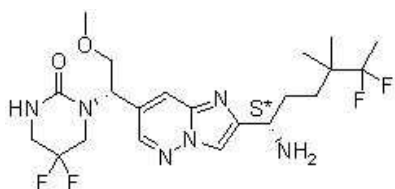
[1255] 단계 A: 메틸 5,5,5-트라이플루오로-2-(하이드록시이미노)-3-옥소펜타노에이트. 물(27 mL) 중 아질산나트륨(6.75 g, 97.8 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 AcOH(36 mL) 중 메틸 5,5,5-트라이플루오로-3-옥소펜타노에이트(15.0 g, 81.5 mmol)의 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온되게 하고, 이어서 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하고, Et₂O(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 황색 오일로서 69% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1256] 단계 B: 메틸 5,5,5-트라이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)펜타노에이트. 하이드록실아민 하이드로클로라이드(10.2 g, 146 mmol) 및 NaOAc(8.31 g, 101 mmol)를 EtOH(240 mL) 중 메틸 5,5,5-트라이플루오로-2-(하이드록시이미노)-3-옥소펜타노에이트(12.0 g, 56.3 mmol, 단계 A)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 78% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1257] 단계 C: 메틸 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트. 0℃에서 THF(100 mL) 중 메틸 5,5,5-트라이플루오로-2,3-비스(하이드록시이미노)펜타노에이트(10.0 g, 43.8 mmol, 단계 B)의 용액에 CDI(10.7 g, 65.8 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 혼합물을 Et₂O(2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 34% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1258] 단계 D: 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산. THF(7.9 mL) 중 메틸 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(500 mg, 2.38 mmol, 단계 C)의 용액에 LiOH(1.19 mL, H₂O 중 2 M, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 폐기하고, 수성 층의 pH를 6 N HCl 수용액을 첨가함으로써 pH 1로 조정하고, 이어서 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1259] 중간체 103: 1-((S)-1-(2-((S*)-1-아미노-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥실)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온



[1260]

[1261] 단계 A: 2-((S*)-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥산산. 3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로판산 대신에 5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥산산을 사용하여, 중간체 101, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1262] 단계 B: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-((S*)-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥사노에이트. (2S*,3S*)-3-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-(7-((R)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-((1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)프로판산 대신에 2-((S*)-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥산산(단계 A)을 사용하여, 중간체 101, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물(단계 A 및 단계 B에 걸쳐 8% 수율)을 합성하였다.

[1263] 단계 C: (S)-N-(((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥실)-2-메틸프로판-2-설피나마이드. 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 3-(((S)-tert-부틸설피닐)아미노)-3-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥산산(단계 A)을 사용하여, 중간체 101, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물(단계 A 및 단계 B에 걸쳐 8% 수율)을 합성하였다.

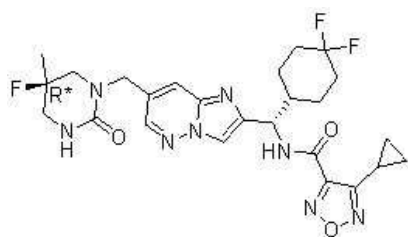
리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)메틸)프로파노에이트 대신에 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-((*S**)-((*S*)-*tert*-부틸설퍼닐)아미노)(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥사노에이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 101, 단계 D와 유사한 방식으로 표제 화합물(89% 수율)을 합성하였다.

[1264]

단계 D: 1-((*S*)-1-(2-((*S**)-1-아미노-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥실)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. (*S*)-*N*-(1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-2-메틸프로판-2-설퍼아미드 대신에 (*S*)-*N*-(*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥실)-2-메틸프로판-2-설퍼아미드(단계 C)를 사용하여, 중간체 101, 단계 E와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1265]

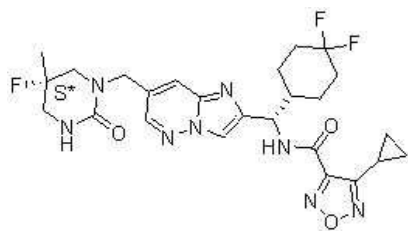
실시예 1: 4-사이클로프로필-*N*-(*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*R**)-5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사아미드



[1266]

[1267]

실시예 2: 4-사이클로프로필-*N*-(*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S**)-5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사아미드



[1268]

[1269]

단계 A: *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((3-아미노-2-플루오로-2-메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (*S*)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(500 mg, 1.27 mmol), 2-플루오로-2-메틸프로판-1,3-다이아민 다이하이드로클로라이드(454 mg, 2.54 mmol, 중간체 1), DCM(50 mL) 및 TEA(1.06 mL, 7.61 mmol)를 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반한 후, 그것을 NaBH₃CN(239 mg, 3.80 mmol), 메탄올(10 mL) 및 AcOH(10 mL)로 한꺼번에 처리하였다. 생성된 혼합물을 30°C에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가함으로써 pH를 pH 8로 조정하고, 생성된 용액을 DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축 건조시켜, 갈색 고체로서 *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((3-아미노-2-플루오로-2-메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1270]

단계 B: *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((3-아미노-2-플루오로-2-메틸프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(500 mg, 1.03 mmol, 단계 A), THF(50 mL) 및 CDI(334 mg, 2.06 mmol)를 응축기 및 온도계가 구비된 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 갈색 고체를 얻었다. 고체를 초기에 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/석유 에테르 후 0 내지 20% MeOH/EtOAc)로 정제하였다. 생성된 물질을 동일한 조건을 사용하여 추가의 실리카 겔 크로

마토그래피에 적용시킴으로써 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1271]

단계 C: 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-플루오로-5-메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(400 mg, 단계 B) 및 HCl(12 mL, MeOH 중 4 M)을 50 mL 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 갈색 고체를 얻었다. 이어서, 고체를 분취용 HPLC(Boston Green C18 컬럼, 5 μ m, 150 x 30 mm; 8 내지 18% (v/v) H₂O(0.225% HCOOH)/CH₃CN)로 정제하여, 동결건조 후에, 백색 고체로서 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-플루오로-5-메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(62% 수율)을 얻었다.

[1272]

단계 D: 4-사이클로프로필-*N*-((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드. 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산(75.1 mg, 0.487 mmol), 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-플루오로-5-메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(200 mg, 0.487 mmol, 단계 C), TEA(0.260 mL, 1.46 mmol), 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오다이드(373 mg, 0.731 mmol) 및 THF(40 mL)를 100 mL 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, DCM(50 mL)과 물(20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 백색 고체를 얻었다. 고체를 초기에 0 내지 100% EtOAc/석유 에테르를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한 후, 0 내지 20% MeOH/EtOAc를 사용하는 제2 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 4-사이클로프로필-*N*-((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드(68% 수율)를 얻었다.

[1273]

단계 E: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*R**)-5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드. 단계 D로부터의 고체, 4-사이클로프로필-*N*-((1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드를 키랄 SFC(DAICEL CHIRALPAK IC 컬럼, 10 μ m, 250 x 50 mm; 45% (v/v) EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 1)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체(실시예 2)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체, 실시예 1을 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 컬럼, 3 μ m, 75 x 30 mm; 35 내지 65% (v/v) H₂O(10 mM NH₄HCO₃를 함유하는 0.05% NH₃ 수용액)/CH₃CN)로 추가로 정제하여, 동결건조 후에, 백색 고체로서 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*R**)-5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드(실시예 1, 13% 수율)를 얻었다. 실시예 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.38 (m, 2H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.13 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 5H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실험치 547.3.

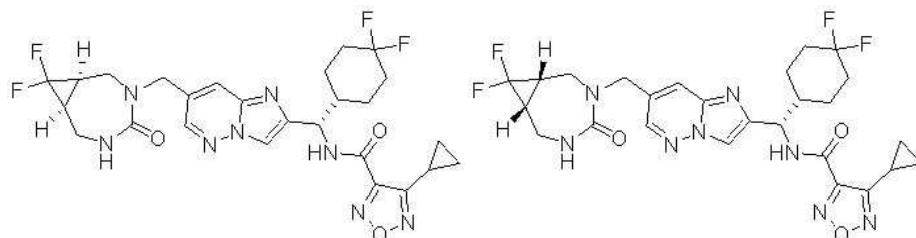
[1274]

두 번째로 용리하는 이성질체(실시예 2)를 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 컬럼, 3 μ m, 75 x 30 mm; 34 내지 64% (v/v) H₂O(10 mM NH₄HCO₃를 함유하는 0.05% NH₃ 수용액)/CH₃CN)로 추가로 정제하여, 동결건조 후에, 백색 고체로서 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*R**)-5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드(실시예 2, 16% 수율)를 얻었다. 실시예 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.10 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m,

1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.23 (m, 5H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 실측치 547.3.

[1275]

실시예 3 및 실시예 4: 4-사이클로프로필-N((S)-(7-(((1R,7S)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드 및 4-사이클로프로필-N((S)-(7-(((1R,7R)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드의 부분입체 이성질체 혼합물



[1276]

[1277]

단계 A: *tert*-부틸 ((S)-(7-((((1R,3S)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((S)-(7-((((1S,3R)-3-(아미노메틸)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)메틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-포르밀이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(200 mg, 0.510 mmol), ((1R,2S)-3,3-다이플루오로사이클로프로판-1,2-다이일) 다이메탄아민(159 mg, 0.760 mmol), TEA(0.4 mL, 3.0 mmol) 및 무수 DCM(20 mL)를 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반한 후, NaBH₃CN(96 mg, 1.5 mmol), 메탄올(4 mL) 및 AcOH(4 mL)로 한꺼번에 처리하였다. 생성된 혼합물을 30℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고, DCM(30 mL)으로 추출하였다. 수성 층의 pH를 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가함으로써 pH 8로 조정하고, 이어서 DCM(40 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축 건조시켜, 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1278]

단계 B: *tert*-부틸 ((S)-(7-(((1R,7S)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 및 *tert*-부틸 ((S)-(7-(((1S,7R)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트의 부분입체 이성질체 혼합물. 단계 A에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물(201 mg, 0.390 mmol), THF(40 mL) 및 CDI(127 mg, 0.780 mmol)를 100 mL 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 무색 오일을 얻었다. 이어서, 이 오일을 분취용 HPLC(Welch Xtimate C18 컬럼, 5 μm, 150 x 25 mm; 36 내지 66% (v/v) H₂O(0.225% HCOOH)/CH₃CN)로 정제하여, 동결건조 후에 백색 고체로서 표제 화합물(8% 수율)을 얻었다.

[1279]

단계 C: (1R,7S)-3-((2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 다이하이드로클로라이드 및 (1S,7R)-3-((2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 다이하이드로클로라이드의 부분입체 이성질체 혼합물. *tert*-부틸 ((1S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5-플루오로-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트 대신에 단계 B에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 실시예 1, 단계 C의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

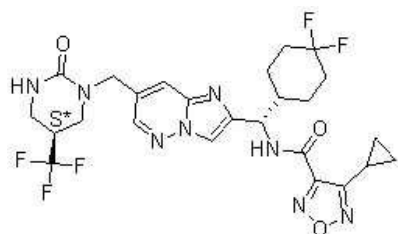
[1280]

단계 D: 4-사이클로프로필-N((S)-(7-(((1R,7S)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드 및 4-사이클로프로필-N((S)-(7-(((1S,7R)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이하

졸-3-카르복스아미드의 부분입체 이성질체 혼합물. 1-((2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-플루오로-5-메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 단계 C에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 실시예 1, 단계 D의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 30℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 분취용 TLC(5% MeOH/DCM)로 정제하여 백색 고체(36% 수율)를 얻었다. 단계 D에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 키랄 SFC(DAICEL CHIRALCEL OD-H 컬럼, 5 μ m, 250 x 30 mm; 45% (v/v) EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 분리하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 1(실시예 3)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 2(실시예 4)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체(실시예 3, 13% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 577.3.

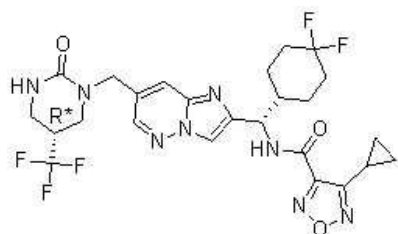
[1281] 두 번째로 용리하는 이성질체(실시예 4, 9.8% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 577.3.

[1282] 실시예 5: 4-사이클로프로필-N-((S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((S*)-2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복스아미드



[1283]

[1284] 실시예 6: 4-사이클로프로필-N-((S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((R*)-2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복스아미드



[1285]

[1286] 단계 A: *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((2-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-3,3,3-트라이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 (S)-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-포르밀이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(500 mg, 1.27 mmol), *tert*-부틸(2-(아미노메틸)-3,3,3-트라이플루오로프로필) 카르바메이트(461 mg, 1.90 mmol), TEA(1.06 mL, 7.61 mmol) 및 DCE(15 mL)를 50 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 베셀을 유조(oil bath)로부터 꺼내고, 실온으로 점진적으로 냉각되게 하였다. 이어서,

NaBH₃CN(239 mg, 3.80 mmol), 메탄올(10 mL) 및 AcOH(2.5 mL)의 혼합물을 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, CH₂Cl₂(80 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 오일을 얻었다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((2-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-3,3,3-트라이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(76% 수율)를 얻었다.

[1287] 단계 B: *N*-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)프로판-1,3-다이아민. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-(((2-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-3,3,3-트라이플루오로프로필)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(60 mg, 0.097 mmol, 단계 A) 및 무수 CH₂Cl₂(1.5 mL)를 10 mL 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. HCl(1.5 mL, MeOH 중 4 M)을 실온에서 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 농축 건조시켜 무색 오일을 얻었다. 이 오일의 pH를 2 N NaOH 수용액(8 mL)을 적가함으로써 약 pH 9 내지 10으로 조정하고, 이어서 이 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 무색 오일로서 *N*-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)프로판-1,3-다이아민(98% 수율)을 얻었다.

[1288] 단계 C: 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *N*-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)프로판-1,3-다이아민(40 mg, 0.10 mmol, 단계 B)과 무수 THF(11 mL)를 합하고, 65 ° 에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, CDI(23 mg, 0.14 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 65°C에서 45분 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 용액의 pH가 pH 9 내지 10이 될 때까지 2 N NaOH 수용액(3 mL)으로 적가식으로 처리하고, 이어서 생성된 용액을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 무색 오일을 얻었다. 이 오일을 분취용 HPLC(Welch Xtimate C18 컬럼, 5 μm, 150 x 25 mm, 13 내지 43% (v/v) 물(0.225% 포름산)/CH₃CN)로 정제하여, 동결건조 후에, 백색 고체로서 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(57% 수율)을 얻었다.

[1289] 단계 D: 4-사이클로프로필-*N*-(1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드. 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(24 mg, 0.050 mmol, 단계 C), 4-사이클로프로필 -1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산(12 mg, 0.080 mmol), HOBt(11 mg, 0.080 mmol), DIPEA(21 mg, 0.16 mmol) 및 CH₃CN(4 mL)을 실온에서 10 mL 1구 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 45 ° 에서 5분 동안 교반하였으며, 이후에 혼합물은 균질해졌다. 이어서, EDCI(15.5 mg, 0.080 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜 무색 오일을 얻었으며, 이것을 분취용 TLC(9% MeOH/DCM)로 정제하여, 무색 오일로서 4-사이클로프로필-*N*-(1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드(96% 수율)를 얻었다.

[1290] 단계 E: 4-사이클로프로필-*N*-(*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*S**)-2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드. 단계 D로부터의 무색 오일, 4-사이클로프로필-*N*-(1*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드를 키랄 SFC(DAICEL CHIRALPAK AD 컬럼, 10 μm, 250 x 30 mm; 50% (v/v) EtOH(0.1%의 25% NH₃ 수용액을 함유함)/CO₂)로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체(실시예 5)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 6)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체는 4-사이클로프로필-*N*-(*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*S**)-2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥

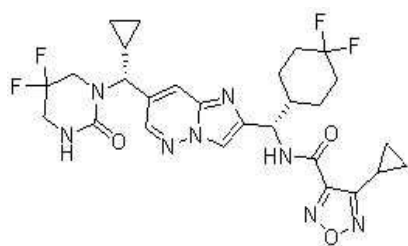
사다디아졸-3-카르복스아미드(실시예 5, 8% 수율)였으며, 이것을 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 5: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.45 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 583.3.

[1291]

두 번째로 용리하는 이성질체는 4-사이클로프로필- N -((S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((R^*)-2-옥소-5-(트리플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복스아미드(실시예 6, 7% 수율)였으며, 이것을 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 6: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.19 (m, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 4.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 583.3.

[1292]

실시예 7: 4-사이클로프로필- N -((S)-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복스아미드



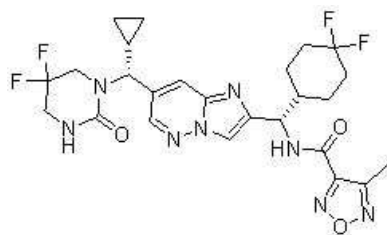
[1293]

[1294]

바이알에 1-((R)-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(53 mg, 0.12 mmol, 중간체 2), 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복실산(20 mg, 0.13 mmol), MeCN(1.5 mL), HOBT(22 mg, 0.16 mmol), 및 후니그 염기(31 μL , 0.18 mmol)를 투입하였다. 용액을 40°C로 가열하고, 5분 동안 교반하였다. 이 용액에 EDCI(30 mg 0.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 40°C에서 18시간 동안 추가로 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 MeCN으로 희석시키고, 이 물질을 역상 염기성 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm 컬럼 50 x 100 mm, 0 내지 100% 아세트니트릴/물(20 mM NH_4OH 를 함유함))로 직접 정제하였다. 정제된 분획을 농축 건조시켜, 백색 포말로서 표제 화합물(74% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.26 - 5.13 (m, 1H), 4.60 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 3H), 2.37 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.47 (m, 7H), 1.47 - 1.20 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.86 - 0.73 (m, 1H), 0.72 - 0.59 (m, 1H), 0.59 - 0.48 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 591.3.

[1295]

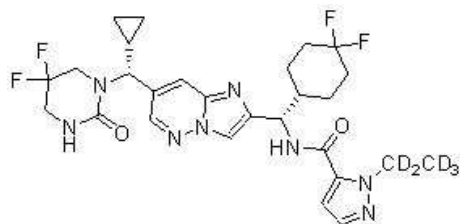
실시예 8: N -((S)-(7-((R)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복스아미드



[1296]

[1297] 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 백색 고체로서 표제 화합물(70% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.69 (m, 5H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.20 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.60 (m, 1H), 0.59 - 0.48 (m, 1H), 0.45 - 0.33 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 565.3.

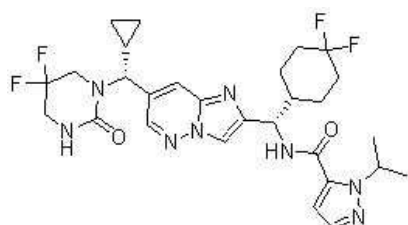
[1298] 실시예 9: *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-(에틸- d_5)-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드



[1299]

[1300] 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 1-(에틸- d_5)-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 백색 고체로서 표제 화합물(50% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.58 (m, 6H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.69 - 0.60 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 582.3.

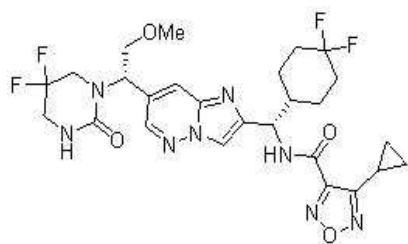
[1301] 실시예 10: *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드



[1302]

[1303] 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 백색 고체로서 표제 화합물(47% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 1.60 (m, 6H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.21 (m, 8H), 0.84 - 0.75 (m, 1H), 0.69 - 0.59 (m, 1H), 0.59 - 0.49 (m, 1H), 0.45 - 0.33 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 591.3.

[1304] 실시예 11: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



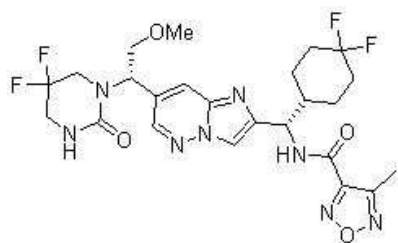
[1305]

[1306]

1-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 분취용 산성 HPLC(SunFire Prep C18 5 μ m 컬럼 30 x 250 mm, 0 내지 100% 아세토니트릴(0.05% TFA)/물(0.05% TFA)), 이어서 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% (DCM 중 10% 2 M NH_3/MeOH)/DCM)로 정제하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 백색 포말로서 표제 화합물(81% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.61 – 5.54 (m, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.69 (m, 5H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.47 – 1.26 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 0.99 – 0.93 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 595.2.

[1307]

실시예 12: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



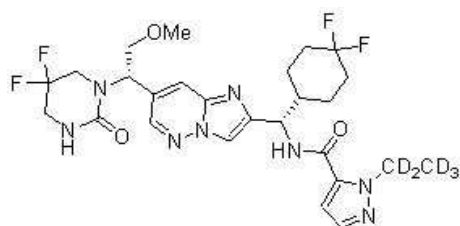
[1308]

[1309]

1-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 백색 포말로서 표제 화합물(79% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.33 – 5.20 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 3.71 – 3.52 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 1.76 (m, 5H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.56 – 1.29 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 569.2.

[1310]

실시예 13: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-(에틸- d_5)-1*H*-피라졸-5-카르복사미드



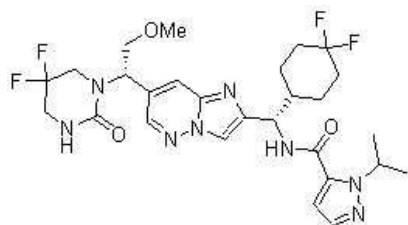
[1311]

[1312]

1-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 1-(에틸-*d*₅)-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 분취용 산성 HPLC(SunFire Prep C18 5 μm 컬럼 30 x 250 mm, 0 내지 100% 아세토니트릴(0.05% TFA)/물(0.05% TFA))에 의해 그리고 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% (DCM 중 10% 2 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 추가로 정제하여, 백색 포말로서 표제 화합물(59% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 2H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.19 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 586.3.

[1313]

실시예 14: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드



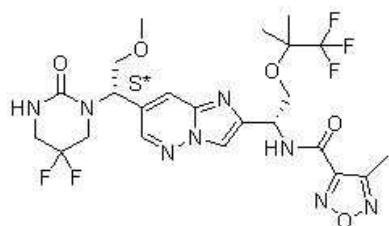
[1314]

[1315]

1-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 7의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 분취용 산성 HPLC(SunFire Prep C18 5 μm 컬럼 30 x 250 mm, 0 내지 100% 아세토니트릴(0.05% TFA)/물(0.05% TFA))에 의해 그리고 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% (DCM 중 10% 2 M NH₃/MeOH)/DCM)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물(67% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 8H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 595.3.

[1316]

실시예 15: *N*-((*R*)-1-(7-((*S*^{*})-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



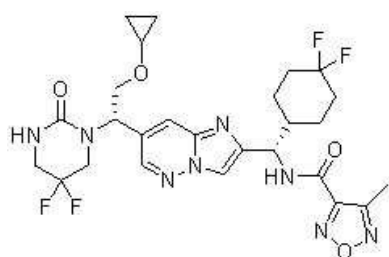
[1317]

[1318]

CH₂Cl₂(1.5 mL) 중 1-((*S*^{*})-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 (73 mg, 0.15 mmol, 중간체 11) 및 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산(29 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에

DIPEA(0.13 mL, 0.76 mmol), 이어서 T₃P(0.14 mL, 0.23 mmol, EtOAc 중 50%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 DIPEA(0.13 mL, 0.76 mmol) 및 T₃P(0.14 mL, 0.23 mmol, EtOAc 중 50%)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/헥산), 이어서 키랄 고정상을 사용하는 SFC(고정상: Chiralcel OD3 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 20% 메탄올, 80% CO₂)로 정제하여, 9% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 5.64 - 5.53 (m, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 3H), 3.35 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.39 - 1.32 (m, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 591.4.

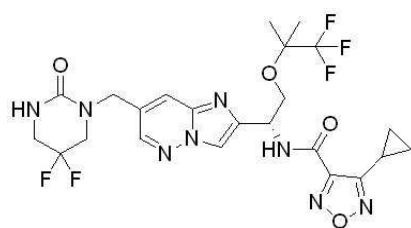
[1319] 실시예 16: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1320]

[1321] MeCN(2 mL) 중 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드(120 mg, 0.23 mmol, 중간체 16) 및 2,5-다이옥스포리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트(78 mg, 0.35 mmol)의 혼합물에 DIPEA(160 μ L, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 H₂O로 침출하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 이어서 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 60% (EtOAc 중 10% MeOH)/헥산), 이어서 키랄 고정상을 사용하는 SFC(고정상: Whelk O1 SS 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 25% 메탄올, 75% CO₂)로 정제하여, 23% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 5.26 - 5.11 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.21 (m, 2H), 0.61 - 0.40 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 595.3.

[1322] 실시예 17: (*R*)-4-사이클로프로필-*N*-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



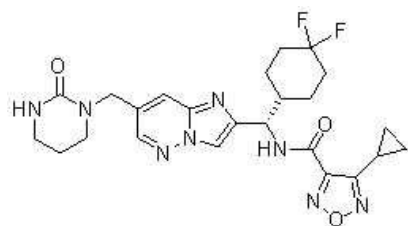
[1323]

[1324] EtOAc(1.5 mL) 중 (*R*)-1-((2-(1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(52.0 mg, 0.119 mmol, 중간체 19)이 담긴 플라스크에 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산(35.9 mg, 0.233 mmol), DIPEA(0.041 mL, 0.233 mmol) 및 HOBt(17.3 mg, 0.128 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서 EDCI(24.5

mg, 0.128 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NH₄Cl 수용액, 이어서 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/헥산)로 정제하여 28% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 - 9.45 (m, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 1.36 - 1.33 (m, 6H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 573.2.

[1325]

실시예 18: (S)-4-사이클로프로필-N-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



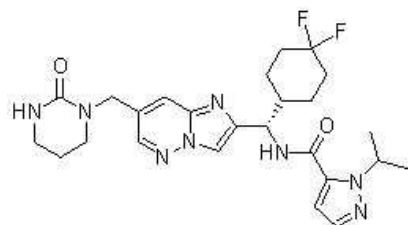
[1326]

[1327]

EtOAc(4.24 mL) 중 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산(261 mg, 1.70 mmol) 및 1-프로판포스폰산 무수물(0.909 mL, 1.53 mmol, EtOAc 중 50%)의 교반된 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.581 mL, 3.39 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, DCM(3 mL) 중 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(321 mg, 0.339 mmol, 중간체 24)을 첨가하였다. 실온에서 12시간 후에, 반응물을 HCl 수용액(15 mL, 0.05 M)으로 희석시키고, 수성 층을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 포화 NaHCO₃ 수용액(10 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 분취용 HPLC(C18, 5 μm, 50 x 250 mm, 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(2.2% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (dt, *J* = 2.5, 5.6 Hz, 2H), 2.27 (tt, *J* = 5.0, 8.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 515.2.

[1328]

실시예 19: (S)-N-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사미드



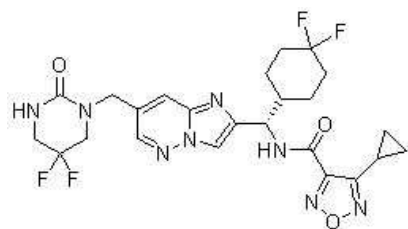
[1329]

[1330]

4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(2.9% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.38 (s, 1H),

1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 515.3.

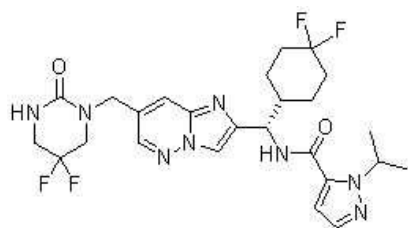
[1331] 실시예 20: (S)-4-사이클로프로필-N-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사아미드



[1332]

[1333] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(중간체 20)을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(39.8% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 551.2.

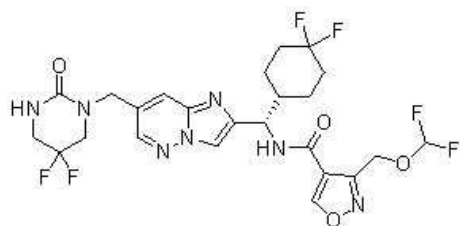
[1334] 실시예 21: (S)-N-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카르복사아미드



[1335]

[1336] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1H-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(37.1% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.37 (spt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 551.2.

[1337] 실시예 22: (S)-N-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-3-((다이플루오로메톡시)메틸)아이소옥사졸-4-카르복사아미드



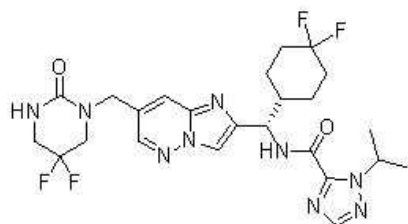
[1338]

[1339]

(S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 3-((다이플루오로메톡시)메틸)아이소옥사졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(40.3% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.60 (m, 2H), 5.23 - 5.13 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 589.7.

[1340]

실시예 23: (S)-N-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*,2,4-트리아졸-5-카르복사미드



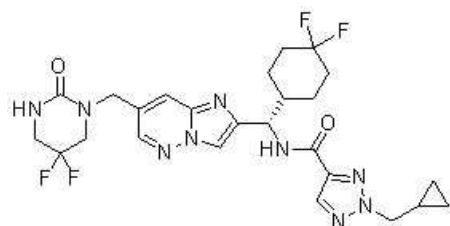
[1341]

[1342]

(S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1*H*,2,4-트리아졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(16.2% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 - 8.79 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.64 - 5.45 (m, 1H), 5.22 - 5.04 (m, 1H), 4.49 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.55 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 7H), 1.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 551.8.

[1343]

실시예 24: (S)-2-(사이클로프로필메틸)-N-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-2*H*,1,2,3-트리아졸-4-카르복사미드



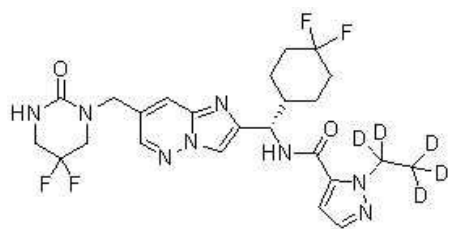
[1344]

[1345]

(S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-

일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 2-(사이클로프로필메틸)-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(30.2% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.58 - 0.52 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 563.8.

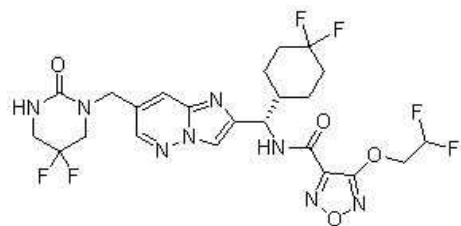
[1346] 실시예 25: (S)-*N*-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-(에틸- d_5)-1*H*-피라졸-5-카르복사미드



[1347]

[1348] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 1-(에틸- d_5)-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(38.1% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.71 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 541.8.

[1349] 실시예 26: (S)-*N*-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(2,2-다이플루오로에톡시)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드

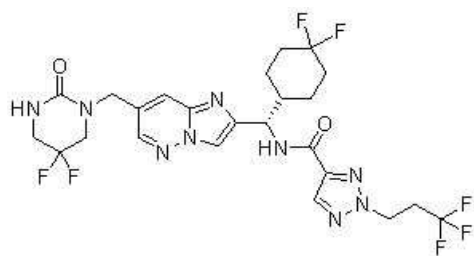


[1350]

[1351] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-(2,2-다이플루오로에톡시)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(36.0% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.42 (tt, J = 3.1, 53.6 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H). MS

(ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 590.8.

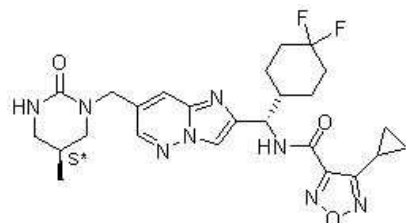
[1352] 실시예 27: (S)-N-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-2-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르복스아미드



[1353]

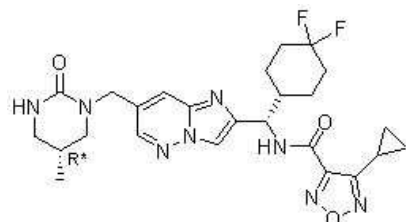
[1354] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(중간체 20)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 2-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(31.9% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.72 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 605.8.

[1355] 실시예 28: 4-사이클로프로필-N-((S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((S*)-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



[1356]

[1357] 실시예 29: 4-사이클로프로필-N-((S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((R*)-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



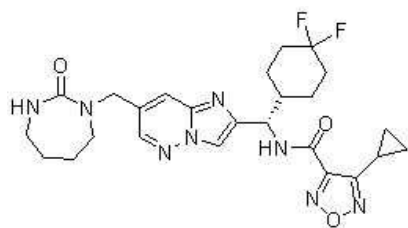
[1358]

[1359] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 1-((2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)-5-메틸테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(중간체 21)을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 생성된 혼합물을 키랄 SFC(DAICEL CHIRALPAK IB N3 컬럼, 10 μm , 250 x 50 mm; 40% ACN : MeOH(9:1) 60% CO_2)로 정제하여, 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (S*) 이성질체(실시예 28)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (R*) 이성질체(실시예 29)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체, 4-사이클로프로필-N-((S)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((S*)-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사

다이아졸-3-카르복사미드를 백색 고체(실시예 28, 6.2% 수율)로서 분리하였다. 두 번째로 용리하는 이성질체, 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*R**)-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드를 백색 고체(실시예 29, 6.0% 수율)로서 분리하였다. 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*S**)-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드. 실시예 28: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 9.5, 11.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 529.2. 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*R**)-5-메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드 실시예 29: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.26 - 5.10 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.56 (m, 7H), 1.45 - 1.21 (m, 2H), 1.11 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 0.96 (br s, 2H), 0.88 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 529.2.

[1360]

실시예 30: (*S*)-4-사이클로프로필-*N*-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



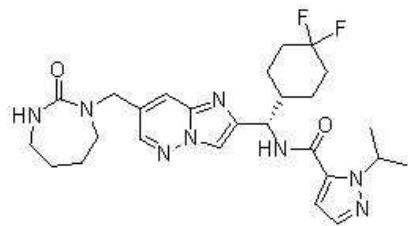
[1361]

[1362]

(*S*)-1-((2-((아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-((2-((아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-1,3-다이아제판-2-온(중간체 22)을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(3.8% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 6.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.14 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.99 (br s, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 529.2.

[1363]

실시예 31: (*S*)-*N*-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드



[1364]

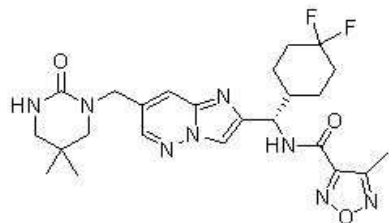
[1365]

(*S*)-1-((2-((아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-((2-((아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-1,3-다이아제판-2-온(중간체 22)을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(3.8% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 6.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.14 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.99 (br s, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 529.2.

일)메틸)-1,3-다이아제판-2-온(중간체 22)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(4.1% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.37 (spt, J = 6.6 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.54 (br s, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 529.2.

[1366]

실시예 32: (S)-*N*-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5,5-다이메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



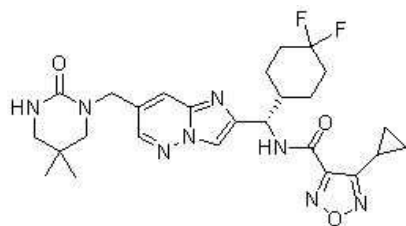
[1367]

[1368]

(S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 23)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(39.6% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.76 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 516.8.

[1369]

실시예 33: (S)-4-사이클로프로필-*N*-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5,5-다이메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



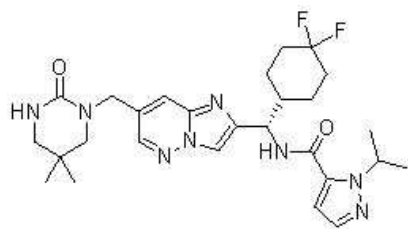
[1370]

[1371]

(S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이메틸테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 23)을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(22.7% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.83 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.92 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 542.8.

[1372]

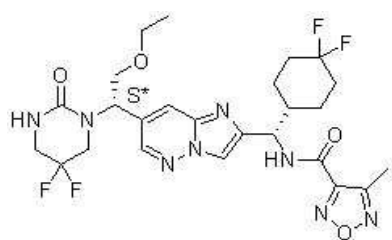
실시예 34: (S)-*N*-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5,5-다이메틸-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-



[1374]

[1375]

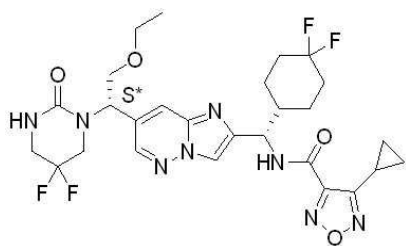
실시예 35: *N*-((*S*)-(7-((*S**)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-에톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1377]

[1378]

- 186 -



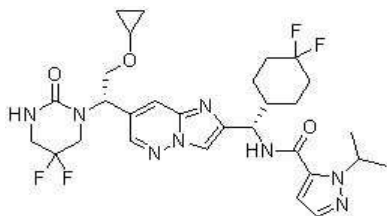
[1379]

[1380]

1-((S)-1-(2-((S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((S*)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-에톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드(중간체 25)를 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(중간체 31)를 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 60% (EtOAc 중 10% MeOH)/헥산), 이어서 키랄 고정상을 사용하는 SFC(고정상: Whelk 01 SS 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 30% 메탄올, 70% CO₂)로 정제하여, 45% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 - 9.42 (m, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 5H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 5H), 1.00 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 609.3.

[1381]

실시예 37: *N*-((S)-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드



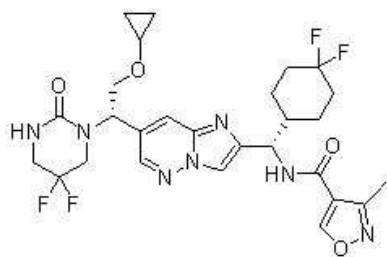
[1382]

[1383]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(중간체 26)를 사용하여, 실시예 16의 합성과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 합성 과정에서, 중간체 15를 키랄 고정상을 사용하는 SFC(고정상: Whelk 01 SS 5 μ m 250 x 21 mm, 이동상: 30% 메탄올, 70% CO₂)로 추가로 정제하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/DCM)로 정제하여 61% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.37 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.21 (m, 8H), 0.59 - 0.41 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 621.3.

[1384]

실시예 38: *N*-((S)-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-3-메틸아이소옥사졸-4-카르복스아미드



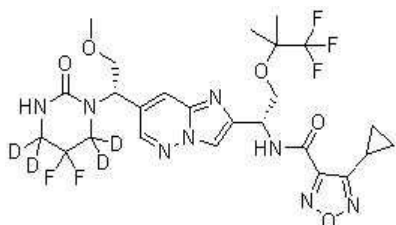
[1385]

[1386]

(*R*)-1-((2-(1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드(중간체 16)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 3-메틸아이소옥사졸-4-카르복실산을 사용하여, 실시예 17의 합성과 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 합성 과정에서, 중간체 15를 키랄 고정상을 사용하는 SFC(고정상: Whelk O1 SS 5 μ m 250 x 21 mm, 이동상: 30% 메탄올, 70% CO₂)로 추가로 정제하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/DCM)로 정제하여 62% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.38 (qd, *J* = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.57 - 0.42 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 594.3.

[1387]

실시예 39: 4-사이클로프로필-*N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1388]

[1389]

바이알에 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ (90 mg, 0.19 mmol, 중간체 28), MeCN (3 mL),

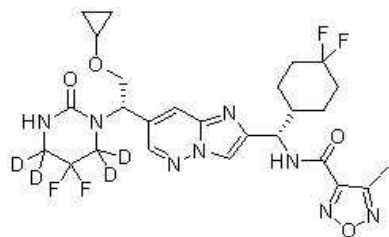
[1390]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트 (47 mg, 0.19 mmol, 중간체 31), 및 DIPEA (42 μ L, 0.24 mmol)를 투입하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 분리된 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트 (10% MeOH를 함유함): 헥산)로 정제하였다. 분리된 물질을 키랄 고정상을 사용하는 SFC(고정상: Whelk O1 SS 5 μ m 250 x 21 mm, 이동상: 35% 메탄올, 65% CO₂)로 추가로 정제하였다. 첫 번째로 용리하는 피크를 동결건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.54 - 9.45 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.61 - 5.55 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.38 - 1.34 (m, 6H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 621.20.

[1391]

실시예 40: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이

아졸-3-카르복사미드



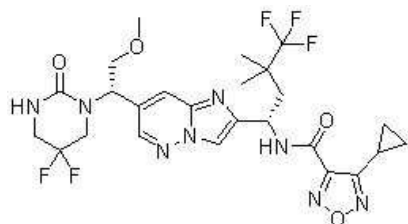
[1392]

[1393]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 30)를 사용하여, 실시예 16에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 부(minor) 부분입체 이성질체를 키랄 고정상을 갖는 SFC(고정상: Whelk O1 SS 5 μ m 250 x 21 mm, 이동상: 35% 메탄올, 65% CO₂)로 제거하였다. 첫 번째로 용리하는 것을 동결건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.23 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 599.3.

[1394]

실시예 41: 4-사이클로프로필-N-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



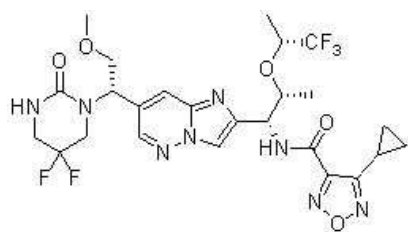
[1395]

[1396]

ACN(2.5 mL) 중 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 44, 42 mg, 0.09 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(234 μ L, 1.36 mmol) 및 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트(39 mg, 0.15 mmol, 중간체 31)를 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 역상 염기성 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μ m 컬럼 50 x 250 mm, 5 내지 100% 아세트오닐트릴/물(20 mM NH₄OH를 함유함))로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물(55% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 6.95 (br. s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.47 (dt, *J* = 3.2, 9.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 9.4, 14.6 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 601.3.

[1397]

실시예 42: 4-사이클로프로필-N-((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



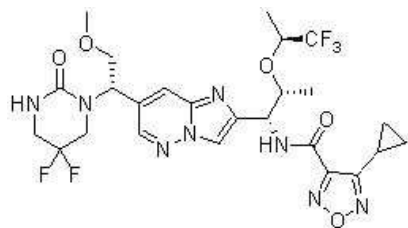
[1398]

[1399]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 (중간체 31)를 사용하고, 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (1*R*,2*R*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트(중간체 41)를 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 감압 하에서 농축시키고, 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 직접 정제하여, 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 5.62 - 5.55 (m, 1H), 5.29 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.18 - 1.08 (m, 8H), 1.04 - 0.88 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 617.3.

[1400]

실시예 43: 4-사이클로프로필-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



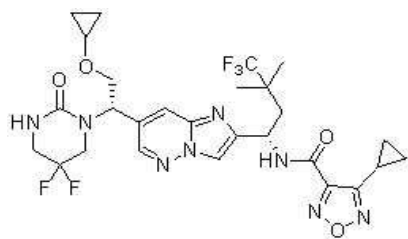
[1401]

[1402]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 (중간체 31)를 사용하고, 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (1*R*,2*R*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((S)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트(중간체 42)를 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여, 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 5H), 1.00 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 617.3.

[1403]

실시예 44: *N*-((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



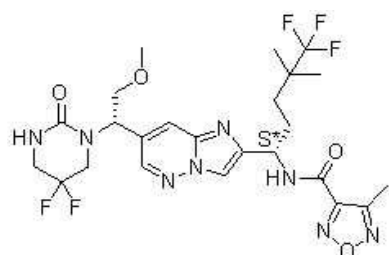
[1404]

[1405]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트 (중간체 31)를 사용하고, 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부탄-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트(중간체 43)를 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여, 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.47 (td, *J* = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.58 - 0.42 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 627.3.

[1406]

실시예 45: *N*-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조 [1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



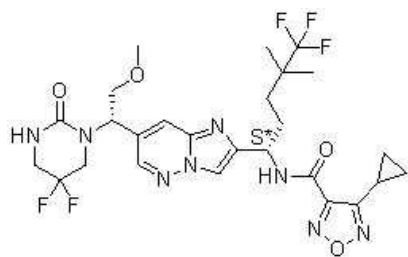
[1407]

[1408]

1-((S)-1-(2-((S)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 (중간체 47)을 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 41과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(21% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.66 (dt, *J* = 4.5, 13.2 Hz, 1H), 1.54 (dt, *J* = 4.5, 13.1 Hz, 1H), 1.10 (m, 6H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 589.2.

[1409]

실시예 46: 4-사이클로프로필-*N*-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



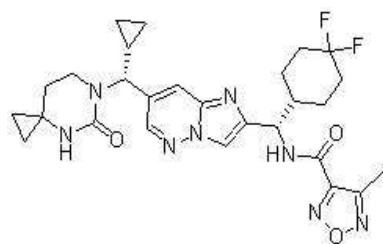
[1410]

[1411]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 47)을 사용하여, 실시예 41과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하여, 백색 고체로서 표제 화합물(39% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.15 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 - 0.96 (m, 2H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 614.8.

[1412]

실시예 47: *N*-[(*S*)-[7-[(*R*)-사이클로프로필-(7-옥소-6,8-다이아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸]이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일]-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸]-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1413]

[1414]

단계 A. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((2-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로프로필)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 2-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로프로필)아세트알데하이드(342 mg, 1.49 mmol, 중간체 49), *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(500 mg, 1.15 mmol), 테트라에톡시티타늄(524 mg, 2.3 mmol) 및 무수 MeOH(10 mL)의 혼합물에 NaBH₃CN(361 mg, 5.74 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(30% 수율)을 얻었다.

[1415]

단계 B. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-((2-(1-아미노사이클로프로필)에틸)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((2-(1-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)사이클로프로필)에틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(450 mg, 0.69 mmol, 단계 A), 하이드라진 1수화물(366 mg, 6.94 mmol) 및 무수 MeOH(5 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(83% 수율)을 얻었다.

[1416]

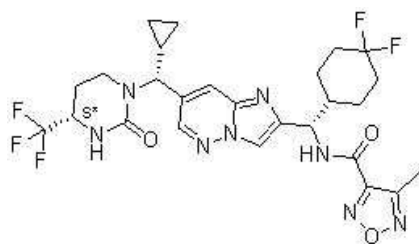
단계 C. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5-옥소-4,6-다이아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-((2-(1-아미노사이클로프로필)에틸)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(300 mg, 0.58 mmol, 단계 B), CDI(281 mg, 1.74 mmol) 및 무수 THF(2 mL)의 혼합물을 65°C에서 2시간 동안 가열하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 50 mL)로

추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 80% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 표제 화합물(63% 수율)을 얻었다.

[1417] 단계 D. 6-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-4,6-다이아자스피로[2.5]옥탄-5-온 하이드로클로라이드. *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필(5-옥소-4,6-다이아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(200 mg, 0.37 mmol, 단계 C) 및 1,4-다이옥산 중 4 M HCl(0.73 mL, 2.94 mmol)의 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 농축 건조시키고, 동결건조시켜, 황색 오일로서 표제 화합물(86% 수율)을 얻었다.

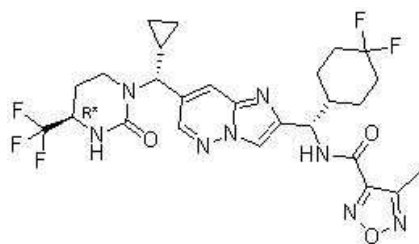
[1418] 단계 E. *N*-[(*S*)-[7-[(*R*)-사이클로프로필(7-옥소-6,8-다이아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸]이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일]-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸]-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드. 6-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-4,6-다이아자스피로[2.5]옥탄-5-온 하이드로클로라이드(140 mg, 0.31 mmol, 단계 D), 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(106 mg, 0.47 mmol), TEA(0.22 mL, 1.57 mmol) 및 무수 DCM(2 mL)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 70% EtOAc/석유 에테르)로 정제하고, 동결건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물(13% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.86 (m, 4H), 1.84 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.48 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 1H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.49 - 0.42 (m, 1H), 0.41 - 0.31 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 555.0.

[1419] 실시예 48: *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((*S**)-2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1420]

[1421] 실시예 49: *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((*R**)-2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1422]

[1423] 단계 A. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((1*R*)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-4,4,4-트라이플루오로부틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-4,4,4-트라이플루오로부타날(330 mg, 1.22 mmol, 중간체 50), *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*R*)-아미노(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메

틸)카르바메이트(407 mg, 0.93 mmol), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (532 mg, 1.87 mmol) 및 무수 MeOH(8 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, NaBH_3CN (294 mg, 4.68 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 물(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고(30 mL), 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 오일(71% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1424] 단계 B. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((1*R*)-((3-아미노-4,4,4-트라이플루오로부틸)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S**)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((1*R*)-사이클로프로필((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-4,4,4-트라이플루오로부틸)아미노)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트를 사용하고, 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열하는 대신에 70°C에서 4시간 동안 가열하여, 중간체 10, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다. 얻어진 황색 오일을 분취용 HPLC(Phenomenex C18, 3 μm , 30 x 75 mm, 43 내지 73% MeCN/물(NH_4OH + NH_4HCO_3))로 정제한 후, 동결건조시켜, 황색 오일로서 표제 화합물(53% 수율)을 얻었다.

[1425] 단계 C. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((1*R*)-사이클로프로필(2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. CH_2Cl_2 (5 mL) 중 *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((1*R*)-((3-아미노-4,4,4-트라이플루오로부틸)아미노)(사이클로프로필)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(260 mg, 0.46 mmol, 단계 B) 및 DIPEA(0.48 mL, 2.78 mmol)의 교반된 용액을 0°C로 냉각시키고, 이어서 트라이포스겐(100 mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 포화 NaHCO_3 수용액(10 mL)으로 켄칭하고, DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 12% MeOH/DCM)로 정제하여, 황색 오일로서 표제 화합물(92% 수율)을 얻었다.

[1426] 단계 D. 1-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((1*S*)-(7-((1*R*)-사이클로프로필(2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(240 mg, 0.41 mmol, 단계 C) 및 1,4-다이옥산 중 4 M HCl(3 mL, 12 mmol)의 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 혼합물의 pH를 포화 NaHCO_3 수용액(20 mL)을 첨가함으로써 조정하고, 이어서 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고(20 mL), 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜, 황색 오일로서 표제 화합물(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

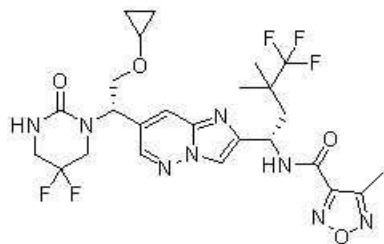
[1427] 단계 E. *N*-((1*S*)-(7-((1*R*)-사이클로프로필(2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드. 1-((*R*)-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(150 mg, 0.31 mmol, 단계 D), 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트(139 mg, 0.62 mmol), TEA(0.21 mL, 1.54 mmol) 및 무수 DCM(3 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 생성된 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(5 내지 9% MeOH/DCM)로 정제하여, 황색 오일로서 표제 화합물의 2개의 부분입체 이성질체(92% 수율)를 얻었다.

[1428] 단계 F. *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((*S**)-2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드. 단계 E로부터의 *N*-((1*S*)-(7-((1*R*)-사이클로프로필(2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드의 2개의 부분입체 이성질체를 키랄 SFC(DAICEL CHIRALCEL OD 컬럼, 10 μm , 250 x 30 mm; 35% (v/v) EtOH(0.1% NH_3 수용액을 함유함)/ CO_2)로 분리하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체

(실시예 48)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 49)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체, *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((*S**)-2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드(실시예 48, 32% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 48: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 1H), 0.65 - 0.56 (m, 1H), 0.50 - 0.44 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 597.3.

[1429] 두 번째로 용리하는 이성질체, *N*-((*S*)-(7-((*R*)-사이클로프로필((*R**)-2-옥소-4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드(실시예 49, 26% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 49: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.21 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 1H), 0.65 - 0.56 (m, 1H), 0.53 - 0.49 (m, 1H), 0.35 - 0.21 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 597.3.

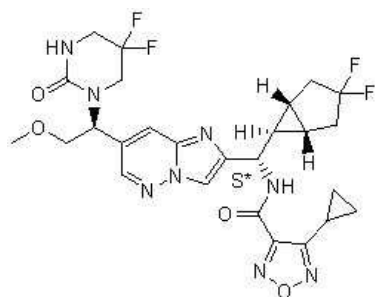
[1430] 실시예 50:
N-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부탄)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



[1431]

[1432] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부탄-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트(중간체 43)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μm , 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH_4OH))로 정제하여, 31% 수율로 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.04 - 6.80 (m, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (dd, J = 14.7, 3.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.59 - 0.44 (m, 4H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 601.3.

[1433] 실시예 51: 4-사이클로프로필-*N*-((*S**)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



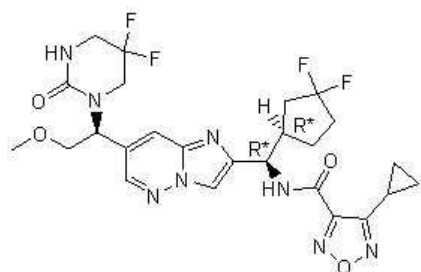
[1434]

[1435]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 (중간체 31)를 사용하고, 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (S*)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((1*R*,5*S*,6*r*)-3,3-다이플루오로바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세트레이트 (중간체 51)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여, 65% 수율로 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 593.3.

[1436]

실시예 52: 4-사이클로프로필-*N*-((*R**)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로바이사이클로헥틸)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



[1437]

[1438]

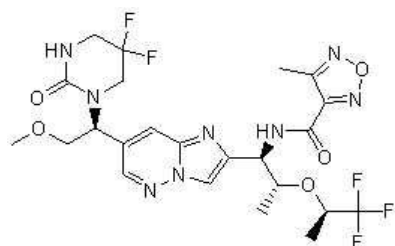
2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 (중간체 31)를 사용하고, 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (*R**)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)((*R**)-3,3-다이플루오로바이사이클로헥틸)메탄아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세트레이트 (중간체 54)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여, 42% 수율로 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 581.3.

[1439]

실시예

53:

N-((1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



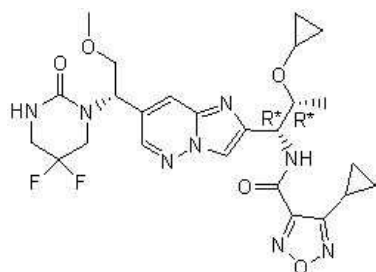
[1440]

[1441]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (1*R*,2*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(((*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)옥시)프로판-1-아미늄 트라이플루오로아세테이트(중간체 41)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH_4OH))로 정제하여, 48% 수율로 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 5.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 591.2.

[1442]

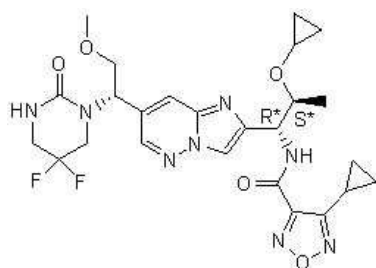
실시예 54: *N*-((1*R**,2*R**)-2-사이클로프로폭시-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)프로필)-4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1443]

[1444]

실시예 55: *N*-((1*R**,2*S**)-2-사이클로프로폭시-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)프로필)-4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



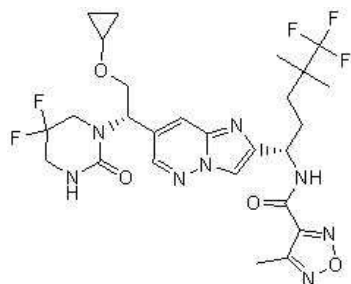
[1445]

[1446]

2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트(중간체 31)를 사용하고, 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((1*S*)-1-(2-((1*R**)-1-아미노-2-사이클로프로폭시프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체

57)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% (10% MeOH) EtOAc/헥산)로 정제하여 2개의 부분입체 이성질체(실시예 54 및 실시예 55)를 얻었다. 이들 부분입체 이성질체를 키랄 SFC(고정상: Lux 셀룰로스 1, 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 25% IPA(0.2% *i*-PrNH₂), 75% CO₂)로 분리하여, 첫 번째로 용리하는 화합물로서 실시예 54(18% 수율)를 그리고 두 번째로 용리하는 화합물로서 실시예 55(14% 수율)를 얻었다. 실시예 54: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (dt, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.13 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.28 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 5H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H), 0.41 - 0.30 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 561.3. 실시예 55: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.69 (ddd, *J* = 19.5, 12.6, 7.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 3H), 3.42 (tt, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 5H), 0.99 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 0.51 - 0.36 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 561.3.

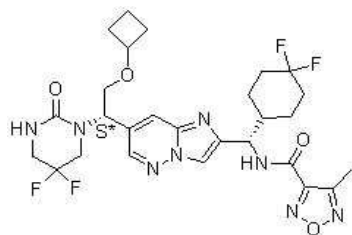
[1447] 실시예 56: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1448]

[1449] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜탄-1-아미늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(중간체 58)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 30 x 100 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여, 64% 수율로 비정질 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 - 7.83 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.58 - 0.41 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 615.3.

[1450] 실시예 57: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로부톡시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



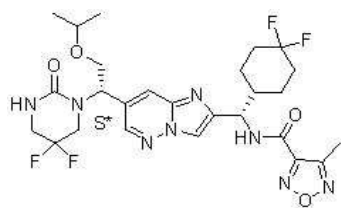
[1451]

[1452]

1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((S*)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로부톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 61)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(23% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 5.54 - 5.46 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 5H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 609.3.

[1453]

실시예 58: *N*-((S)-(7-((S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-아이소프로폭시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



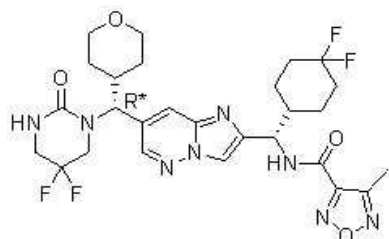
[1454]

[1455]

1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((S*)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-아이소프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 62)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(23% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 5.54 - 5.46 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 5H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 597.3.

[1456]

실시예 59: *N*-((S)-(7-((R*)-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



[1457]

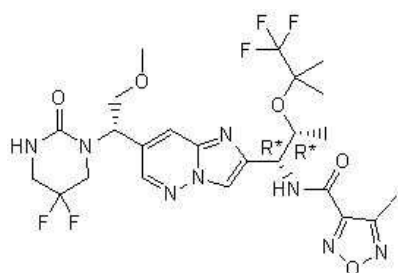
[1458]

MeCN(1 mL) 중 1-((R*)-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(45 mg, 0.09 mmol, 중간체

63) 및 2,5-다이옥소피리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(24 mg, 0.11 mmol)의 용액에 DIPEA(0.037 mL, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 이어서 포화 NaHCO_3 수용액으로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(20 내지 100% (EtOAc 중 10% MeOH)/(헥산 중 0.1% TEA))로 정제하여, 61% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 609.3.

[1459]

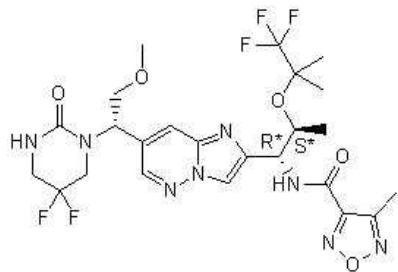
실시예 60: *N*-((1*R**,2*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1460]

[1461]

실시예 61: *N*-((1*R**,2*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



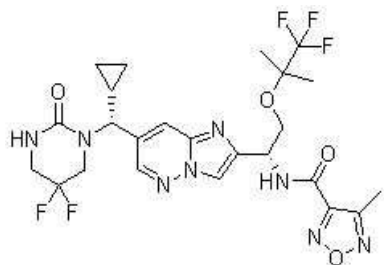
[1462]

[1463]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*1S*)-1-(2-((1*R**)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 65)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 2개의 부분입체 이성질체(실시예 60 및 실시예 61)를 얻었다. 2개의 부분입체 이성질체의 정제 및 분리를 키랄 SFC(고정상: Chiralpak IC 5 μm , 250 x 21 mm, 이동상: 20% MeOH, 80% CO_2)를 통해 수행하여, 첫 번째로 용리하는 화합물(10% 수율)로서 실시예 60을 그리고 두 번째로 용리하는 화합물로서 실시예 61(17% 수율)을 얻었다. 실시예 60: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 - 9.00 (m, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 5.61 - 5.56 (m, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 3.34 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.28 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 3H), 1.20 - 1.17 (m, 1H), 1.11 - 1.08 (m, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 604.9. 실시예 61: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 - 9.29 (m, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 5.59 - 5.55 (m, 1H), 5.44 - 5.40 (m, 1H), 4.49 -

4.45 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.27 (m, 1H), 1.36 - 1.35 (m, 3H), 1.24 - 1.23 (m, 3H), 1.12 - 1.10 (m, 3H), 0.94 - 0.93 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 605.2.

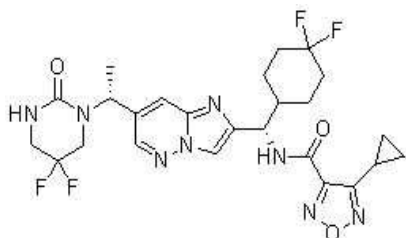
[1464] 실시예 62: *N*-((*R*)-1-(7-((*R*)-사이클로프로필(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1465]

[1466] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*R*)-2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(사이클로프로필)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 66)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(19% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 5.40 (dt, J = 4.9, 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.36 (s, 4H), 1.35 (s, 4H), 0.82 - 0.76 (m, 1H), 0.67 - 0.60 (m, 1H), 0.56 - 0.48 (m, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 1H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 587.2.

[1467] 실시예 63: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드

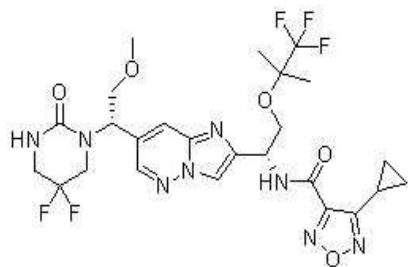


[1468]

[1469] 1-((*S*)-1-(2-((*S**)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*R*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 67)을 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(중간체 31)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(16% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 5.60 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 565.2.

[1470] 실시예 64: 4-사이클로프로필-*N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-

1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



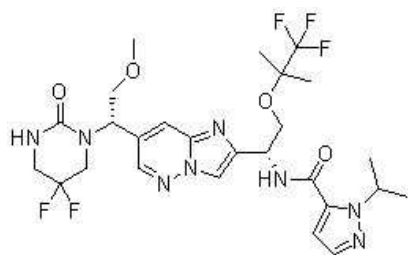
[1471]

[1472]

1-((*S*)-1-(2-((*S**)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 68)을 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트(중간체 31)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(47% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 617.2.

[1473]

실시예 65: *N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드



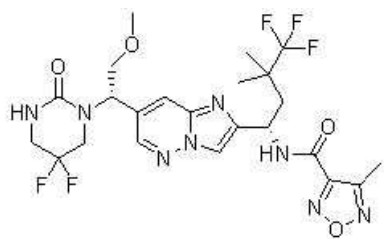
[1474]

[1475]

1-((*S*)-1-(2-((*S**)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 68)을 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트(중간체 26)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(56% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.44 - 5.35 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 617.2.

[1476]

실시예 66: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



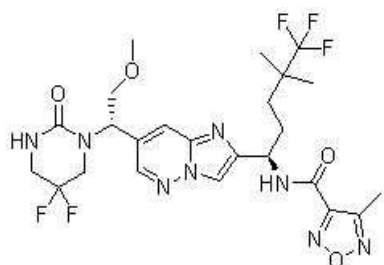
[1477]

[1478]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 44)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(73% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 575.2.

[1479]

실시예 67: *N*-((*R*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



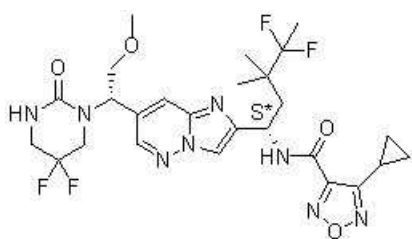
[1480]

[1481]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 71)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(12% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (dt, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.66 (dt, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 1.54 (dt, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 589.3.

[1482]

실시예 68: 4-사이클로프로필-*N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1483]

[1484]

단계 A: *N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜틸)-2,4,6-트라이메틸벤젠설펜아미드. (*S*)-*N*-((*E*)-

(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)메틸렌)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드(192 mg, 381 mmol, 중간체 56), 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜타노에이트(474 mg, 1.52 mmol, 중간체 72), 아연 분말(149 mg, 2.3 mmol) 및 염화니켈(II) 에틸렌 글리콜 다이메틸 에테르 복합체(42 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 N₂ 스프라징하고, 이어서 DMF(1.1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 8시간 동안 가열하고, 이어서 염수(20 mL)와 포화 NaHCO₃ 수용액(15 mL)과 EtOAc(20 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(4 x 20 mL)로 추가로 추출하였다.

유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 규조토(예를 들어, Celite®)를 통해 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 50% (EtOAc 중 25% EtOH)/EtOAc)로 정제하여, 5% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1485]

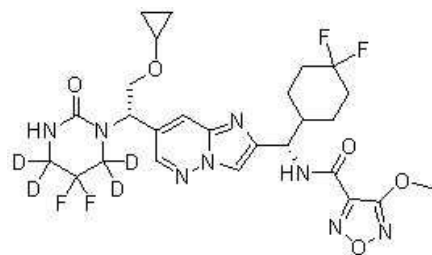
단계 B: 1-((S)-1-(2-((S*)-1-아미노-4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온. 1,4-다이옥산(3 mL) 및 MeOH(1 mL) 중 N-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜틸)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드(12.8 mg, 0.02 mmol, 단계 A)의 용액에 HCl(0.1 mL, 0.41 mmol, 1,4-다이옥산 중 4 M)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 55℃에서 75분 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 물(4 mL)과 헥산(4 mL) 사이에 분배하였다. 이어서, 수성 층을 포화 NaHCO₃ 수용액(10 mL) 및 염수(10 mL)로 희석시키고, DCM(4 x 4 mL)으로 추출하였다. DCM 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물(100% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1486]

단계 C: 4-사이클로프로필-N-((S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드. 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((S)-1-(2-((S*)-1-아미노-4,4-다이플루오로-3,3-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(단계 B)을 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트(중간체 31)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(22% 수율)을 합성하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.44 (dt, J = 3.3, 8.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 9.3, 14.6 Hz, 1H), 1.61 (t, J_(H-F) = 19.6 Hz, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 2H). MS (APCI/ESI) m/z: [M+H]⁺ 실험치 597.3.

[1487]

실시예 69: N-((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4,4,6,6-d₄)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



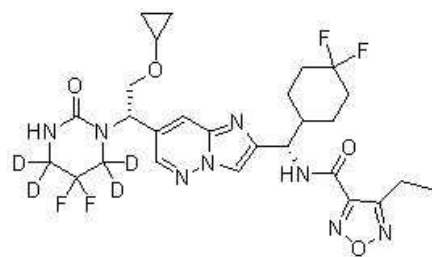
[1488]

[1489]

(S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온-4,4,6,6-d₄(중간체 30)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실

산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(57% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H), 0.58 - 0.43 (m, 4H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 615.3.

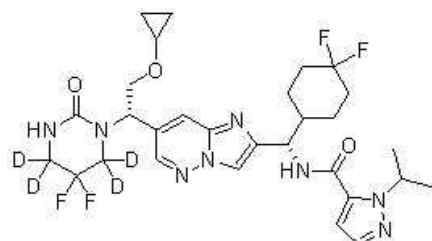
[1490] 실시예 70: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-에틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1491]

[1492] (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (중간체 30)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-에틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(46% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.57 - 0.42 (m, 4H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 613.3.

[1493] 실시예 71: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드

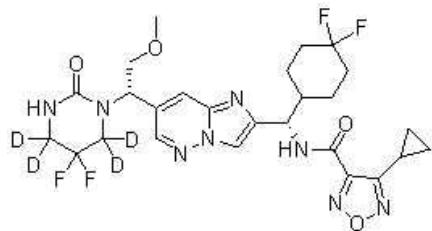


[1494]

[1495] (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (중간체 30)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(51% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 5.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.39 (br s, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.57 - 0.42 (m, 4H). MS

(APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 625.3.

- [1496] 실시예 72: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*))-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1497]

- [1498] 단계 A: *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트.

tert-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)-6-클로로이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-아미노-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 (중간체 3, 단계 B)를 사용하여, 중간체 28, 단계 A에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 60℃에서 48시간 동안 가열하는 대신에 55℃에서 29시간 동안 가열하고, 이어서 농축 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 60% 아세톤/헥산(0.1% TEA를 함유함))로 정제하여, 82% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1499]

단계 B: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. 플라스크에 *tert*-부틸 ((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-1-((3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)카르바메이트(967 mg, 1.45 mmol, 단계 A), 에탄올(5.8 mL), 및 하이드라진 1수화물(0.22 mL, 4.4 mmol)을 투입하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 가열하였다. 그 시간 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 여과하고, 병행된 EtOH(2 x 5 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 90% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1500]

단계 C: *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*))-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트. (*S*)-*N*-(1-(6-아미노-3-클로로피리다진-4-일)-2-메톡시에틸)-2,2-다이플루오로프로판-1,3-다이아민 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-((3-아미노-2,2-다이플루오로프로필-1,1,3,3- d_4)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 B)를 사용하여, 중간체 35, 단계 E에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 12시간 동안 그리고 60℃에서 6시간 동안 가열하는 대신에 55℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10 내지 65% 아세톤/헥산(0.1% TEA를 함유함))로 정제하여, 61% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

[1501]

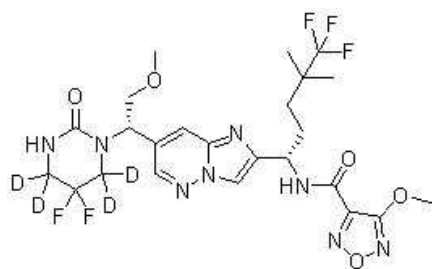
단계 D: 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 . *tert*-부틸 (*S*)-((7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*))-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 ((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*))-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)카르바메이트(단계 C)를 사용하여, 중간체 20, 단계 C와 유사한 방식으로 표제 화합물(100% 수율)을 합성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1502]

단계 E: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*))-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드. (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-

일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(단계 D)를 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(89% 수율)을 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 599.3.

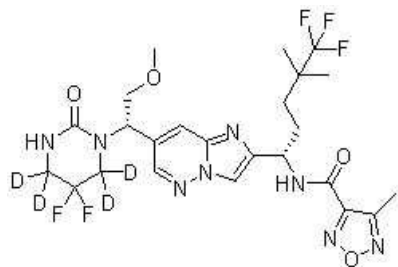
[1503] 실시예 73: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1504]

[1505] (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 73)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(65% 수율)을 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.08 (s, 6H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 609.3.

[1506] 실시예 74: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



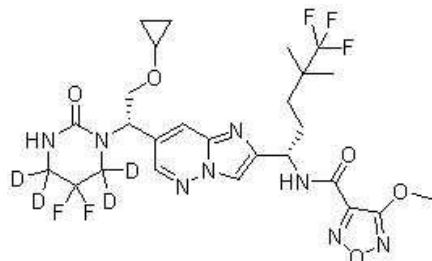
[1507]

[1508] (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 73)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(78% 수율)을 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 9.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 6H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 593.3.

[1509]

실시예 75: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



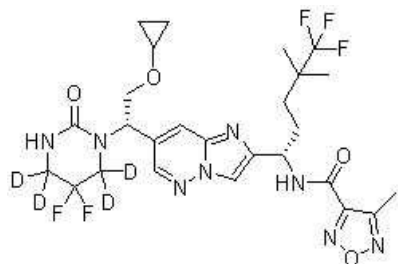
[1510]

[1511]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (중간체 74)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(69% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.57 - 0.42 (m, 4H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 635.3.

[1512]

실시예 76: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1513]

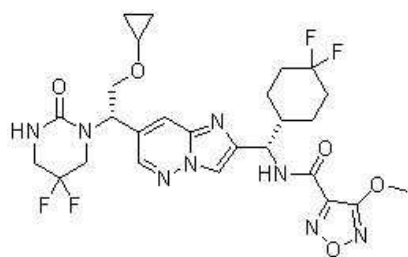
[1514]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (중간체 74)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(69% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.58 - 0.42 (m, 4H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 619.3.

[1515]

실시예 77: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)

에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



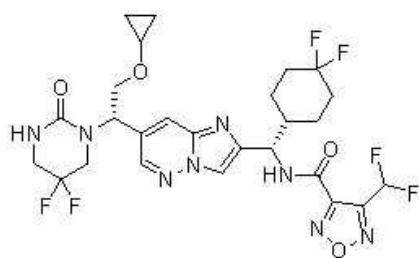
[1516]

[1517]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 (중간체 16A)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(79% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 3H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 2H), 0.57 - 0.42 (m, 4H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 611.3.

[1518]

실시예 78: *N*-((*S*)-1-(2-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



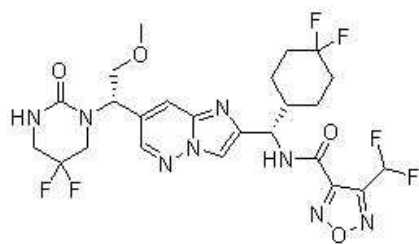
[1519]

[1520]

바이알에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(52 mg, 0.107 mmol, 중간체 16A), 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실레이트(62.0 mg, 0.322 mmol, 중간체 75), 및 아세트니트릴(0.14 mL)을 첨가하였다. 바이알을 1분 동안 질소 가스로 스팅킹하고, 밀봉하고, 16시간 동안 92°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMSO로 희석시키고, 분취용 HPLC(C18, 5 μm , 50 x 250 mm, 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH_4OH))로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(35% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.48 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.55 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.91 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 4H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 631.2.

[1521]

실시예 79: *N*-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



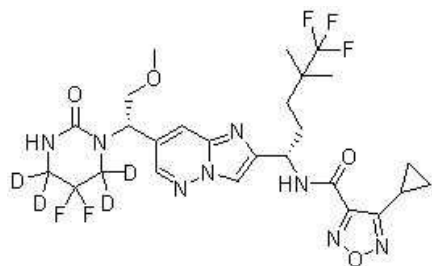
[1522]

[1523]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산(중간체 76)을 사용하여, 실시예 18의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(23% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.48 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.24 (m, 2H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 605.2.

[1524]

실시예 80: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



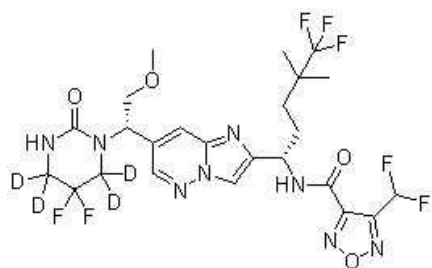
[1525]

[1526]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (중간체 73)를 사용하여, 실시예 18의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(44% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 2H). MS (APCI/ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 619.3.

[1527]

실시예 81: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



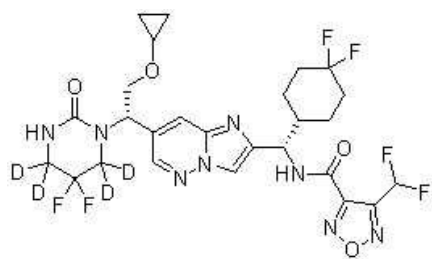
[1528]

[1529]

1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헵틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 73)를 사용하여, 실시예 78의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(20% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 629.3.

[1530]

실시예 82: *N*-((S)-1-(7-((S)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



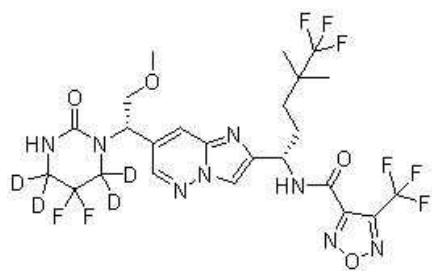
[1531]

[1532]

1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 30)를 사용하여, 실시예 78의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(23% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 2H), 0.50 - 0.34 (m, 4H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 635.3.

[1533]

실시예 83: *N*-((S)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헵틸)-4-(트라이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



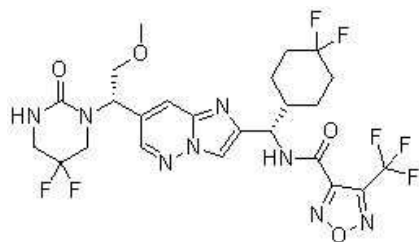
[1534]

[1535]

1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헵틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 73)를 사용하고, 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 에틸 4-(트라이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(중간체 77)를 사용하여, 실시예 78의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(23% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 647.3.

[1536]

실시예 84: *N*-((S)-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(트라이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



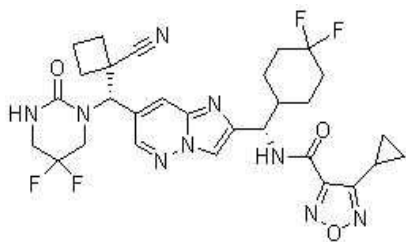
[1537]

[1538]

1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 에틸 4-(트라이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(중간체 77)를 사용하여, 실시예 78의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(22% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H). MS (APCI/ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 623.3.

[1539]

실시예 85: *N*-((S)-(7-((S)-(1-시아노사이클로부틸)(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



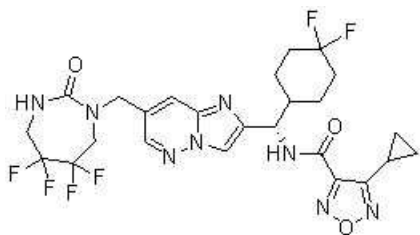
[1540]

[1541]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시 에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)사이클로부탄-1-카르보니트릴 하이드로클로라이드(중간체 80)를 사용하여, 실시예 41에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(21% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 5H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 4H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 630.3.

[1542]

실시예 86: (*S*)-4-사이클로프로필-*N*-((4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((5,5,6,6-테트라플루오로-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



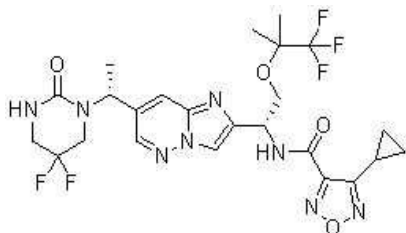
[1543]

[1544]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시 에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-다이아제판-2-온(중간체 81)을 사용하여, 실시예 41에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(30% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 6.87 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 601.2.

[1545]

실시예 87: 4-사이클로프로필-*N*-((*R*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



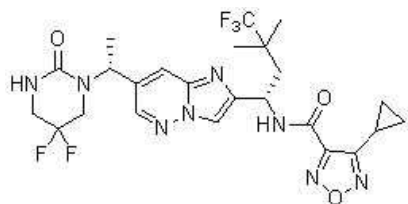
[1546]

[1547]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시 에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*R*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로

피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 85)을 사용하여, 실시예 41에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(30% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.93 - 7.95 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H, masked by H_2O peak), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 587.2.

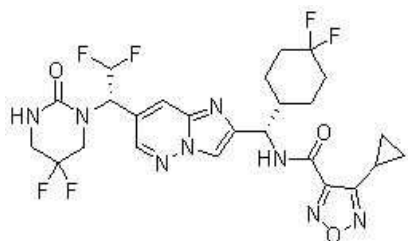
[1548] 실시예 88: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-1-(7-((*R*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1549]

[1550] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*R*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 86)을 사용하여, 실시예 41에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(37% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.64 - 5.58 (m, 1H), 5.49 - 5.43 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H, masked by H_2O peak), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.04 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 571.2.

[1551] 실시예 89: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2,2-다이플루오로에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드

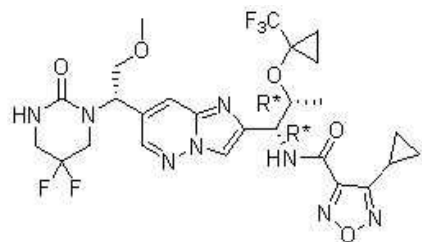


[1552]

[1553] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2,2-다이플루오로에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 87)을 사용하여, 실시예 41에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(14% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 5.21 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 601.3.

[1554] 실시예 90: 4-사이클로프로필-*N*-((1*R**,2*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)-

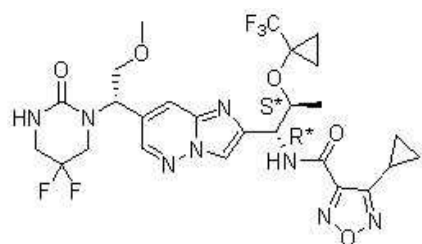
1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



[1555]

[1556]

실시예 91: 4-사이클로프로필-N-((1R*,2S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



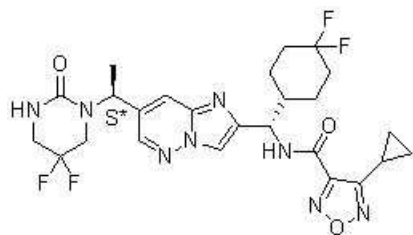
[1557]

[1558]

1-((S)-1-(2-((R)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온-4,4,6,6-d₄ 대신에 1-((1S)-1-(2-((1R*)-1-아미노-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온 (중간체 89)을 사용하여, 실시예 39에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (1R*,2R*) 이성질체(실시예 90)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (1R*,2S*) 이성질체(실시예 91)로 지정하였다. 4-사이클로프로필-N-((1R*,2R*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드(실시예 90, 10% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 90: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 6H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 실측치 629.3. 4-사이클로프로필-N-((1R*,2S*)-1-(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)-2-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로폭시)프로필)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드(실시예 91, 13% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 91: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.96 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 6H). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 실측치 629.2.

[1559]

실시예 92: 4-사이클로프로필-N-((S)-1-(7-((S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



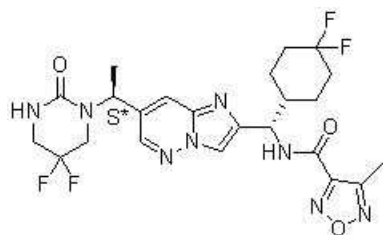
[1560]

[1561]

1-((S*)-1-(2-((R)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((S*)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 (중간체 90)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물 (58% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (600 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.57 (m, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1H, masked by H₂O peak), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 565.3.

[1562]

실시예 93: *N*-((S)-7-((S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



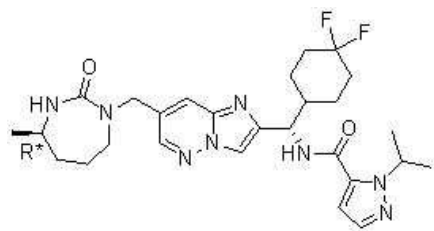
[1563]

[1564]

1-((S*)-1-(2-((R)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((S*)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 (중간체 90)을 사용하여, 실시예 15에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물 (52% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (600 Mhz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H, masked by H₂O peak), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 539.2.

[1565]

실시예 94: *N*-((S)-4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((R*)-4-메틸-2-옥소-1,3-다리아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드

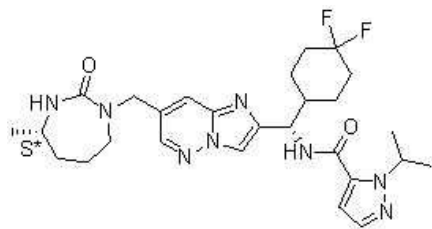


[1566]

[1567]

실시예 95: *N*-((S)-4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((S*)-4-메틸-2-옥소-1,3-다리아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드

조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드



[1568]

[1569]

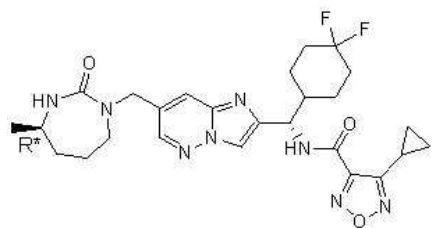
1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ 대신에 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-4-메틸-1,3-다이하제판-2-온(중간체 91)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 15에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 2개의 부분입체 이성질체를 얻었으며, 이것을 SFC(Chiralpak IH 5 μ m 250 x 21 mm, 이동상: 25% 메탄올:아이소프로판올(1:1)(0.2% 아이소프로필아민을 함유함), 75% CO₂)를 통해 분리하였다. 이들 부분입체 이성질체의 분리 동안, 소량의 헥실렌 글리콜이 의도치 않게 도입되었으며, 부분입체 이성질체의 ¹H NMR 스펙트럼에서 관찰될 수 있다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 94)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체(실시예 95)로 지정하였다. *N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*R**)-4-메틸-2-옥소-1,3-다이하제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드(12% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 94: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.34 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 6H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.12 - 1.10 (m, 6H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z*: [*M*+H]⁺ 실측치 543.3.

[1570]

N-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*S**)-4-메틸-2-옥소-1,3-다이하제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복스아미드(14% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 95: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 5H), 1.51 - 1.37 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.12 - 1.10 (m, 5H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z*: [*M*+H]⁺ 실측치 543.3.

[1571]

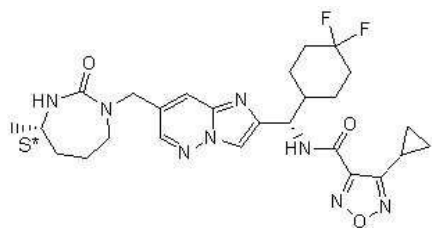
실시예 96: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*R**)-4-메틸-2-옥소-1,3-다이하제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



[1572]

[1573]

실시예 97: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*S**)-4-메틸-2-옥소-1,3-다이하제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



[1574]

[1575]

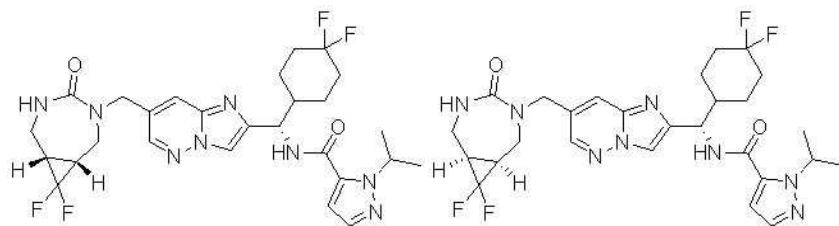
1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(*1H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ 대신에 1-((2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-4-메틸-1,3-다이아제판-2-온(중간체 91)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여 2개의 부분입체 이성질체를 얻었으며, 이것을 SFC(Chiralpak IH 5 μ m 250 x 21 mm, 이동상: 25% 메탄올:아이소프로판올(1:1)(0.2% 아이소프로판올아민을 함유함), 75% CO₂)를 통해 분리하였다. 이들 부분입체 이성질체의 분리 동안, 소량의 헥실렌 글리콜이 의도치 않게 도입되었으며, 부분입체 이성질체의 ¹H NMR 스펙트럼에서 관찰될 수 있다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 96)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체(실시예 97)로 지정하였다. 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*R**)-4-메틸-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드(10% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 분리하였다. 실시예 96: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 6H), 1.52 - 1.37 (m, 4H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 8H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.97 - 0.95 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 543.3.

[1576]

4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-(((*S**)-4-메틸-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드(15% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 분리하였다. 실시예 97: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.59 (m, 5H), 1.53 - 1.35 (m, 4H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.14 (s, 2H), 1.13 - 1.10 (m, 7H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.97 - 0.94 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 543.3.

[1577]

실시예 98 및 실시예 99: *N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드 및 *N*-((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복사미드의 부분입체 이성질체 혼합물.



[1578]

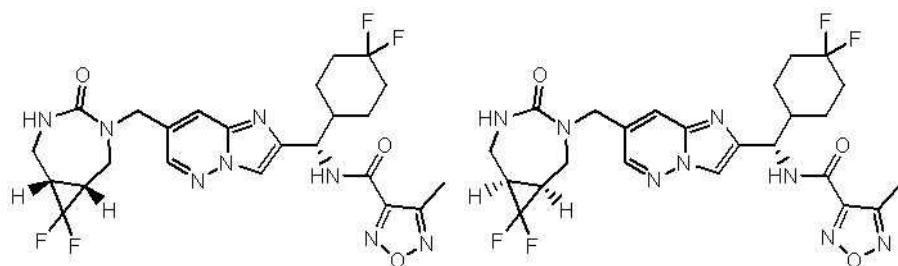
[1579]

1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(*1H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ 대신에 중간체 92에서 제조

된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 1-아이소프로필-1*H*-피라졸-5-카르복실산을 사용하여, 실시예 15의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. SFC(Chiralpak IB N3 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 25% 메탄올: 아이소프로판올 (1:1)(0.2% 아이소프로필아민을 함유함), 75% CO₂)를 통해 부분입체 이성질체 혼합물을 분리하였다. 이들 부분입체 이성질체의 분리 동안, 소량의 핵실렌 글리콜이 의도치 않게 도입되었으며, 부분입체 이성질체의 ¹H NMR 스펙트럼에서 관찰될 수 있다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 1(실시예 98)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 2(실시예 99)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체(3% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 98: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 577.3.

[1580] 두 번째로 용리하는 이성질체(3% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 99: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 2H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 577.3.

[1581] 실시예 100 및 실시예 101: *N*-((*S*)-(7-(((1*R*,7*S*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드 및 *N*-((*S*)-(7-(((1*S*,7*R*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드의 부분입체 이성질체 혼합물



[1582]

[1583] 1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ 대신에 중간체 92에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 실시예 15의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하여, 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. SFC(Chiralpak IB N3 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 40% 메탄올: 아이소프로판올(1:1)(0.2% 아이소프로필아민을 함유함), 60% CO₂)를 통해 부분입체 이성질체 혼합물을 분리하였다. 이들 부분입체 이성질체의 분리 동안, 소량의 핵실렌 글리콜이 의도치 않게 도입되었으며, 부분입체 이성질체의 ¹H NMR 스펙트럼에서 관찰될 수 있다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 1(실시예 100)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 2(실시예 101)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체(실시예 100, 4% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 100: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 5.20 -

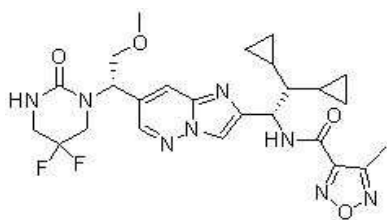
5.14 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 2H), 1.11 (s, 2H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 551.2.

[1584]

두 번째로 용리하는 이성질체(실시예 101, 5% 수율)를 동결건조 후에 백색 고체로서 단리하였다. 실시예 101: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.14 (s, 2H), 1.11 (s, 2H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 551.2.

[1585]

실시예 102: *N*-((*S*)-2,2-다이사이클로프로필-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)에틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복사미드



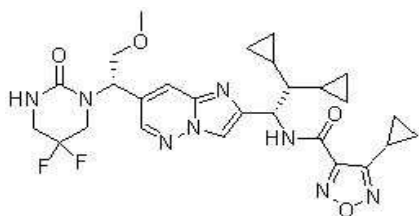
[1586]

[1587]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-2,2-다이사이클로프로필에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 93)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(76% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 5.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.09 - 0.95 (m, 1H), 0.87 - 0.74 (m, 2H), 0.59 - 0.46 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H), 0.35 - 0.25 (m, 2H), 0.24 - 0.17 (m, 1H), 0.15 - 0.05 (m, 1H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 545.4.

[1588]

실시예 103: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-2,2-다이사이클로프로필-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)에틸)-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복사미드



[1589]

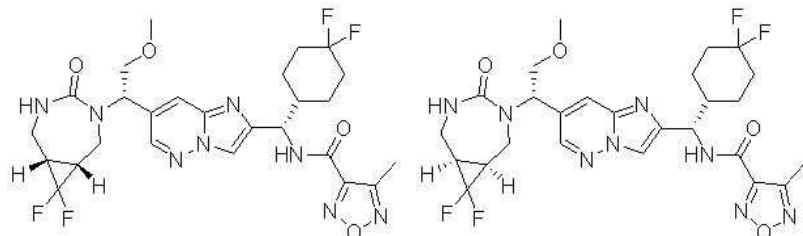
[1590]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-2,2-다이사이클로프로필에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 93)을 사용하고, 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-메틸-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복실레이트 대신에 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다디아졸-3-카르복실레이트(중간체 31)를 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물(67% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 3H), 3.49 (s,

3H), 3.38 (s, 1H), 2.45 (tt, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (m, 1H), 0.89 - 0.74 (m, 2H), 0.60 - 0.47 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H), 0.33 - 0.26 (m, 2H), 0.26 - 0.16 (m, 1H), 0.15 - 0.06 (m, 1H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 571.4.

[1591]

실시예 104 및 실시예 105: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-((1*R*,7*S*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드 및 *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-((1*S*,7*R*)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드의 부분입체 이성질체 혼합물



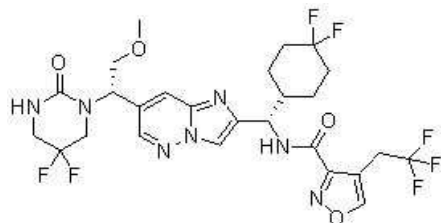
[1592]

[1593]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 중간체 95에서 제조된 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 부분입체 이성질체 혼합물을 SFC(Chiralpak IB N3 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 30% 메탄올, 70% CO₂)로 분리하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 1(실시예 104, 39% 수율)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 이성질체 2(실시예 105, 24% 수율)로 지정하였다. 실시예 104: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 1H, masked by H₂O peak) 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.69 (m, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 595.3. 실시예 105: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 1H, masked by singlet at 3.36 ppm) 3.36 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.68 (m, 5H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H). MS (APCI/ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 595.3.

[1594]

실시예 106: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아이소옥사졸-3-카르복사미드



[1595]

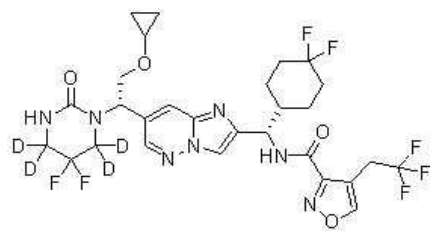
[1596]

1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아이소옥사졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화

합물(59% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 - 9.16 (m, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 5.60 - 5.55 (m, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 3H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 636.7.

[1597]

실시예 107: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아이소옥사졸-3-카르복스아미드



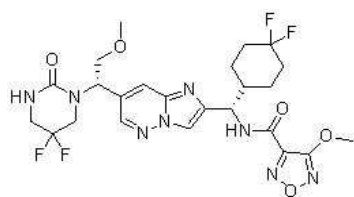
[1598]

[1599]

1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (중간체 30)를 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아이소옥사졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물(54% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 - 9.14 (m, 2H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.76 (br dd, J = 2.3, 11.1 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 4H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 666.4.

[1600]

실시예 108: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복스아미드



[1601]

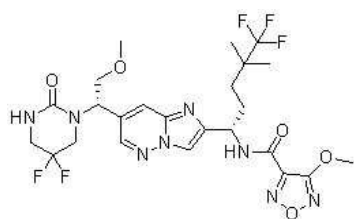
[1602]

1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물(25% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 - 9.27 (m, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 585.3.

[1603]

실시예 109: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이

미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



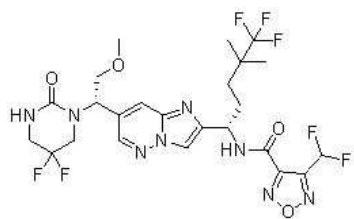
[1604]

[1605]

1-((*S**)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 (중간체 47)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물(58% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.18 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 3.4, 6.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.12 - 1.07 (m, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 605.3.

[1606]

실시예 110: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



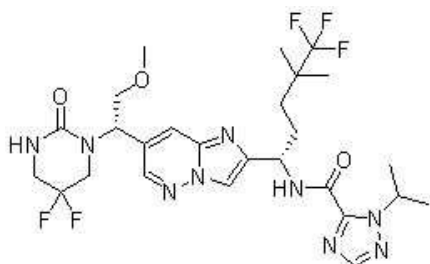
[1607]

[1608]

ACN(0.7 mL) 중 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(161 mg, 0.836 mmol, 중간체 75) 및 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(160 mg, 0.334 mmol, 중간체 47)의 혼합물을 92 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 그 시간 후에, 이어서 추가의 에틸 4-(다이플루오로메틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(30 mg, 0.156 mmol, 중간체 75)를 첨가하고, 혼합물을 92°C에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 추가 24시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, DMF 중에 용해시키고, 분취용 HPLC(X-Bridge Prep C18 5 μm 50 x 100 mm, 0 내지 100% 아세트오니트릴/물(20 mM NH_4OH 를 함유함))로 정제하여, 8% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.10 - 1.09 (m, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실험치 625.2.

[1609]

실시예 111: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-1-아이소프로필-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-카르복스아미드



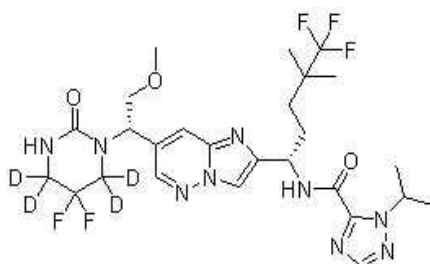
[1610]

[1611]

바이알에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3,3-다이메틸부틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(60 mg, 0.125 mmol, 중간체 44), 1-아이소프로필-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-카르복실산(23 mg, 0.15 mmol), DIPEA(0.108 mL, 0.627 mmol), HATU(62 mg, 0.16 mmol) 및 DMF(1.2 mL)를 투입하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 시간 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(X-Bridge Prep C18 컬럼 5 μ m, 50 x 250 mm, 5 내지 100% 아세토니트릴/물(20 mM NH_4OH 를 함유함))로 정제하여, 동결건조 후에 백색 고체로서 표제 화합물(43% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 2H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.52 (m, 3H), 3.45 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.39 - 3.21 (m, 1H), 2.27 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 7H), 1.10 (d, J = 11.1 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 616.3.

[1612]

실시예 112: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6- d_4)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헥틸)-1-아이소프로필-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-카르복사미드



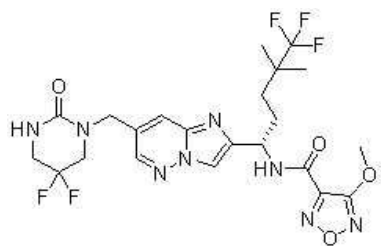
[1613]

[1614]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헥틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 (55 mg, 0.11 mmol, 중간체 73), 1-아이소프로필-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-카르복실산(23.3 mg, 0.150 mmol), DIPEA(0.108 mL, 0.627 mmol), HATU(62 mg, 0.16 mmol) 및 DMF(1.2 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC(X-Bridge Prep C18 컬럼 5 μ m, 50 x 250 mm, 5 내지 100% 아세토니트릴/물(20 mM NH_4OH 를 함유함))로 정제하여, 동결건조 후에 백색 고체로서 표제 화합물(47% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 7H), 1.10 (d, J = 11.0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 620.3.

[1615]

실시예 113: (*S*)-*N*-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헥틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



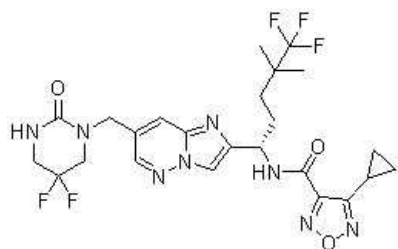
[1616]

[1617]

1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ 대신에 (*S*)-1-((2-(1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 97)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m OBD 50 x 100 mm, 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여 55% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.08 (s, 6H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 561.3.

[1618]

실시예 114: (*S*)-4-사이클로프로필-*N*-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



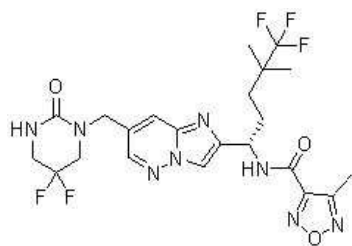
[1619]

[1620]

1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄ 대신에 (*S*)-1-((2-(1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 97)을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m OBD 50 x 100 mm, 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH₄OH))로 정제하여 57% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.07 (m, 1H), 8.03 - 7.80 (m, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 571.3.

[1621]

실시예 115: (*S*)-*N*-(1-(7-((5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



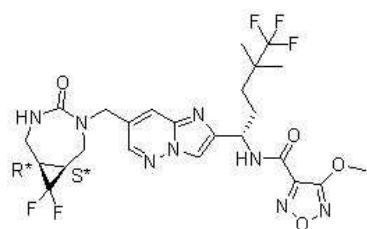
[1622]

[1623]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (*S*)-1-((2-(1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 97)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge Prep C18 5 μ m OBD 50 x 100 mm, 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH_4OH))로 정제하여 69% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.06 - 6.84 (m, 1H), 5.42 - 5.06 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 545.2.

[1624]

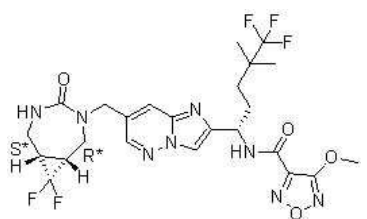
실시예 116: *N*-((*S*)-1-(7-(((1*S**, 7*R**)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1625]

[1626]

실시예 117: *N*-((*S*)-1-(7-(((1*R**, 7*S**)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1627]

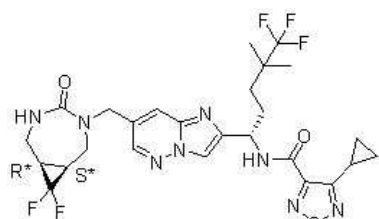
[1628]

1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 대신에 (1*S**, 7*R**)-3-((2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*R**, 7*S**)-3-((2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온(중간체 98)의 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제한 후, 키랄 SFC(고정상: Chiralcel OJ-H 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 30% 메탄올(0.2% 트라이에틸아민을 함유함), 70% CO_2)에 의한 부분입체 이성질체들의 분리를 수행하였다. 실시예 116은 첫 번째로 용리하는 이성질체(11% 수율)이고, 실시예 117은 두 번째로 용

리하는 이성질체(10% 수율)였다. 실시예 116: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.06 (m, 1H), 8.06 - 7.86 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 1H), 5.25 - 5.12 (m, 1H), 4.64 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.6, 1.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.09 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 587.4. 실시예 117: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.09 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 587.4.

[1629]

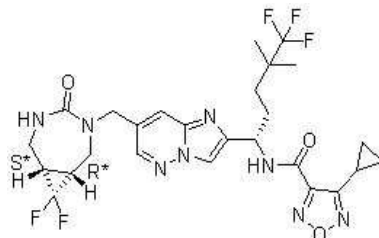
실시예 118: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-1-(7-(((1*S**, 7*R**)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1630]

[1631]

실시예 119: 4-사이클로프로필-*N*-((*S*)-1-(7-(((1*R**, 7*S**)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



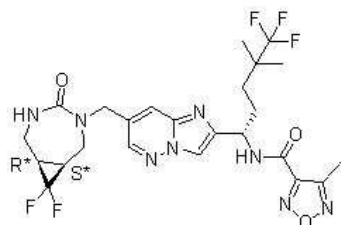
[1632]

[1633]

1-((*S*)-1-(2-((*R*)-1-아미노-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6- d_4 대신에 (1*S**, 7*R**)-3-((2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*R**, 7*S**)-3-((2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헨틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이하자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 (중간체 98)의 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하고, 4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 15와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제한 후, 키랄 SFC(고정상: Chiralcel OJ-H 5 μm , 250 x 21 mm, 이동상: 30% 메탄올(0.2% 트라이에틸아민을 함유함), 70% CO_2)에 의한 부분입체 이성질체들의 분리를 수행하였다. 실시예 118은 첫 번째로 용리하는 이성질체(13% 수율)이고, 실시예 119는 두 번째로 용리하는 이성질체(11% 수율)였다. 실시예 118: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 - 0.97 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 597.3. 실시예 119: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53

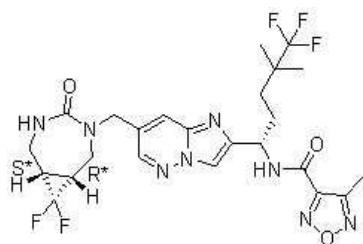
(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 1H), 6.69 - 6.51 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 597.3.

[1634] 실시예 120: *N*-((*S*)-1-(7-(((1*S**, 7*R**)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1635]

[1636] 실시예 121: *N*-((*S*)-1-(7-(((1*R**, 7*S**)-8,8-다이플루오로-4-옥소-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드

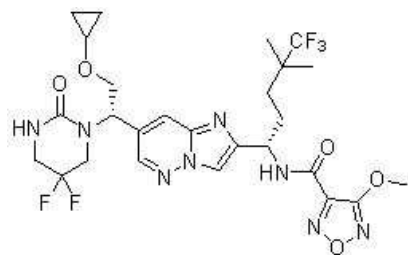


[1637]

[1638] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시)에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 (1*S**, 7*R**)-3-((2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 및 (1*R**, 7*S**)-3-((2-((*S*)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)-8,8-다이플루오로-3,5-다이아자바이사이클로[5.1.0]옥탄-4-온 (중간체 98)의 부분입체 이성질체 혼합물을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% 아세톤/헥산)로 정제한 후, 키랄 SFC(고정상: Chiralcel OJ-H 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 25% 메탄올(0.2% 트라이에틸아민을 함유함), 75% CO₂)에 의한 부분입체 이성질체들의 분리를 수행하였다. 실시예 120은 첫 번째로 용리하는 이성질체(20% 수율)이고, 실시예 121은 두 번째로 용리하는 이성질체(24% 수율)였다. 실시예 120: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 1H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 571.2. 실시예 121: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 571.2.

[1639] 실시예 122: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사

다이아졸-3-카르복사미드



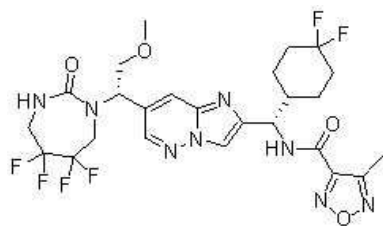
[1640]

[1641]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 (*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜탄-1-아미노 2,2,2-트라이플루오로아세트레이트(중간체 58)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(56% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.62 - 5.51 (m, 1H), 5.26 - 5.11 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 3H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.59 - 0.38 (m, 4H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실험치 631.3.

[1642]

실시예 123: *N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-2-메톡시-1-(5,5,6,6-테트라플루오로-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



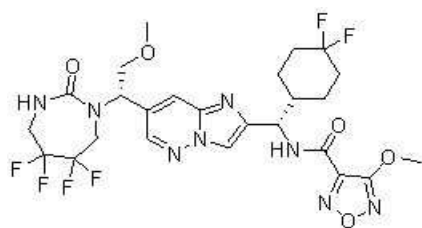
[1643]

[1644]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-다이아제판-2-온(중간체 100)을 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물(48% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 6.94 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 1H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실험치 619.2.

[1645]

실시예 124: *N*-((*S*)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(7-((*S*)-2-메톡시-1-(5,5,6,6-테트라플루오로-2-옥소-1,3-다이아제판-1-일)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-4-메톡시-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1646]

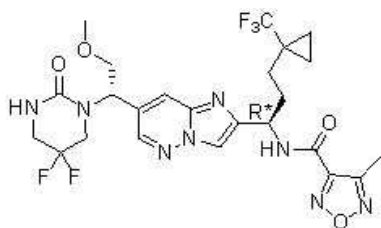
[1647]

(*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피

리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5,6,6-테트라플루오로-1,3-디아제판-2-온 (중간체 100)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산 대신에 4-메톡시-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(53% 수율)을 합성하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 - 7.89 (m, 1H), 7.00 - 6.75 (m, 1H), 5.19 - 4.97 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.31 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.12 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 635.3.

[1648]

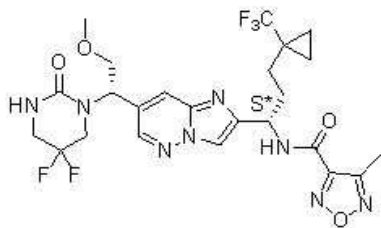
실시예 125: *N*-((*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1649]

[1650]

실시예 126: *N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1651]

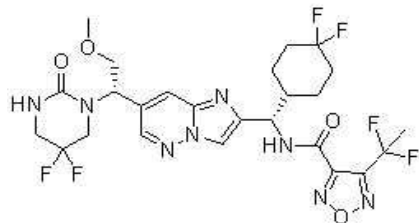
[1652]

1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S**)-1-아미노-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 (중간체 101)을 사용하여, 실시예 16의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성된 혼합물을 키랄 SFC(Whelk O1 SS, 5 μm , 250 x 30 mm, 25% 메탄올, 75% CO_2)로 분리하여 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 125)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체(실시예 126)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하는 이성질체, *N*-((*R**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드(실시예 125)를 백색 분말(9.9% 수율)로서 단리하였다. 두 번째로 용리하는 이성질체, *N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-3-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)프로필)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드(실시예 126)를 백색 분말(49.4% 수율)로서 단리하였다. 실시예 125: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.84 - 0.66 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 실측치 587.2. 실시예 126: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m,

1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.68 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 587.2.

[1653]

실시예 127: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



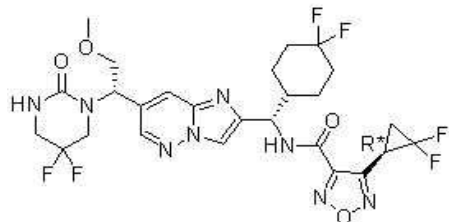
[1654]

[1655]

ACN(0.48 mL) 중 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(119 mg, 0.240 mmol, 중간체 3) 및 에틸 4-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트(124 mg, 0.600 mmol)의 용액에 TEA(0.037 mL, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉 압력 튜브에 옮기고, 90°C에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DMF로 희석시키고, 여과하고, 분취용 HPLC(XBridge Prep C18, 5 μ m, 50 x 150 mm; 10 내지 100% MeCN/물(20 mM NH_4OH))로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물(8% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 - 7.77 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.68 - 5.48 (m, 1H), 5.34 - 5.17 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 2H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 619.2.

[1656]

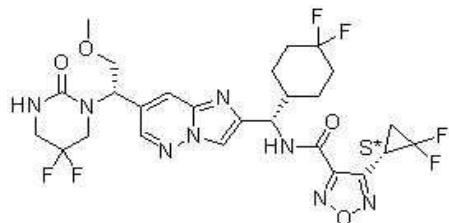
실시예 128: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-((*R**)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



[1657]

[1658]

실시예 129: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-((*S**)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복스아미드



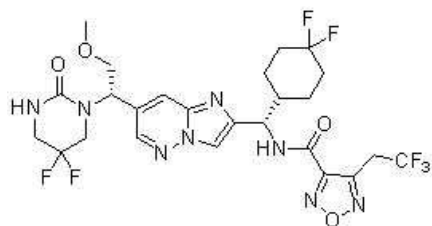
[1659]

[1660]

에틸 4-(1,1-다이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트 대신에 에틸 4-(2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 127의 합성에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성된 혼합물을 키랄 SFC(Whelk O1 SS 5 μ m, 250 x 21 mm, 이동상: 20% 메탄올, 80% CO_2)로 분리하여 2개의 부분입체 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리하는 이성질체를 (*R**) 이성질체(실시예 128)로 지정하고, 두 번째로 용리하는 이성질체를 (*S**) 이성질체(실시예 129)로 지정하였다. 첫 번째로 용리하

는 이성질체, *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-((*R**)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드를 백색 고체(실시예 128, 2.3% 수율)로서 분리하였다. 두 번째로 용리하는 이성질체, *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-((*S**)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드를 백색 고체(실시예 129, 2.0% 수율)로서 분리하였다. 실시예 128: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 631.2. 실시예 129: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 631.2.

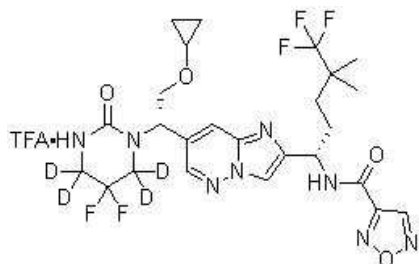
[1661] 실시예 130: *N*-((*S*)-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)-4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드



[1662]

[1663] (*S*)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 3 단계 F)을 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산 대신에 4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복실산(중간체 102)을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(58% 수율)을 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 - 7.79 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.70 - 5.46 (m, 1H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.45 - 1.17 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 637.2.

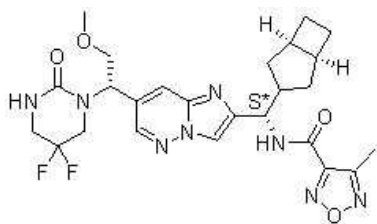
[1664] 실시예 131: *N*-((*S*)-1-(7-((*S*)-2-사이클로프로폭시-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일-4,4,6,6-*d*₄)에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸헵틸)-1,2,5-옥사다이아졸-3-카르복사미드 트라이플루오로아세트이트



[1665]

[1666] (S)-1-((2-(아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)메틸)테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 대신에 1-((S)-1-(2-((S)-1-아미노-5,5,5-트라이플루오로-4,4-다이메틸펜틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온-4,4,6,6-*d*₄(중간체 74)를 사용하고, 4-사이클로프로필-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산 대신에 1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복실산을 사용하여, 실시예 18과 유사한 방식으로 표제 화합물(24% 수율)을 합성하였다. 이 물질을 분취용 산성 HPLC로 추가로 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.37 - 9.29 (m, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.62 - 0.37 (m, 4H). MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ 실측치 605.3.

[1667] 실시예 132: *N*-((1*S*)-((1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드



[1668]

[1669] 단계 A: 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일(1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카르복실레이트. 바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카르복실산 in place of 2-사이클로프로폭시프로판산을 사용하여, 중간체 55, 단계 B와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여, 46% 수율로 표제 화합물을 얻었다.

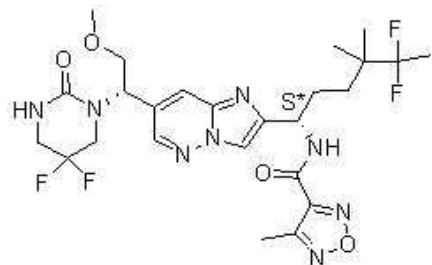
[1670] 단계 B: (S)-*N*-((1*S*)-((1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드. 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일 2-사이클로프로폭시프로판노에이트 대신에 1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일(1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카르복실레이트(단계 A)를 사용하여, 중간체 57, 단계 A와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[1671] 단계 C: 1-((1*S*)-1-(2-((1*S*)-아미노((1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온. *tert*-부틸 ((*R*)-1-(7-((*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸설파아미드)아미노)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-2-((1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)옥시)에틸)카르바메이트 대신에 (S)-*N*-((1*S*)-((1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-2,4,6-트라이메틸벤젠설파아미드(단계 B)를 사용하여, 중간체 9와 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다.

[1672] 단계 D: *N*-((1*S*)-((1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)(7-((S)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)메틸)-4-메틸-1,2,5-옥사다이하졸-3-카르복사미드. 1-((S)-1-(2-((S)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((1*S*)-1-(2-((1*S*)-아미노((1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(단계 C)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 이 물질을 분취용 HPLC(XBridge BEH C18, 5 μm, 30 x 150 mm; 35 내지 75% MeCN/물(0.16%의 28% NH₄OH 수용액))로 정제하여, 단계 B, 단계 C 및 단계 D에 걸쳐 10% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.30(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.91 - 7.81(m, 1H), 6.88(s, 1H), 5.51(t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.09(t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.74(m, 2H), 3.69 - 3.55(m, 1H), 3.55 - 3.38(m, 3H), 3.27(s, 3H), 3.14 - 2.99(m, 1H), 2.75 - 2.62(m, 2H), 2.39(s, 3H),

2.10 - 1.97(m, 2H), 1.73 - 1.62(m, 1H), 1.50 - 1.23(m, 4H), 1.21 - 1.08(m, 1H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 545.3.

- [1673] 실시예 133: *N*-((*S**)-1-(7-((*S*)-1-(5,5-다이플루오로-2-옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-2-메톡시에틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-2-일)-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥실)-4-메틸-1,2,5-옥사다리아졸-3-카르복사미드



[1674]

- [1675] 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-아미노(4,4-다이플루오로사이클로헥실)메틸)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-사이클로프로폭시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온 하이드로클로라이드 대신에 1-((*S*)-1-(2-((*S*)-1-아미노-5,5-다이플루오로-4,4-다이메틸헥실)이미다조[1,2-*b*]피리다진-7-일)-2-메톡시에틸)-5,5-다이플루오로테트라하이드로피리미딘-2(1*H*)-온(중간체 103)을 사용하여, 실시예 16과 유사한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. SFC(고정상: Chiralpak IC 5 μ m, 250 x 30 mm, 이동상: 25% 메탄올, 75% CO₂)를 통해 정제를 수행하여, 8% 수율로 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.54 (t, *J* = 19.7 Hz, 4H), 1.42 (td, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 0.97 (s, 6H). MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 실측치 585.3.

[1676] 시험관내 생물학적 데이터

[1677] IL-17A(FLAG-태그됨): IL-17A(His-태그됨) 결합 파괴 Eu-HTRF 검정

- [1678] IL-17A(서열 번호 1)의 FLAG 태그에 대해 유도된 항체를 HTRF 공여체 발색단(유로폼-크립테이트)으로 표지한다. IL-17A는 루프-스패닝 분자내 이황화물 가교의 형성으로 인해 이러한 4차 구조 "내로 고정된(locked into)" 이량체로서 존재한다. 이 검정에 사용되는 IL-17A의 작제물은 이 수용체의 외부-막 부분을 배제하고, C-말단 10xHis 태그(서열 번호 2)에 융합된다. IL-17A 키메라의 His 태그에 대해 유도된 항체를 HTRF 수용체 발색단("D2")으로 표지한다. 형광-공명 에너지 전달(FRET)은 수용체에 대한 공여체 발색단의 근접에 좌우되며, IL-17A와 IL-17A 사이의 결합의 중단은 FRET의 감소/손실을 야기한다. 따라서, 이 검정은 공여체 vs. 수용체의 형광 강도를 모니터링함으로써 IL-17A와 IL-17A의 결합에 대한 화합물 효과를 평가할 수 있게 한다. 하기에 기재된 바와 같은 프로토콜 1 또는 프로토콜 2 중 어느 하나를 사용하여 검정을 실행하였다.

- [1679] 프로토콜 1. 총 22개의 희석점을 위한 40 nL의 2배 연속 희석 화합물 용액을 1536웰, 백색, 저부피, 비결합 플레이트(Greiner #782904)의 각각의 웰에 첨가하고, 이어서 PBS + 0.01% Triton-X100의 용액 중의 2x 최종 농도(2.5 nM)의 2 μ L의 FLAG 태그된 IL-17A를 각각의 웰에 첨가한다. 이 검정 플레이트를 짧게 원심분리하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. PBS 중 2x 5 nM 10HISxIL-17A, 2x 2.5 nM Eu-항-FLAG(CISBIO), 2x 5nM D2-항-HIS(CISBIO) + 0.01% Triton-X100 + 200 mM 불화칼륨(Sigma 60238)을 함유하는 혼합된 용액을 제조하고, 2 μ L의 믹스를 검정 플레이트의 각각의 웰에 첨가한다. 이 플레이트를 짧게 원심분리하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 공여체(620 nm) 및 수용체(665 nm)의 파장에서의 HTRF 강도를 BMG Pherastar를 사용하여 측정한다. 2개의 파장에서의 강도 사이의 비를 계산하고, 화합물 농도에 대해 플롯팅하고, 이 데이터를 1-부위 경쟁 모델에 대해 적합화하여 이 화합물의 IC₅₀을 산출한다.

- [1680] 프로토콜 2. 총 22개의 희석점을 위한 40 nL의 2배 연속 희석 화합물 용액을 1536웰, 백색, 저부피, 비결합 플레이트(Greiner #782904)의 각각의 웰에 첨가하고, 이어서 PBS + 0.01% Triton-X100의 용액 중의 2x 최종 농도(1 nM)의 2 μ L의 FLAG 태그된 IL-17A를 각각의 웰에 첨가한다. 이 검정 플레이트를 짧게 원심분리하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. PBS 중 2x 5 nM 10HISxIL-17A, 2x 2.5 nM Eu-항-FLAG(CISBIO), 2x

5nM D2-항-HIS(CISBIO) + 0.01% Triton-X100 + 200 mM 불화칼륨(Sigma 60238)을 함유하는 혼합된 용액을 제조하고, 2 μ l의 믹스를 검정 플레이트의 각각의 웰에 첨가한다. 이 플레이트를 짧게 원심분리하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 공여체(615 nm) 및 수용체(665 nm)의 파장에서의 HTRF 강도를 BMG Pherastar를 사용하여 측정한다. 2개의 파장에서의 강도 사이의 비를 계산하고, 화합물 농도에 대해 플롯팅하고, 이 데이터를 1-부위 경쟁 모델에 대해 적합화하여 이 화합물의 IC₅₀을 산출한다.

[1681] IL-17A는 이량체성 수용체 IL-17RA/RC에 대한 결합을 통해 각질세포에 직접 작용하고, 건선 병변 조직에서 상승되는 것으로 알려진 다수의 염증성 매개체의 생성을 유도한다. IL-17R과 상호작용하는 IL-17A를 차단하는 IL-17A 소분자 억제제는 그의 표적화된 세포, 예컨대 각질세포에서 IL-17A 신호전달을 억제할 것이다. 정상 인간 각질세포(NHK)에서의 IL-17A-유도 G-CSF 생성에 미치는 영향에 대한 화합물 기능성 활성이 평가된다.

[1682] **NHK 검정**

[1683] 성인 정상 인간 각질세포를 약 90% 컨플루언스(confluence)에 도달할 때까지 플라스크 내에서 각질세포 성장 배지(Lonza) 중에서 배양하고, 이어서 세포를 3000 내지 4000개의 세포/웰의 밀도로 384웰 플레이트에 옮긴다. 제조합 인간 IL-17A(Gibco PHC9174)를 적정된 화합물 또는 DMSO와 함께 실온에서 1시간 동안 사전-인큐베이션하고, 이어서 세포 배양 플레이트에 첨가한다. 5% FBS를 함유하는 배양물 중에서, IL-17A의 최종 농도는 5 ng/mL 이고, DMSO는 0.2%이다. 세포를 37°C에서 24시간 동안 배양/처리한다. 상층액을 수집하고, 인간 G-CSF 키트(CisBio)를 사용하여 HTRF 기술을 통해 G-CSF 생성을 측정한다. G-CSF 농도를 표준 곡선으로부터 외삽하였으며, GraphPad Prism을 사용하여 IC₅₀을 결정한다. 세포 생존력을 또한 CellTiter-Glo 키트(Promega)를 사용하여 평가하고, 세포 생존력에 대한 화합물의 효과를 DMSO 대조군과 비교한다.

[1684] 화합물이 1회 초과로 시험된 경우, 제시된 IC₅₀ 값은 측정된 값들의 단순 평균이다.

[1685] A: IC₅₀ < 0.05 μ M; B: 0.05 μ M $\leq$ IC₅₀ $\leq$ 0.1 μ M; C: IC₅₀ > 0.1 μ M

[1686] -- 해당 없음

[1687] [표 3]

실시예	HTRF IC ₅₀ 프로토콜 1	HTRF IC ₅₀ 프로토콜 2	NHK IC ₅₀
1	A	--	C
2	B	--	C
3	A	--	A
4	B	--	C
5	A	--	B
6	C	--	C
7	A	--	A
8	A	--	B
9	A	--	A
10	B	--	A
11	A	A	A
12	A	--	A
13	B	--	A
14	B	--	A
15	A	--	A
16	A	A	A
17	A	--	A
18	C	--	C
19	C	--	C
20	A	--	A
21	C	--	A
22	B	--	B
23	C	--	C
24	C	--	C
25	B	--	A
26	A	--	A
27	C	--	C
28	A	--	C
29	C	--	C
30	B	--	C
31	C	--	C
32	C	--	C
33	B	--	C
34	C	--	C
35	--	--	A

[1688]

36	--	--	A
37	--	--	A
38	--	--	A
39	--	--	A
40	--	A	A
41	--	--	A
42	--	--	A
43	--	--	A
44	--	--	A
45	--	A	A
46	--	--	A
47	--	--	C
48	--	--	C
49	--	--	C
50	--	--	A
51	--	--	A
52	--	--	A
53	--	--	A
54	--	A	B
55	--	C	C
56	--	A	A
57	--	--	A
58	--	--	A
59	--	A	A
60	--	--	A
61	--	C	C
62	--	--	B
63	--	--	A
64	--	--	A
65	--	--	A
66	--	--	B
67	--	--	C
68	--	A	A
69	--	A	A
70	--	A	A
71	--	A	A
72	--	A	A
73	--	A	A
74	--	A	A

[1689]

75	--	A	A
76	--	A	A
77	--	A	A
78	--	A	A
79	--	A	A
80	--	A	A
81	--	A	A
82	--	A	A
83	--	A	A
84	--	A	A
85	A	--	C
86	A	A	A
87	--	--	A
88	--	--	A
89	--	A	A
90	--	A	A
91	--	B	C
92	C	--	C
93	C	--	C
94	C	--	C
95	C	--	C
96	A	--	C
97	B	--	C
98	--	--	C
99	C	--	A
100	C	--	C
101	A	--	A
102	--	A	A
103	--	A	A
104	--	A	A
105	--	C	C
106	--	A	A
107	--	A	A
108	--	A	A
109	--	A	A
110	--	A	A
111	--	A	A
112	--	A	B
113	--	A	A

[1690]

114	--	A	A
115	--	A	B
116	--	B	C
117	--	A	A
118	--	A	C
119	--	A	A
120	--	C	C
121	--	A	A
122	--	A	A
123	--	A	B
124	--	A	B
125	--	C	C
126	--	A	A
127	--	A	A
128	--	A	A
129	--	A	A
130	--	A	A
131	--	A	C
132	--	A	A
133	--	A	A

[1691]

[1692]

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

[1693]

본 명세서에 인용된 모든 문헌은 참고로 포함된다.

[1694]

서열 번호 1

[1695]

명칭: IL-17A-Flag

[1696]

MATGSRSLLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGGSGSLEVLFGPGITIPRNP GCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRSTSPWN
LHRNEDPERYPSVIWEAQRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ

[1697]

서열 번호 2

[1698]

명칭: IL-17RA

[1699]

MKFLVNVALVMVYI SYIYALRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAE
LSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAH
QLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHPAPRPEEFHQRSNVTLTRNLKGCRRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYM
PLWGGGHHHHHHHHH*

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.