



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0151655
(43) 공개일자 2022년11월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7034569
- (22) 출원일자(국제) 2021년03월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년10월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2021/051764
- (87) 국제공개번호 WO 2021/176366
국제공개일자 2021년09월10일
- (30) 우선권주장
62/985,937 2020년03월06일 미국(US)
63/040,051 2020년06월17일 미국(US)

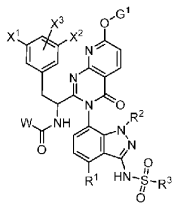
- (71) 출원인
비브 헬스케어 유케이 (넘버5) 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)
- (72) 발명자
길리스, 에릭 피
미국 06405 코네티컷 브랜포드 인더스트리얼 로드
36 이
이와그우, 크리스티나
미국 06492 코네티컷 월링포드 리서치 파크웨이 5
- (74) 대리인
양영준, 오승현

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 인간 면역결핍 바이러스 복제의 억제제

(57) 요약

인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료하기 위한, 제약상 허용되는 염을 포함하는 화학식 (I)의 화합물, 및 조성물 및 방법이 기재된다:



화학식 I

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

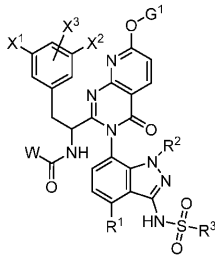
A61P 31/18 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 I

여기서:

X^1 및 X^2 는 독립적으로 H, F, Cl, 또는 $-CH_3$ 으로부터 선택되고, X^3 은 H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 이며, 단 기 X^1 , X^2 , 및 X^3 내에서 치환기 Cl은 2회 초과로 사용되지 않고, 치환기 $-CH_3$ 은 2회 초과로 사용되지 않고;

R^1 은 수소, Cl, F, 또는 CH_3 이고;

R^2 는 수소, 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 또는 1-2개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^3 은 C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_4 시클로알킬이고;

G^1 은 1-5개의 플루오린으로 치환된 페닐이거나, 또는 G^1 은 G^2 , G^3 , 또는 G^4 로 1회 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 G^1 은 4-9개의 플루오린으로 치환된 C_2-C_6 알킬, G^5 로 1회 치환된 C_2-C_3 알킬, G^6 으로 1회 치환된 C_4-C_8 알킬, 1-4개의 플루오린으로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 시클로헥센, 또는 시클로펜텐이고;

G^2 는 C_1-C_2 알킬로 1 또는 2회 독립적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_2 알킬은 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환되고;

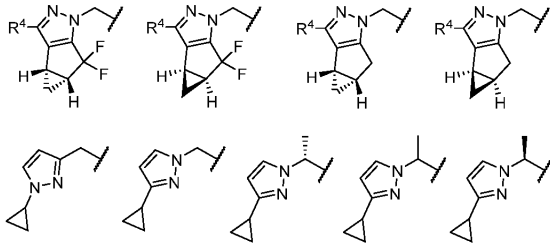
G^3 은 2-피리딘, 2-피라진, 및 2-피리미딘을 제외한 6-원 헤테로아릴이고;

G^4 는 1-4개의 플루오린으로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 $-O-C_1-C_2$ 알킬로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고;

G^5 는 $-O(1-5$ 개의 플루오린으로 치환된 C_1-C_4 알킬), $-O(1-4$ 개의 플루오린으로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬), $-N(H)(1-5$ 개의 플루오린으로 치환된 C_1-C_2 알킬), $-N(1-5$ 개의 플루오린으로 치환된 C_1-C_2 알킬)(1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬), $-N(H)(SO_2(C_1-C_3$ 알킬)), 또는 $-N(C_1-C_3$ 알킬)($SO_2(C_1-C_3$ 알킬))이고;

G^6 은 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 $-O-C_1-C_2$ 알킬 또는 페닐이고;

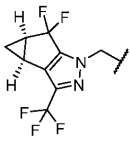
W는 하기로부터 선택되고:



여기서 R⁴는 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 메틸이거나 또는 R⁴는 시클로프로필이다.

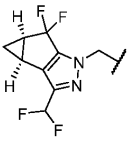
청구항 2

제1항에 있어서, W가 하기인 화합물 또는 염:



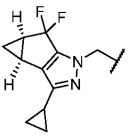
청구항 3

제1항에 있어서, W가 하기인 화합물 또는 염:



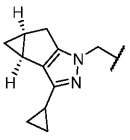
청구항 4

제1항에 있어서, W가 하기인 화합물 또는 염:



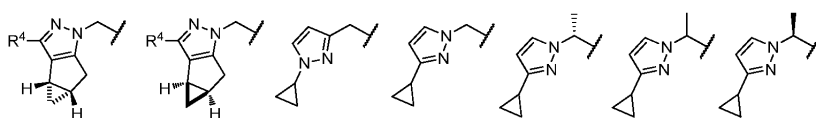
청구항 5

제1항에 있어서, W가 하기인 화합물 또는 염:



청구항 6

제1항에 있어서, W가 하기 중 하나인 화합물 또는 염:



여기서 R⁴는 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 메틸이다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 Cl이고; R²가 메틸, 2,2-디플루오로에틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고; R³이 메틸 또는 시클로프로필인 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X³이 H인 화합물 또는 염.

청구항 9

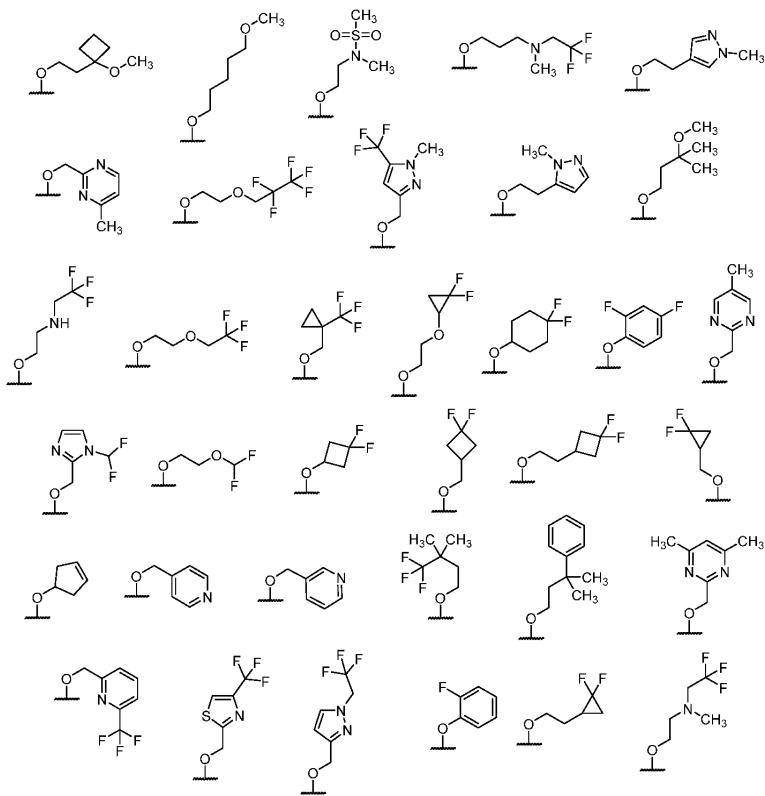
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X¹이 F이고, X²가 F인 화합물 또는 염.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X³이 H인 경우에, X¹ 및 X² 중 적어도 하나가 F 이외의 것인 화합물 또는 염.

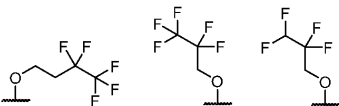
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, G¹이 하기 중 하나인 화합물 또는 염:



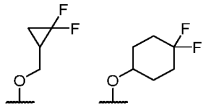
청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, G¹이 하기 중 하나인 화합물 또는 염:



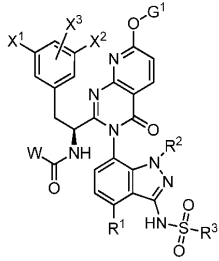
청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, G¹이 하기 중 하나인 화합물 또는 염:



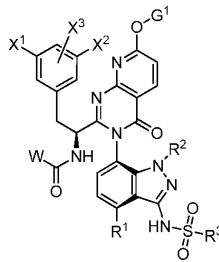
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 입체화학이 하기 도시된 바와 같은 것인 화합물 또는 염:



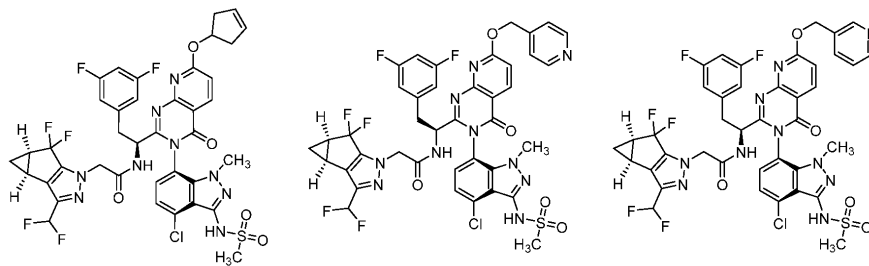
청구항 15

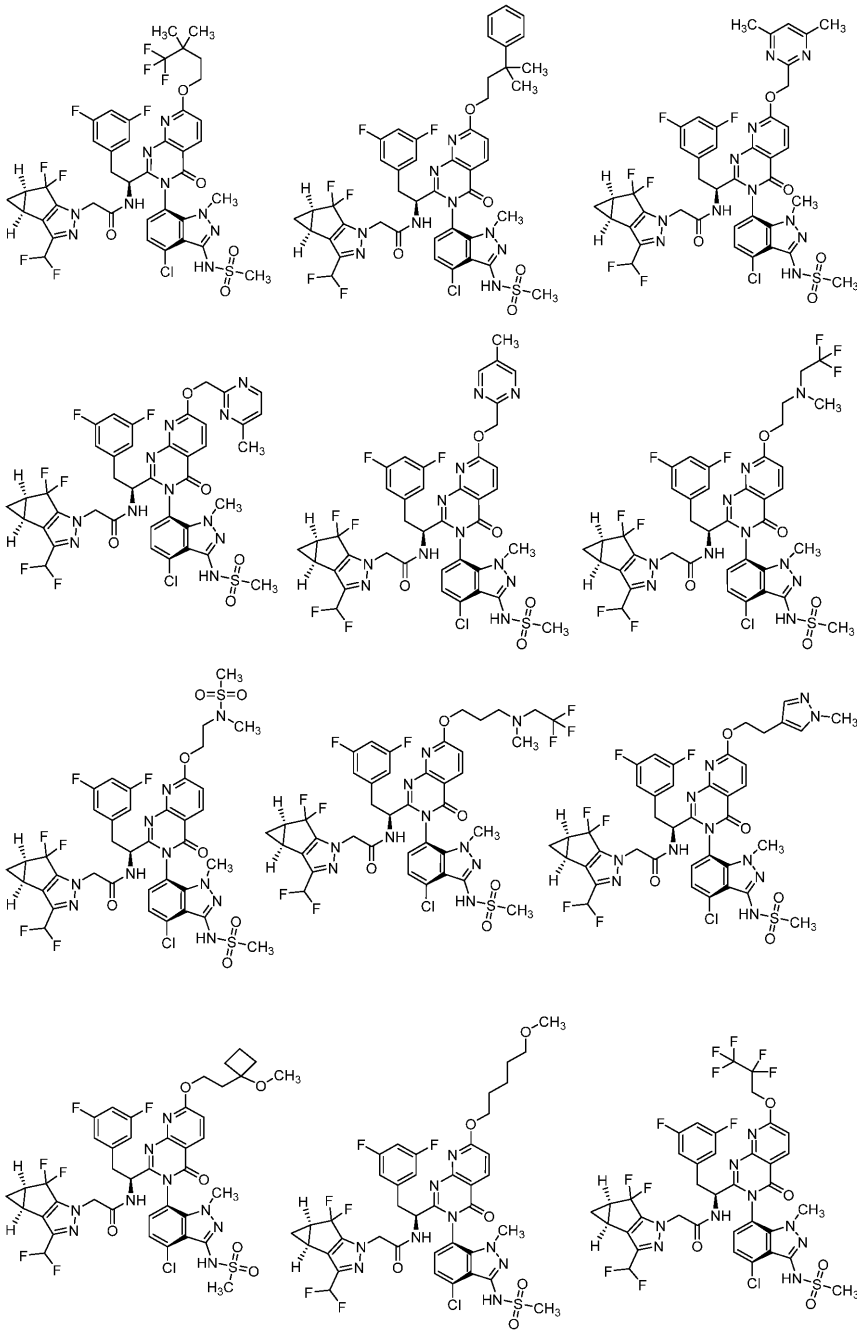
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 입체화학이 하기 도시된 바와 같은 것인 화합물 또는 염:



청구항 16

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 염:

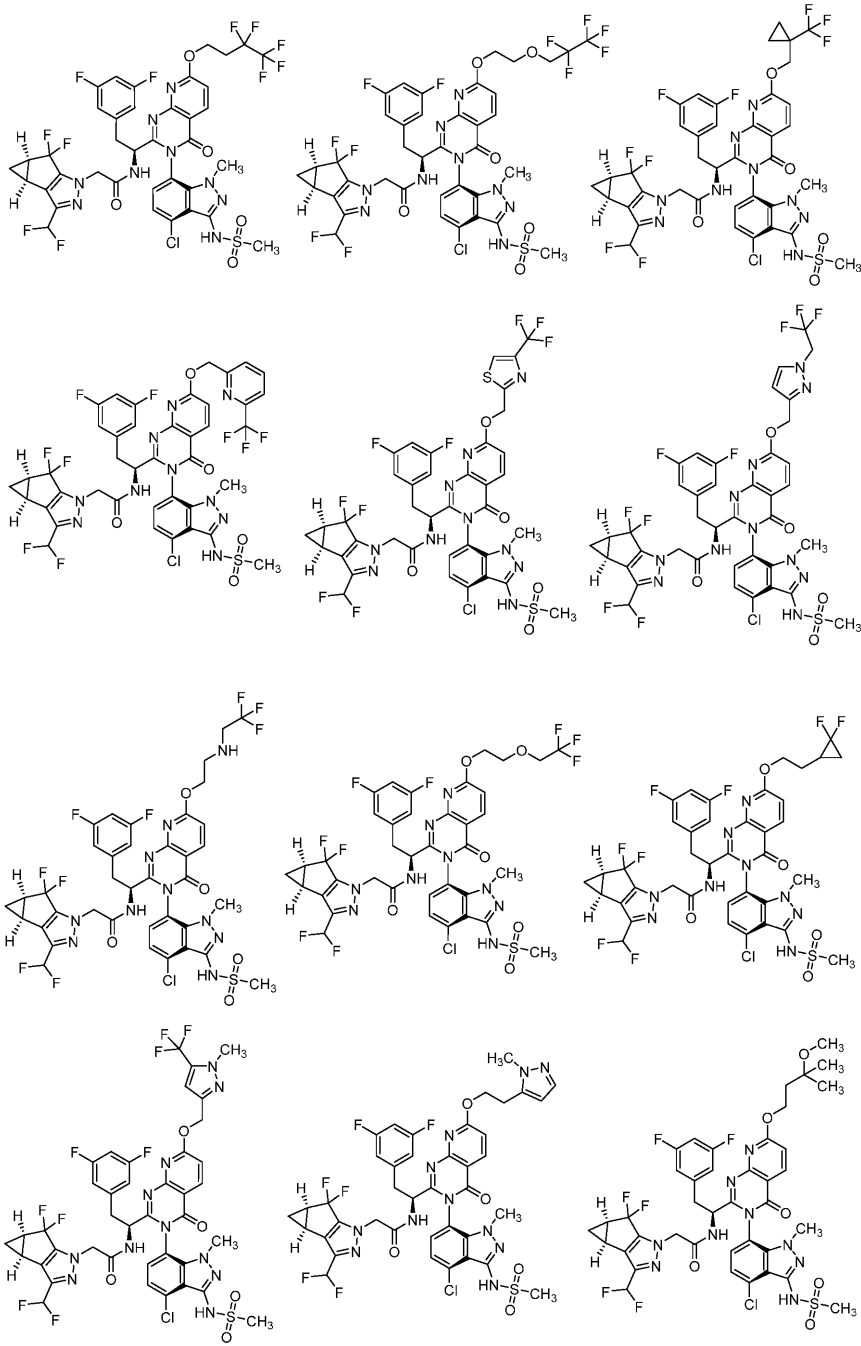




및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

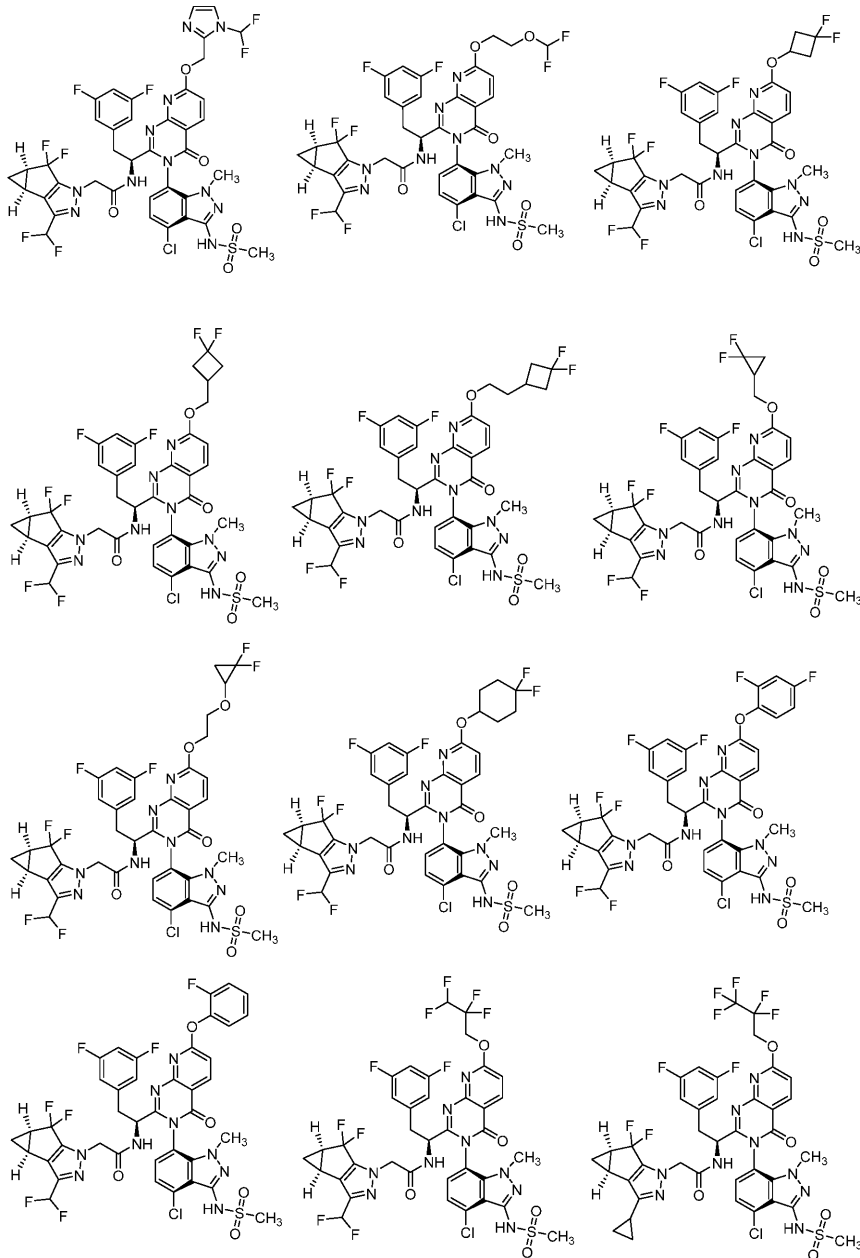
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 염:



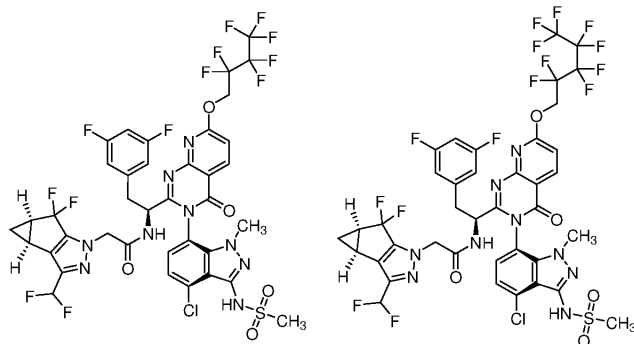
및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 염:



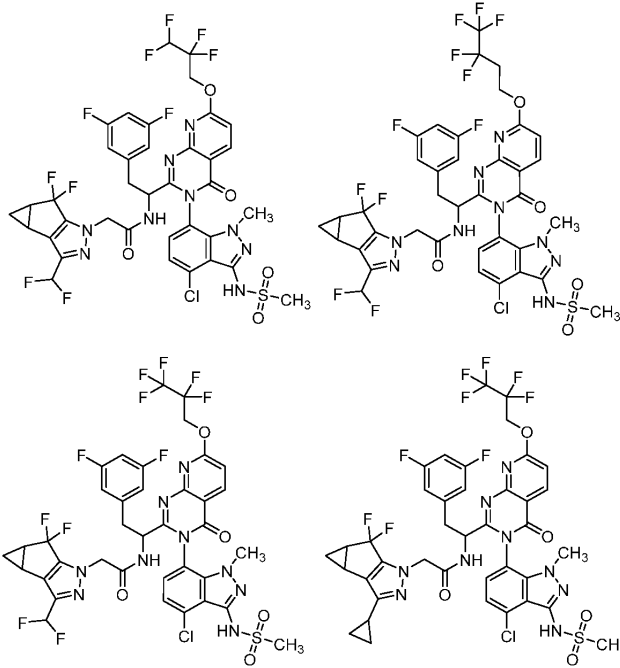
2



및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

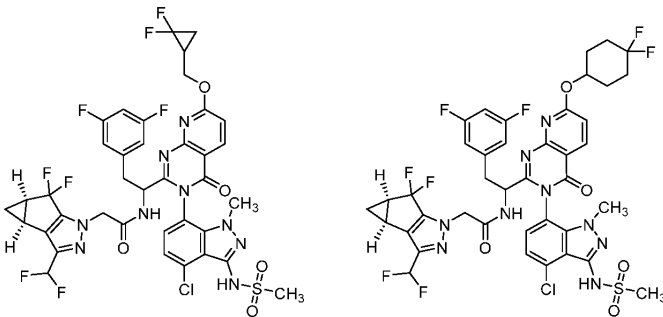
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 염:



및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

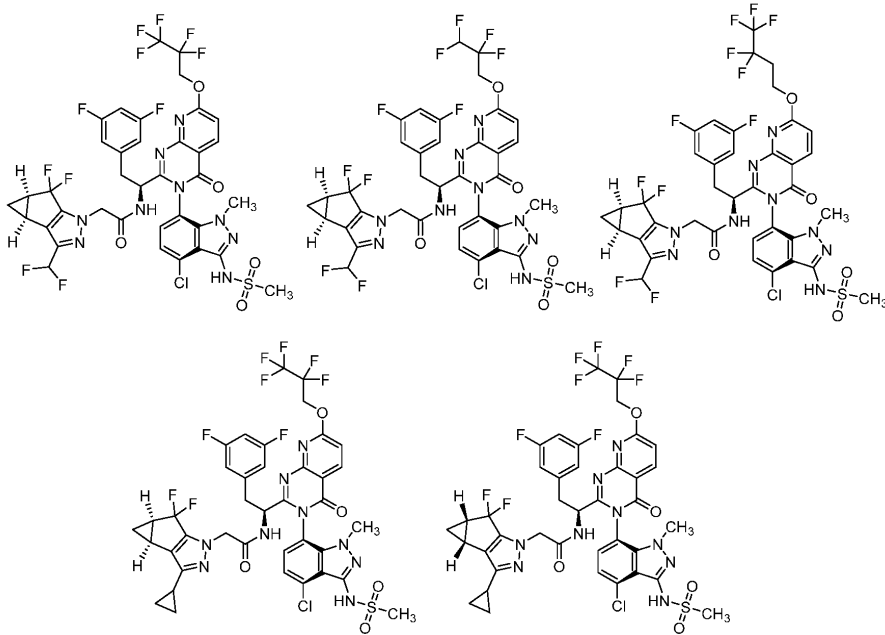
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 염:



및 그의 제약상 허용되는 염.

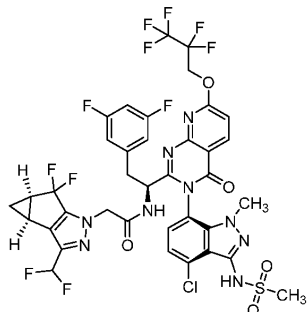
청구항 21

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 염:



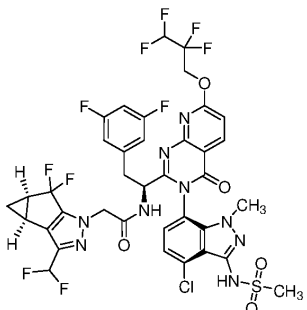
및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22



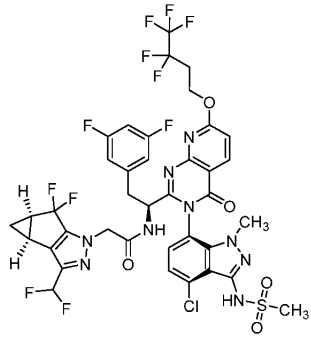
제1항에 있어서, 인 화합물 또는 염.

청구항 23



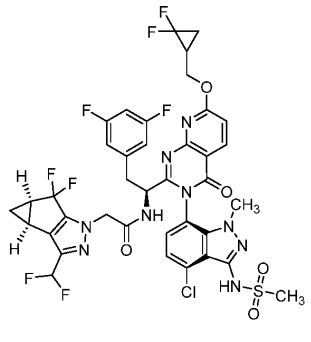
제1항에 있어서, 인 화합물 또는 염.

청구항 24



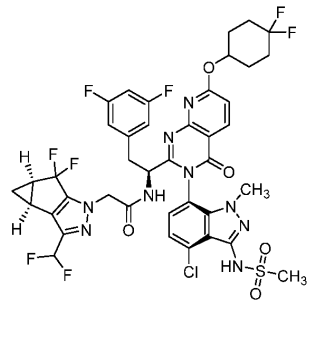
제1항에 있어서, 인 화합물 또는 염.

청구항 25



제1항에 있어서, 인 화합물 또는 염.

청구항 26



제1항에 있어서, 인 화합물 또는 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 경구 투여, 근육내 주사 또는 피하 주사에 적합한 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 염의 투여를 포함하는, 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 투여가 경구 투여인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 투여가 근육내 주사 또는 피하 주사인 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 인간에서 HIV 감염의 치료에 사용되는 적어도 1종의 다른 작용제의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 적어도 1종의 다른 작용제가 돌루테그라비르, 빅테그라비르, 라미부딘, 포스텨스비르 및 카보테그라비르로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 적어도 1종의 다른 작용제가 GSK4000422, GSK4023991, GSK3640254, GSK3739937 및 N6LS로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 HIV 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 HIV 감염의 위험을 감소시키기 위한 노출전 예방 (또는 PrEP)에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 HIV 감염의 위험을 감소시키기 위한 노출전 예방 (또는 PrEP)을 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염의 치료를 위한 화합물, 조성물, 및 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 HIV의 신규 억제제, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 HIV 감염의 치료에서 이들 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하기 기재된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)은 HIV에 의한 감염의 결과이다. HIV는 지속적인 주요한 세계 공중 보건 문제이다. 2015년에는, 약 3,670만명의 사람 (180만명의 소아 포함)이 HIV에 감염된 것으로 추정되었으며 - 이는 전 세계적으로 0.8%의 HIV 유병률이다. 상기 수의 대부분은 저소득 및 중소득 국가에서 살고 있다. 같은 해에, 110만명의 사람들이 AIDS-관련 질병으로 사망하였다.

[0003] HIV-감염된 개체를 위한 현행 요법은 승인된 항레트로바이러스제의 조합으로 구성된다. 48종에 가까운 약물이 현재 HIV 감염에 대해 단일 작용제로서 또는 고정 용량 조합물 또는 단일 정제 치료법으로서 승인되어 있으며; 후자 들은 2-4종의 승인된 작용제를 함유한다. 이들 작용제는 바이러스 복제 주기 동안 바이러스 효소 또는 바이러스 단백질의 기능 중 어느 하나를 표적으로 하는 다수의 상이한 부류에 속한다. 따라서, 작용제는 뉴클레

오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 (PI), 인테그라제 가닥 전달 억제제 (INSTI) 또는 진입 억제제 (이중 하나인 마라비록은 숙주 CCR5 단백질을 표적으로 하는 한편, 다른 하나인 엔푸비르티드는 바이러스 gp160 단백질의 gp41 영역을 표적으로 하는 펩티드임)로서 분류된다. 또한, 약동학적 인헨서 (코비시스타트 또는 리토나비르)가, 부스팅을 필요로 하는 항레트로바이러스제 (ARV)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0004] 작용제 및 약물 조합물의 의료수단에도 불구하고, 신규한 항레트로바이러스제에 대한 의료 필요가 여전히 존재한다. 높은 바이러스 불균질성, 약물-연관 독성, 내약성 문제, 및 불량한 충실성은 모두 치료 실패로 이어질 수 있고, 1종 이상의 항레트로바이러스제 또는 전체 부류로부터 다수의 약물에 대해 내성을 부여하는 돌연변이를 갖는 바이러스의 선택을 유발할 수 있다 (Beyrer, C., Pozniak A. HIV drug resistance - an emerging threat to epidemic control. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1605-1607; Gupta, R. K., Gregson J., et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017, 18, 346-355; Zazzi, M., Hu, H., Prosperi, M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. *PeerJ.* 2018, DOI 10.7717/peerj.4848). 결과적으로, 섭취가 보다 용이하고, 내성 발생에 대해 높은 유전적 장벽을 갖고, 현행 작용제에 비해 개선된 안전성을 갖는 신규 약물을 필요로 한다. 이러한 수많은 선택범위에서, 바람직한 항레트로바이러스 요법 (ART)의 일부로서 사용될 수 있는 신규 작용 메커니즘 (MOA)은 현행 작용제에 대해 내성인 바이러스에 대해 효과적일 것이기 때문에 여전히 주요한 역할을 할 수 있다. 장기간 동안 또는 심지어 일생 동안의 약물의 섭취를 보다 용이하게 해주는 개선은 하기와 같은 개선: 감소된 부작용, 감소된 약물-약물 상호작용, 투여 사이의 증가된 지속기간, 또는 개별 환자 선호도에 맞는 대안적 투여 경로 중 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 개선된 안전성의 목표에는, 투여의 중단을 유발할 수 있는 임의의 독성에 대한 높은 치료 지수가 분명히 포함될 것이고, 또한 감소된 부작용 또는 감소된 약물-약물 상호작용이 포함될 수 있다. 조합 요법에서 보다 적은 전체 약물을 사용할 수 있는 잠재성은 또한 개선된 순응도 및 안전성으로 이어질 것이다. 항바이러스 표적에 대한 증가된 효력은, 특히 인간 혈장 및 혈청 알부민의 존재 하에 유지되는 경우에, 또한 용량 감소로 이어질 것이고, 투여 지속기간 및 부작용 및 독성에 대한 치료 지수에 직접적으로 및 긍정적으로 영향을 미칠 수 있다. 요약하면, HIV 감염된 환자에 대한 최대 이익은 장기간 순응도 및 안전성을 용이하게 하는 상기 기재된 다른 이익을 또한 갖는 새로운 작용 메커니즘을 갖는 항-HIV 약물이 발견된 경우에 달성될 것이다.

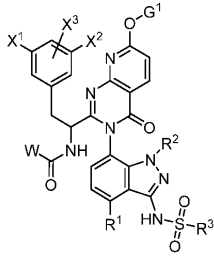
[0005] HIV 바이러스 캡시드의 정상 기능을 파괴함으로써 작용하는 것으로 보이는 특정의 잠재적 치료 화합물이 관련 기술분야에 기재되어 있다. 현재 승인된 어떠한 약물도 이 메커니즘에 의해 작용하지 않고, 따라서 이 메커니즘을 통해 작용하는 화합물은 HIV 감염의 치료에 이용가능한 유용한 추가 옵션이 될 것이다. HIV 캡시드를 표적으로 하는 것으로 보이는 화합물은 지금까지 가장 중요한 연구의 대부분을 기재하는 최근 검토의 대상이었다. 이들 검토는 하기를 포함한다:

[0006] 문헌 ["HIV-1 Capsid Inhibitors as Antiretroviral Agents" Thenin-Houssier, Suzie; Valente, Susana T. *Current HIV Research*, 2016, 14, 270; "Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity" Carnes, Stephanie K.; Sheehan, Jonathan H.; Aiken, Christopher, *Current Opinion in HIV & AIDS* 2018, 13, 359-365; "HIV Capsid Inhibitors Beyond PF74" McArthur, Carole, *Diseases*, 2019, 7, 22; and "Insights into HIV-1 capsid inhibitors in preclinical and early clinical development as antiretroviral agents" Cevik, Muge; Orkin, Chloe *Expert Opin Inv. Drugs*, 2019, 28, 1021]; 관련 특허 출원: WO2012065062, WO2013006738, WO 2013006792, WO2014110296, WO2014110297, WO2014110298, WO2014134566, WO2015061518, WO2015130964, WO2015130966, WO2016040084, WO2016033243, WO2016172424, WO2016172425, WO2018035359, WO2018203235, WO2019035904, WO2019035973, WO2019161017, WO2019161280 및 WO2019198024.

[0007] 현재 관련 기술분야에서 필요한 것은 HIV의 치료에 유용한 신규한 추가의 화합물이다. 추가적으로, 이들 화합물은, 예를 들어 그의 작용 메커니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안전성 프로파일, 생체이용률 및 /또는 감소된 투여 빈도 중 하나 이상과 관련된, 제약 용도를 위한 이점을 제공한다. 또한, 이들 화합물을 이용하는 신규한 제제 및 치료 방법이 필요하다.

발명의 내용

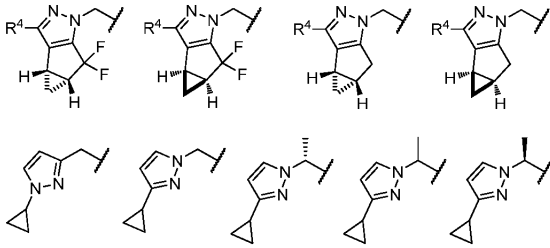
[0008] 간략하게, 한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



화학식 I

- [0009]
- [0010] 여기서:
- [0011] X^1 및 X^2 는 독립적으로 H, F, Cl, 또는 $-CH_3$ 으로부터 선택되고, X^3 은 H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 이며, 단 기 X^1 , X^2 , 및 X^3 내에서 치환기 Cl은 2회 초과로 사용되지 않고, 치환기 $-CH_3$ 은 2회 초과로 사용되지 않고;
- [0012] R^1 은 수소, Cl, F, 또는 CH_3 이고;
- [0013] R^2 는 수소, 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 또는 1-2개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고;
- [0014] R^3 은 C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_4 시클로알킬이고;
- [0015] G^1 은 1-5개의 플루오린으로 치환된 페닐이거나, 또는 G^1 은 G^2 , G^3 , 또는 G^4 으로 1회 치환된 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 G^1 은 4-9개의 플루오린으로 치환된 C_2-C_6 알킬, G^5 로 1회 치환된 C_2-C_3 알킬, G^6 으로 1회 치환된 C_4-C_8 알킬, 1-4개의 플루오린으로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 시클로헥센, 또는 시클로펜텐이고;
- [0016] G^2 는 C_1-C_2 알킬로 1 또는 2회 독립적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 C_1-C_2 알킬은 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환되고;
- [0017] G^3 은 2-피리딘, 2-피라진, 및 2-피리미딘을 제외한 6-원 헤테로아릴이고;
- [0018] G^4 는 1-4개의 플루오린으로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 또는 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 $-O-C_1-C_2$ 알킬로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고;
- [0019] G^5 는 $-O(1-5$ 개의 플루오린으로 치환된 C_1-C_4 알킬), $-O(1-4$ 개의 플루오린으로 치환된 C_3-C_4 시클로알킬), $-N(H)(1-5$ 개의 플루오린으로 치환된 C_1-C_2 알킬), $-N(1-5$ 개의 플루오린으로 치환된 C_1-C_2 알킬)(1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬), $-N(H)(SO_2(C_1-C_3$ 알킬)), 또는 $-N(C_1-C_3$ 알킬)($SO_2(C_1-C_3$ 알킬))이고;
- [0020] G^6 은 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 $-O-C_1-C_2$ 알킬 또는 페닐이고;

[0021] W는 하기로부터 선택되고:



[0022]

[0023] 여기서 R⁴는 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 메틸이거나 또는 R⁴는 시클로프로필이다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 염을 포함하는 제약 조성물을 개시한다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 개시한다.

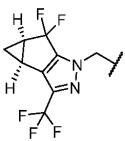
[0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 염을 개시한다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간에서 HIV 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 염을 개시한다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간에서 HIV 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물 또는 염의 용도를 개시한다.

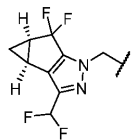
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 한 실시양태에서, 본 발명은 W가 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



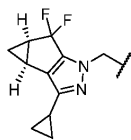
[0030]

[0031] 한 실시양태에서, 본 발명은 W가 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



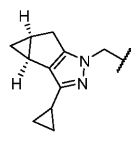
[0032]

[0033] 한 실시양태에서, 본 발명은 W가 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



[0034]

[0035] 한 실시양태에서, 본 발명은 W가 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



[0036]

[0037] 한 실시양태에서, 본 발명은 W가 하기 중 하나인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



[0039] 여기서 R⁴는 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 메틸이거나 또는 R⁴는 시클로프로필이다.

[0040] 한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 Cl이고; R²가 메틸, 2,2-디플루오로에틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고; R³이 메틸 또는 시클로프로필인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0041] 한 실시양태에서, 본 발명은 X³이 H인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0042] 한 실시양태에서, 본 발명은 X¹이 F이고 X²가 F인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0043] 한 실시양태에서, 본 발명은 X³이 H인 경우에, X¹ 및 X² 중 적어도 하나가 F 이외의 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0044] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 C₁-C₂ 알킬로 1 또는 2회 독립적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴로 1회 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 C₁-C₂ 알킬이 1-3개의 플루오린으로 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0045] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 2-피리딘, 2-피라진 및 2-피리미딘을 제외한 6-원 헤테로아릴로 1회 치환된 C₁-C₃ 알킬인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0046] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 C₃-C₆ 시클로알킬로 1회 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 C₃-C₆이 1-4개의 플루오린으로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

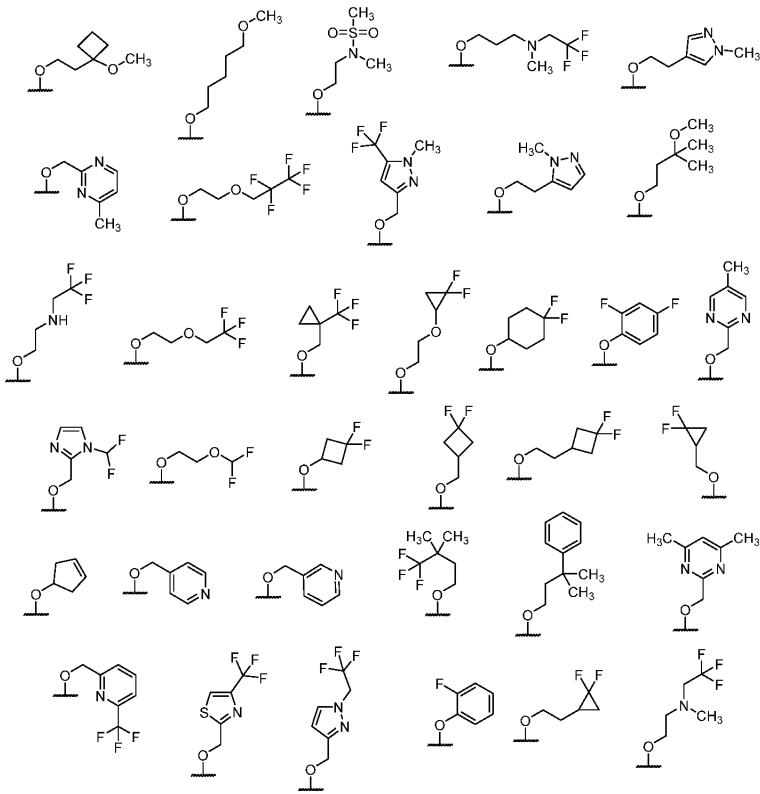
[0047] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 C₃-C₆ 시클로알킬로 1회 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 C₃-C₆이 -(1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬)로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0048] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 C₃-C₆ 시클로알킬로 1회 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 C₃-C₆이 -0(1-3개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁-C₂ 알킬)로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0049] 한 실시양태에서, 본 발명은 G¹이 -0(1-5개의 플루오린으로 치환된 C₁-C₄ 알킬)로 1회 치환된 C₂-C₃ 알킬인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0050] 한 실시양태에서, 본 발명은 G¹이 4-9개의 플루오린으로 치환된 C₂-C₆ 알킬인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

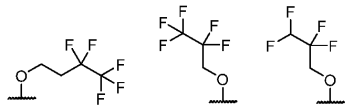
[0051] 한 실시양태에서, 본 발명은 G¹이 하기 중 하나인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



[0052]

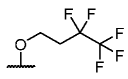
[0053] 한 실시양태에서, 본 발명은 G^1 이 하기 중 하나인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:

[0054]



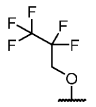
[0055] 한 실시양태에서, 본 발명은 G_1 이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:

[0056]



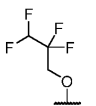
[0057] 한 실시양태에서, 본 발명은 G_1 이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:

[0058]



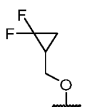
[0059] 한 실시양태에서, 본 발명은 G_1 이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:

[0060]

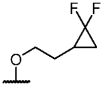


[0061] 한 실시양태에서, 본 발명은 G_1 이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:

[0062]

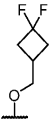


[0063] 한 실시양태에서, 본 발명은 G_1 이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



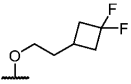
[0064]

[0065] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



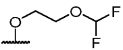
[0066]

[0067] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



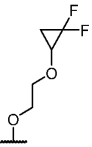
[0068]

[0069] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



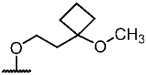
[0070]

[0071] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



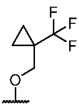
[0072]

[0073] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



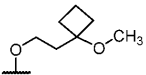
[0074]

[0075] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



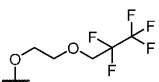
[0076]

[0077] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



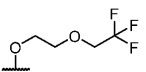
[0078]

[0079] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



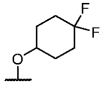
[0080]

[0081] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



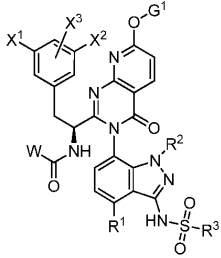
[0082]

[0083] 한 실시양태에서, 본 발명은 G₁이 하기인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



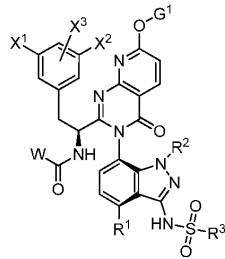
[0084]

[0085] 한 실시양태에서, 본 발명은 입체화학이 하기 도시된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



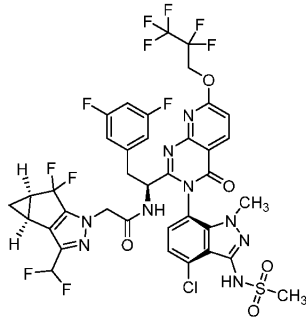
[0086]

[0087] 한 실시양태에서, 본 발명은 입체화학이 하기 도시된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다:



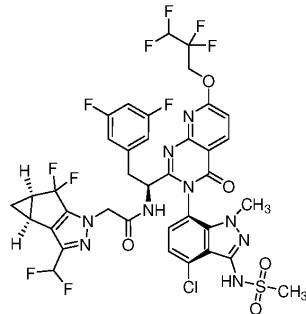
[0088]

[0089] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물을 개시한다:



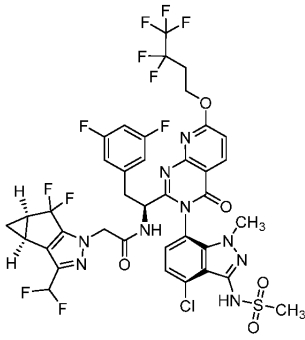
[0090]

[0091] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물을 개시한다:



[0092]

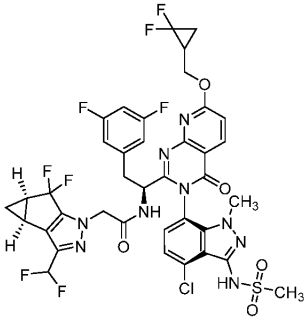
[0093] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물을 개시한다:



[0094]

[0095]

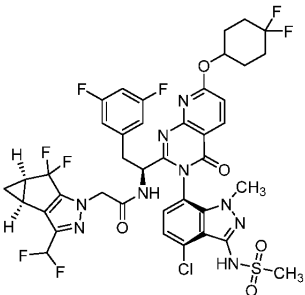
한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물을 개시한다:



[0096]

[0097]

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물을 개시한다:



[0098]

[0099]

본 발명의 염은 제약상 허용된다. 이러한 염은 산 부가염 또는 염기 부가염일 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 염의 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977]을 참조한다.

[0100]

대표적인 제약상 허용되는 산 부가염은 4-아세트아미도벤조에이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 벤조에이트, 비스페이트, 비타르트레이트, 부티레이트, 에테트산칼슘, 캄포레이트, 캄포르술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (테카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 디글루코네이트, 2,5-디히드록시벤조에이트, 디숙시네이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에테에이트 (에틸렌디아민테트라아세테이트), 에스톨레이트 (라우릴 술포에이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (뮤케이트), 겐티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 헥실레조르시네이트, 히푸레이트, 히드라바민 (N,N'-디(테히드로아비에틸)-에틸렌디아민), 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드록시나프토포에이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 메틸술포에이트, 뮤케이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나프디실레이트), 나프탈렌-2-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 팔미테이트, p-아미노벤젠술포네이트, p-아미노살리실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼술포에이트, 페닐아세테이트, 페닐에틸바르비투레이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 피로글루타메이트, 피루베이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술폰아메이트, 술포에이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 티오시아네이트, 트리에티오다이드, 운테카노에이트, 운테실레

네이트, 및 발레레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0101] 대표적인 제약상 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (트리스, 트로메타민), 아르기닌, 베네타민 (N-벤질페네타민), 벤자민 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 비스-(2-히드록시에틸)아민, 비스무트, 칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 클레미졸 (1-p 클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸), 시클로헥실아민, 디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 디에틸트리아민, 디메틸아민, 디메틸에탄올아민, 도파민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, L-히스티딘, 철, 이소퀴놀린, 레피딘, 리튬, 리신, 마그네슘, 메글루민 (N-메틸글루카민), 피페라진, 피페리딘, 칼륨, 프로카인, 퀴닌, 퀴놀린, 소듐, 스트론튬, t-부틸아민, 및 아연을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 본 발명의 방법에서, 바람직한 투여 경로는 피하로 또는 근육내로 전달하기 위한 주사 및 경구이다. 따라서, 바람직한 제약 조성물은 경구 투여에 적합한 조성물 (예를 들어 정제) 및 피하 또는 근육내 주사에 적합한 조성물을 포함한다.

[0103] 또 다른 측면에서 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 HIV 감염을 예방하거나 또는 감염의 위험을 감소시키는 방법을 개시한다. 노출전 예방 (또는 PrEP)은 HIV 감염의 위험이 있는 사람들이 HIV 감염의 기회를 낮추기 위해 매일 의약을 복용하는 경우이다. PrEP는 감염 위험을 감소시키는 데 효과적인 것으로 나타났다.

[0104] 본 발명의 화합물 및 염은 HIV 캡시드를 그의 생물학적 표적으로 하는 것으로 여겨지며, 따라서 그의 작용 메커니즘은 HIV 캡시드의 기능을 하나 이상의 방식으로 변형시키는 것이다.

[0105] 본 발명의 화합물 및 염은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 염의 투여, 및 HIV 감염의 치료에 유용할 수 있는 적어도 1종의 다른 작용제의 투여를 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 염, 및 다른 작용제는 단일 제약 조성물로 함께 제제화되고 투여될 수 있거나, 또는 개별적으로 제제화되고 투여될 수 있다. 개별적으로 제제화되고 투여되는 경우, 투여는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 일어날 수 있다. 적합한 다른 작용제는, 예를 들어 아바카비르, 아타자나비르, 빅테그라비르, 카보테그라비르, 다루나비르, 텔라비르딘, 디다노신, 디데옥시이노신, 돌루테그라비르, 도라비린, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에타비린, 포삼프레나비르, 포스텍사비르, 인디나비르, 슬라트라비르, 라미부딘, 로피나비르, 마라비록, 넬피나비르, 네비라핀, 칼테그라비르, 릴피베린, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 티프라나비르, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 잘시타빈 및 지도부딘을 포함한다. 바람직한 작용제는, 예를 들어 돌루테그라비르, 빅테그라비르, 이슬라트라비르, 라미부딘, 포스텍사비르 및 카보테그라비르를 포함한다. 특히 바람직한 작용제는, 예를 들어 돌루테그라비르, 빅테그라비르, 라미부딘, 포스텍사비르 및 카보테그라비르를 포함한다.

[0106] 실시예

[0107] 비시클로[3.1.0]헥산-3-올의 제조



[0108]

[0109] 0-5°C에서 N₂ 분위기 하에 DCM (1200 mL) 중 시클로펜트-3-엔올 (130 g, 1545 mmol)의 교반 용액에 헥산 중 디에틸 아연의 용액 (1.0 M, 3091 mL, 3091 mmol)을 3시간에 걸쳐 적가하였다. 0°C에서 용액에 DCM (300 mL) 중 디아이오도메탄 (249 mL, 3091 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 27°C로 가온되도록 하였으며, 이때 백색 침전물의 형성이 관찰되었다. 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 20% EtOAc/pet, R_f = 0.3, UV-불활성, PMA-활성)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 NH₄Cl 용액 (1.5 L)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 수성 층을 DCM (2 x 1L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 비시클로[3.1.0]헥산-3-올, 180 g을 적색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.41 - 4.35 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.57 - 0.43 (m, 2H). GCMS: m/z = 98.1).

[0110] 비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 제조



[0111]

[0112] 0℃에서 N₂ 분위기 하에 DCM (5000 mL) 중 비시클로[3.1.0]헥산-3-올 (210 g, 2054 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (954 g, 225 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 27℃로 가온되도록 한 다음, 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 20% 아세톤/Hex, R_f = 0.3, UV 불활성, PMA-활성)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 수성 NaOH (1N, 8x 1 L)로 세척하였다. 합한 수성 상을 DCM (5 X 1 L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 (조 온도: 20℃) 하에 농축시켜 조 비시클로[3.1.0]헥산-3-온을 갈색 액체로서 수득하였다. 액체를 70℃에서 하향 증류에 의해 추가로 정제하여 비시클로[3.1.0]헥산-3-온, 125 g (62%)을 담황색 점성 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.92 - 0.86 (m, 1H), -0.01 - -0.08 (m, 1H); GCMS: M/Z = 96.1.

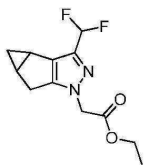
[0113] 2-(2,2-디플루오로아세틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 제조



[0114]

[0115] -78℃에서 N₂ 분위기 하에 THF (1500 mL) 중 비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (125 g, 1274 mmol)의 교반 용액에 LDA (THF 중 2.0 M, 0.701 L, 1402 mmol)를 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액에 THF (300 mL) 중 에틸디플루오로아세테이트 (174 g, 1402 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 천천히 -78℃의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃로 가온되도록 한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 20% 아세톤/헥산, R_f = 0.3, UV-활성)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl (1N, 2000 mL)을 첨가하여 킨칭하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 EtOAc (3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1000 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(2,2-디플루오로아세틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온, 180 g (71%)을 연황색 점성 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.18 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.35 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 1H), 0.22-0.21 (m, 1H), LCMS: M/Z = 173.17).

[0116] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트의 제조.

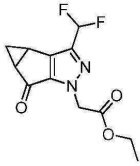


[0117]

[0118] 27℃에서 N₂ 분위기 하에 에탄올 (2 L) 중 2-(2,2-디플루오로아세틸)비시클로[3.1.0]헥산-3-온 (180 g, 910 mmol)의 교반 용액에 에틸 2-히드라지닐아세테이트 히드로클로라이드 (422 g, 2729 mmol)에 이어서 황산 (20 mL, 375 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 이를 100℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 20% 아세톤/헥산, R_f = 0.3, UV-활성)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (2000 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 1 L), 염수 (1.0 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 건조시키고, 여과하고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (pet.:아세톤 100:0→98:2)로 처리하여 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트, 110 g (46%)를 희박색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.86 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m,

1H), 0.14 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

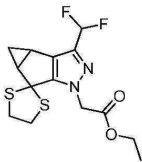
[0119] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5-옥소-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트의 제조.



[0120]

[0121] 0℃에서 시클로헥산 (3.5 L) 중 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (110 g, 422 mmol) 및 셀라이트 (395 g)의 교반 용액에 피리디늄 디크로메이트 (794 g, 2110 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 질소 분위기 하에 혼합물에 tert-부틸 히드رو퍼옥시드 (355 mL, 2130 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 27℃로 가온한 다음, 그 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 30% 아세톤/pet, R_f = 0.4, UV-활성)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (1000 mL)로 추출하였다. 여과물을 포화 수성 Na₂S₂O₃ (2x500 mL); 포화 수성 FeSO₄ (300 mL); 이어서 염수 (500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (150 g)을 수득하였다.

[0122] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세테이트의 제조.



[0123]

[0124] 질소 분위기 하에 27℃에서 DCM (1500 mL) 중 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5-옥소-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (75 g, 269 mmol)의 교반 용액에 에탄-1,2-디티올 (43.0 mL, 511 mmol)을 첨가하고, 이어서 삼플루오린화붕소 아세트산 (72.6 mL, 511 mmol)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 20% 아세톤/Pet, R_f = 0.35, UV-활성)에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수성 포화 NaHCO₃ (500 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (2 X 1000 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (1000 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 액체를 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Pet.:EtOAc 95:5→90:10)로 처리하여 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세테이트, 80 g (74%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.61 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 4H), 0.65 - 0.60 (m, 1H). LCMS M+H = 346.9.

[0125] 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트의 제조

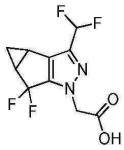


[0126]

[0127] N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM (20 mL) 중 1,3-디브로모-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (26.3 g, 92 mmol)의 교반 용액에 HF-피리딘 (2.460 g, 24.83 mmol)을 첨가하였다. 용액을 30분 동안. 용액에 DCM (20 mL) 중 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세테이트 (75 g, 269 mmol)를 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 20% 아세톤/Pet, R_f = 0.35, UV-활성)에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수성 포화 NaHCO₃ (500 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (2 X 1000 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (1000 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 액체를 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Pet.:EtOAc 95:5→90:10)로 처리하여 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-4,4a-디히드로스피로[시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-5,2'-[1,3]디티올란]-1(3bH)-일)아세테이트, 80 g (74%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.61 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 4H), 0.65 - 0.60 (m, 1H). LCMS M+H = 346.9.

란]-1(3bH)-일)아세테이트 (10 g, 25 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40℃로 가온되도록 한 다음, 그 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 30% EtOAc/Pet, R_f = 0.3, UV 불활성)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 NaHCO₃ (200 mL)의 첨가를 통해 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (50 mL)로 세척하고; 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고; 여과하고; 감압 하에 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (Pet.:EtOAc 100:0→75:25)로 처리하여 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트, 8.5 g (91%)를 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.62 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 3H), 1.14 - 1.08 (m, 1H). LCMS M+H = 293.07.

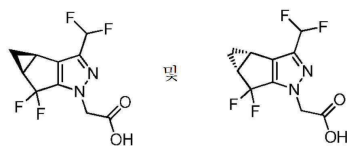
[0128] 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산의 제조



[0129]

[0130] N₂ 분위기 하에 0℃에서 THF (17 mL) 및 MeOH (66 mL) 중 에틸 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세테이트 (15 g, 50 mmol)의 교반 용액에 물 (66 mL) 중 LiOH (1.788 g, 74.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 27℃로 가온되도록 한 다음, 그 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (SiO₂, 5% MeOH/DCM, R_f = 0.2, UV 활성)에 의해 모니터링하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고; 물 (50 mL)로 희석하고; EtOAc (2 x 250 mL)로 세척하여 불순물을 제거하였다. 수성 층을 수성 HCl (1M)을 사용하여 pH 2-3으로 조정하고; EtOAc (3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고; 여과하고; 감압 하에 농축시켜 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산, 14 g (98%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS M+H = 265.15.

[0131] 분리에 의한 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 및 2-((3bR,4aS)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산의 수득



[0132]

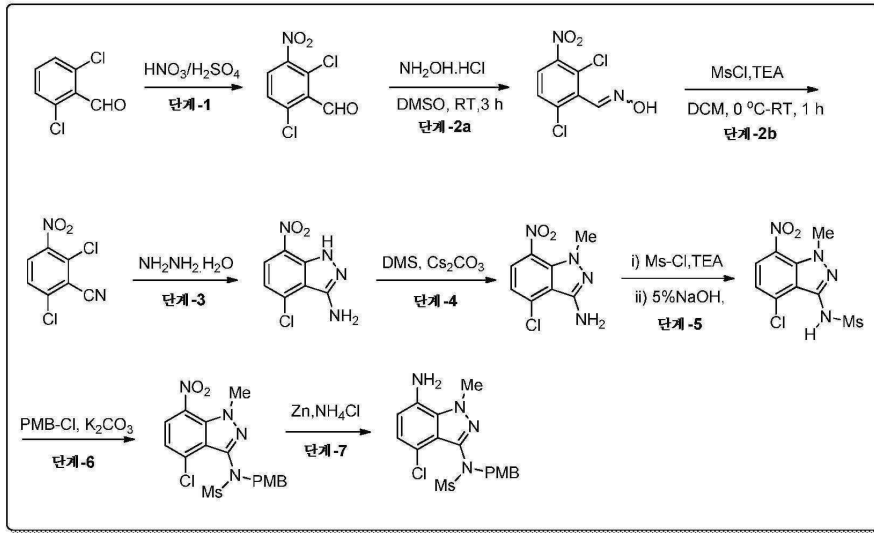
[0133] 2-(3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (5.5 g)을 이소프로판올 (20 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 하기와 같은 SFC 키랄 분리에 조금씩 적용하였다: 기기 = 타르 80; 칼럼 = 키랄팩(Chiralpak) IC 30x250mm, 5 마이크로미터; 용매 A = 초임계 CO₂; 용매 B = 이소프로판올 (0.5% 이소프로필아민 함유) (v/v); 용리액 조성 = 70%A:30%B; 유량 = 65 g/분; 배압 = 100 bar; 온도 = 30℃; 주입 부피 = 2.5 mL; 검출 = 220 nm. 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산을 7.5분에서 14분까지 용리시키는 피크로서 수집하였고; 2-((3bR,4aS)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산을 2.7분에서 5.8분까지 용리시키는 피크로서 수집하였다. 각각의 거울상이성질체에 대해, 생성된 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 고체를 EtOAc 중에 용해시킨 다음, 수성 시트르산 (1M)에 이어서 물에 이어서 염수로 2회 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고; 여과한 다음; 진공 하에 농축시켜 분리된 거울상이성질체를 80-90% 회수율로 수득하였다.

[0134] N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드의 제조



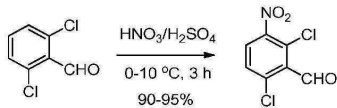
[0135]

[0136] 합성 반응식:



[0137]

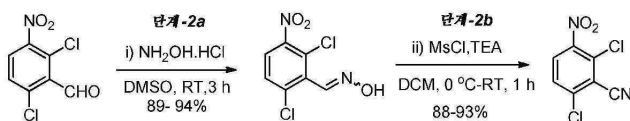
[0138] 단계 1: 2,6-디클로로-3-니트로벤즈알데히드의 제조



[0139]

[0140] 0-5°C에서 둥근 바닥 플라스크 내의 황산 (H₂SO₄) (5.63 L, 4.5 V)의 용액에 2,6-디클로로벤즈알데히드 (1.25 kg, 7.10 mol, 1.0 당량)를 15°C 미만에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 0-5°C에서 30분 동안 교반하였다. 새로 제조된 니트로화 혼합물의 용액 [0°C에서 농축 H₂SO₄ (0.425 L, 0.34 V) 및 70% HNO₃ (0.85 kg, 13.49 mol, 1.30 당량)로부터 제조됨]을 상기 반응 혼합물에 10°C 미만에서 첨가하였다 [주: 반응은 약간 발열성 (3-6°C) 이므로; 첨가는 보다 낮은 온도에서 바람직함]. 반응 혼합물을 5-10°C에서 2-3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 이를 빙냉수 (18.75 L, 15 V)로 25°C 미만에서 켄칭하였다. 이어서 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시킨 다음, 물 (2.5 L, 2.0 V)로 세척하였다. 벌크 잔류 물을 60-90분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 제거하였다. 조 습윤 고체를 처음에 공기 분위기 하에; 이어서 열풍 오븐에서 50-55°C에서 10-12시간 동안 (수분 함량이 5.0% 이하일 때까지) 건조시켜 건조된 표제 생성물, 2,6-디클로로-3-니트로벤즈알데히드 (1.44 kg, 92% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.44 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[0141] 단계 2: 2,6-디클로로-3-니트로벤조니트릴의 제조



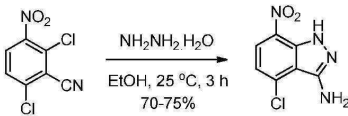
[0142]

[0143] (단계-2a) 둥근 바닥 플라스크에 들은 DMSO (5.9 L, 5.0 V)의 용액에 2,6-디클로로-3-니트로벤즈알데히드 (1.17

kg, 5.31 mol, 1.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.63 kg, 9.04 mol, 1.70 당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응물을 30°C 미만의 온도를 유지하기에 충분한 속도로 첨가되는 빙냉수 (18.0 L, 15.0 V)의 첨가에 의해 켄칭하였다 (관찰: 고체는 물 첨가 시 형성됨). 반응물을 실온에서 60-90분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 분리시키고; 물 (2.5 L, 2.0 V)로 세척하고; 이어서 아세톤 및 헥산의 혼합물 (6.0 L, 1:1 비)로 세척하였다. 벌크 잔류수를 60-90분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 제거하였다. 습윤 고체를 초기에 공기 건조시킨 다음, 최종적으로 열풍 오븐에서 50-55°C에서 10-12시간 동안 (수분 함량이 1.0% 이하가 될 때까지) 건조시켜 건조된 목적 생성물, 2,6-디클로로-3-니트로벤즈알데히드 옥심 (1.22 kg, 92% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조 생성물 (이는 10-20%의 2,6-디클로로-3-니트로벤조니트릴을 함유함)을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

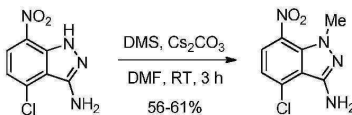
[0144] (단계-2b) 0-5°C에서 DCM (9.04 L, 8.0 V) 중 조 옥심 (상기 기재된 제조, 1.13 kg, 4.80 mol, 1.0 당량)의 교반 용액에 트리에틸아민 ("TEA", 1.02 kg, 10.09 mol, 2.1 당량)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 메탄술폰포닐 클로라이드 (0.60 kg, 5.29 mol, 1.1 당량)를 15°C에서 천천히 첨가하였다 (관찰: 첨가 동안 발열이 나타남). 반응물을 실온에서 30-45분 동안 교반하였다. 반응의 완결 후 (반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링함; 이동상: 헥산 중 20% 에틸 아세테이트), 반응물을 물 (6.78 L, 6.0 V)로 희석하고; 유기 층을 분리하고; 수성 층을 DCM (3.4 L, 3.0 V)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5.65 L, 5.0 V)로 세척하고; Na₂SO₄ 상에서 건조시키고; 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 고체를 헥산 (4.50 L, 4.0 V)으로 실온에서 연화처리하였다. 습윤 물질을 뜨거운 공기 오븐에서 50-55°C에서 5-6시간 동안 건조시켜 건조된 생성물, 2,6-디클로로-3-니트로벤조니트릴 (0.95 kg, 91% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[0145] 단계 3: 4-클로로-7-니트로-1H-인다졸-3-아민의 제조



[0146] 에탄올 (7.5 L, 10.0 V) 중 2,6-디클로로-3-니트로벤조니트릴 (750.0 g, 3.45 mol, 1.0 당량)의 교반 용액에 15-20°C에서 히드라진 수화물 (519.0 g, 10.36 mol, 3.0 당량)을 반응물을 25°C 미만으로 유지하면서 천천히 첨가하였다 (관찰: 첨가는 약간 발열성이고, 첨가 시 고체 형성이 시작될 것임). 반응 혼합물 온도를 실온으로 천천히 상승시키고, 이어서 혼합물을 3시간 동안 교반하였다 (관찰: 이 동안 고체의 양이 증가할 것임). 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 혼합물을 물 (7.5 L, 10.0 V)로 희석하고, 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 고체를 여과에 의해 분리시킨 다음, 물 (2.25 L, 3.0 V)로 세척하였다. 습윤 고체를 아세톤 (1.875 L, 2.5 V) 및 헥산 (1.875 L, 2.5 V)의 1:1 비율 혼합물로 세척하였다. 벌크 잔류수를 60-90분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 제거하였다. 습윤 고체를 최종적으로 50°C에서 7-8시간 동안 (수분 함량이 1.5% 미만에 도달할 때까지) 열풍 오븐에서 건조시켜 건조된 생성물, 4-클로로-7-니트로-1H-인다졸-3-아민 (549.0 g, 75% 수율)을 벽돌 적색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.36 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.73 (bs, 2H).

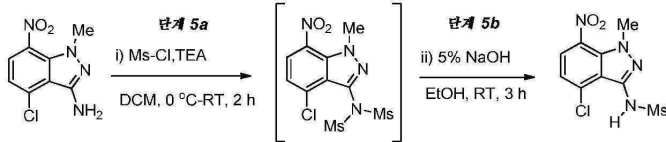
[0148] 단계 4: 4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-아민의 제조



[0150] DMF (5.0 L, 10.0 V) 중 4-클로로-7-니트로-1H-인다졸-3-아민 (500 g, 0.42 mol, 1.0 당량)의 교반 용액에 5-10°C에서 탄산세슘 (Cs₂CO₃) (1.91 kg, 5.88 mol, 2.5 당량)을 반응물을 10°C 미만으로 유지하면서 천천히 첨가하였다. 5-10분 동안 교반한 후, 디메틸 술페이트 (326.3 g, 2.59 mol, 1.1 당량)를 반응물을 10°C 미만으로 유지하면서 첨가하였다 (주: 보다 유리한 위치-선택성을 수득하기 위해 느린 첨가가 바람직함). 이어서 반응 온도를 천천히 실온으로 상승시키고, 추가 2시간 동안 동일한 온도에서 교반을 지속하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응물을 빙냉수 (15.0 L, 30.0 V)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 생성된 혼합물을 실

온에서 6-8시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시킨 다음, 물 (1.5 L, 3.0 V)로 세척하였다. 습윤 고체를 IPA (1.5 L, 3.0 V)에 이어서 헥산 (1.0 L, 2.0 V)으로 세척하였다. 60-90분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 벌크 잔류수를 제거하였다. 습윤 고체를 50℃에서 7-8시간 동안 열풍 오븐에서 건조시켰다 (수분 함량이 1.0% 미만일 때 까지). 단리된 물질, 4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-아민 (319.0 g, 60% 수율)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.63 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H).

[0151] 단계 5: N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)메탄술폰아미드의 제조



[0152]

[0153]

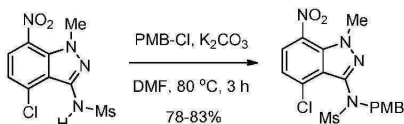
(단계 5a) DCM (6.25 L, 10.0 V) 중 4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-아민 (625.0 g, 2.76 mol, 1.0 당량)의 용액에 0-5℃에서 트리에틸아민 (TEA) (837.0 g, 8.27 mol, 3.0 당량)을 첨가하고; 이어서 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (20.60 g, 0.165 mol, 0.06 당량)을 첨가하였다. 반응물을 5-10분 동안 교반한 다음, 메탄술폰닐 클로라이드 (MsCl) (790.0 g, 6.89 mol, 2.5 당량)를 반응물을 10℃ 미만으로 유지하면서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 1.5-2.0시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 혼합물을 물 (6.25 L, 10.0 V)로 희석한 다음, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (6.25 L, 10.0 V)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1.25 L, 2.0 V)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 고체를 헥산 (1.25 L, 2.0 V)으로 실온에서 연화처리하여 중간체, N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)메탄술폰아미드를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0154]

(ii) 실온에서 에탄올 (10.5 L, 20.0 V) 중 N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)메탄술폰아미드 (상기 제조됨)의 교반 용액에 수성 5% NaOH 용액 (4.38 L, 7.0 V)을 천천히 첨가하였다 [주: 적갈때기를 통한 느린 첨가가 바람직함]. 반응물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함) [TLC 분석을 위한 샘플 제조: ~1.0 ml의 샘플을 수성 2.0 N HCl을 사용하여 pH: 2-3에 도달할 때까지 산성화시키고, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 TLC에 의해 분석함], 반응물을 0-5℃로 냉각시키고, 반응 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 pH를 수성 2.0 N HCl (3.13 L, 5.0 V)의 첨가에 의해 2-3으로 조정하였다 [주: HCl의 첨가 시 침전이 발생하였고, 교반하면서 증가함]. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 1.5-2.0시간 동안 교반하였다. 수득된 고체를 여과에 의해 단리시킨 다음, 물 (1.25 L, 2.0 V)로 세척하고, 이어서 헥산 (1.25 L, 2.0 V)으로 세척하였다. 벌크 잔류 물을 60-90분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 제거하였다. 습윤 물질을 고온 공기 오븐에서 50℃에서 6-7시간 동안 건조시켜 (수분 함량이 1.0% 미만일 때 까지) 건조된 생성물, N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)메탄술폰아미드 (640.0 g, 76%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.17 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

[0155]

단계 6: N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드의 제조



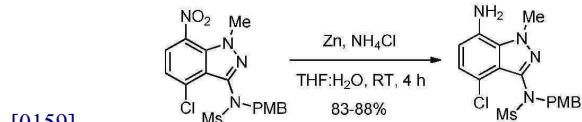
[0156]

[0157]

DMF (6.35 L, 10.0 V) 중 N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)메탄술폰아미드 (635.0 g, 2.08 mol, 1.0 당량) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (359.0 g, 2.30 mol, 1.1 당량)의 혼합물에 실온에서 탄산칼륨 (374.7 g, 2.70 mol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80-90℃로 가열하고, 그 온도에서 3시간 동안 유지하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 혼합물을 빙냉수 (19.05 L, 30.0 V)에 부었다 [주: 생성물이 침전되면서 멍치는 것을 피하기 위해 격렬하게 교반하면서 천천히 채징시키는 것이 바람직함]. 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 물 (1.90 L, 3.0 V)로 세척하고; 이어서 고체를 헥산 (1.27 L, 2.0 V)으로 세척하였다. 60-90분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 벌크 잔류수를 제거하였다. 단리된 고체를 에

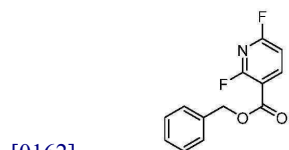
틸 아세테이트 (12.7 L, 20.0 V) 중에 용해시키고, 목탄 (63.5 g)을 첨가하였다. 혼합물을 60-70℃로 가열한 다음, 상기 온도에서 30-45분 동안 교반하였다. 혼합물을 여전히 뜨거운 (40-50℃) 상태에서 셀라이트의 패드를 통해 여과한 다음, 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트 (3.17 L, 5.0 V)로 추출하였다. 합한 여과물을 감압 하에 50℃ 미만에서 농축 건조시켰다. 에틸 아세테이트 (0.635 L, 1.0 V)를 고체에 실온에서 첨가하였다. 생성된 고체 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시킨 다음, 헥산 (1.27 L, 2.0 V)으로 세척하였다. 45-60분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 잔류 물을 제거하여 생성물 N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질) 메탄 술폰아미드 (705.0 g, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 4.95-4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

[0158] 단계 7: N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드의 제조



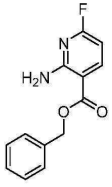
[0160] THF (3.50 L, 10.0 V) 및 물 (7.0 L, 20.0 V)의 혼합물 중 아연 분말 (540.0 g, 8.23 mol, 10.0 당량)의 교반 현탁액에 실온에서 염화암모늄 (NH₄Cl) (449.0 g, 8.23 mol, 10.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물에 THF (7.0 L, 20.0 V) 중 N-(4-클로로-1-메틸-7-니트로-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드 (350 g, 0.823 mol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3-4시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (공정중 TLC/HPLC에 의해 모니터링함), 혼합물을 에틸 아세테이트 (3.5 L, 10.0 V) 및 물 (1.12 L, 2.5 V)로 희석하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (1.75 L, 5.0 V)로 세척하면서 셀라이트 층의 패드를 통해 여과하였다. 2상 여과물을 수집하고, 상을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3.50 L, 10.0 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3.50 L, 10 V)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 조 생성물에 MTBE (3.25 L, 10 V)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시켰다. 벌크 잔류수를 30-45분 동안 진공 여과를 유지함으로써 고체로부터 제거하였다. 습윤 생성물을 고온 공기 오븐 (50℃)에서 2시간 동안 건조시켜 표제 생성물, N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드 (276.0 g, 85% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.26 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.42 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 4.99-4.70 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 2.98 (s, 3H).

[0161] 벤질 2,6-디플루오로니코티네이트의 제조



[0163] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 2,6-디플루오로니코티산 (10.4 g, 65.4 mmol), K₂CO₃(13.55 g, 98 mmol) 및 벤질 브로마이드 (10.11 mL, 85 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 유성 잔류물을 실리카 겔 (직렬로 2 x 120 g 레디셉 골드 칼럼) 상에서 10 CV에 걸쳐 헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트로 용리시킨 다음, 10 CV 동안 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 진공 하에 농축시켜 벤질 2,6-디플루오로니코티네이트 (13.83 g, 55.5 mmol, 85% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.49 - 8.56 (m, 1 H) 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 6.89 - 6.93 (m, 1 H) 5.39 - 5.40 (m, 2 H).

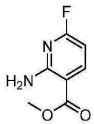
[0164] 벤질 2-아미노-6-플루오로니코티네이트의 제조



[0165]

[0166] N,N-디메틸포름아미드 (139 ml) 중 벤질 2,6-디플루오로니코티네이트 (13.82 g, 55.5 mmol) 및 30% 수성 암모니아 (36.4 ml, 555 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였으며, 이때 투명한 용액이 탁해졌다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (직렬로 2 x 120 g 레디셉 골드 칼럼) 상에서 15 CV에 걸쳐 hexan 중 0-20% 아세톤으로 용리시킨 다음, 10 CV 동안 hexan 중 20% 아세톤으로 용리시키면서 정제하였다. 2종의 위치이성질체는 이 기술에 의해 분리된다. 목적 이성질체 (주요 성분, 용리되는 제1 피크)를 수집한 다음, 감압 하에 농축시켜 벤질 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (3.58 g, 14.54 mmol, 26.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 - 8.31 (m, 1 H) 7.31 - 7.44 (m, 5 H) 6.12 - 6.24 (m, 1 H) 5.26 - 5.36 (m, 2 H). LC/MS: m/z = 246.95 [M+1]⁺.

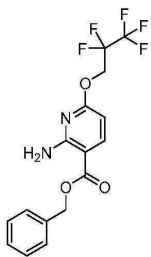
[0167] 메틸 2-아미노-6-플루오로니코티네이트의 제조



[0168]

[0169] N,N-디메틸포름아미드 (25.6 ml) 중 2-아미노-6-플루오로니코틴산 (2 g, 12.81 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2.30 g, 16.65 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (1.041 mL, 16.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 킨칭하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 잔류 용매가 제거될 때까지 단리된 고체를 활성 진공 여과 하에 유지하여 메틸 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (2 g, 11.75 mmol, 92% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=8.49, 2.53 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H). LC/MS: m/z = 170.95 [M+1]⁺.

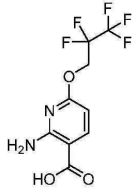
[0170] 벤질 2-아미노-6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)니코티네이트의 제조



[0171]

[0172] 질소의 분위기 하에 0°C 빙조에서 냉각시킨 N,N-디메틸포름아미드 (12.50 mL) 중 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판-1-올 (0.731 g, 4.87 mmol)의 용액에 NaH (오일 중 60 중량%, 0.244 g, 6.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25분 동안 교반하였다. 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 벤질 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (1 g, 4.06 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 킨칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 벤질 2-아미노-6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)니코티네이트 (1.82 g)를 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.07 - 8.15 (m, 1 H) 7.32 - 7.47 (m, 5 H) 6.13 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 4.71 - 4.84 (m, 2 H). LC/MS: m/z = 377.95 [M+1]⁺.

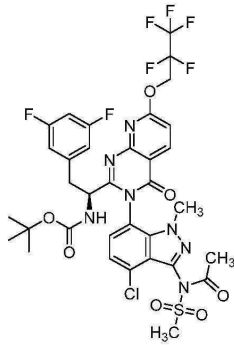
[0173] 2-아미노-6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)니코틴산의 제조



[0174]

[0175] 메탄올 (81 mL) 중 벤질 2-아미노-6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)니코티네이트 (1.52 g, 4.04 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (0.430 g, 0.404 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 수소의 분위기 (대기압) 하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 2-아미노-6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)니코틴산 (0.93 g, 3.25 mmol, 80% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.45 - 12.75 (m, 1 H) 8.01 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.16 - 7.66 (m, 2 H) 6.11 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 5.08 (td, J=14.01, 0.89 Hz, 2 H). LC/MS: m/z = 287.95 [M+1]⁺.

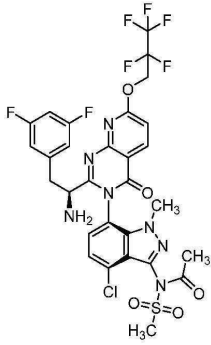
[0176] tert-부틸 (S)-((1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트의 제조



[0177]

[0178] -25℃에서 아세트니트릴 (19.02 ml) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (1.046 g, 3.47 mmol) 및 2-아미노-6-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)니코틴산 (0.994 g, 3.47 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (2.043 mL, 25.3 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포피난 2,4,6-트리옥시드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 4.70 mL, 15.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T3P 첨가 후 투명한 용액이 됨)을 -25℃ 내지 12℃에서 5시간에 걸쳐 교반하였다. 혼합물에 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (1 g, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 가온하면서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 1N NaOH, 물, 0.5 M 시트르산, 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트로 12 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 60% 에틸 아세테이트로 5 CV 동안 용리시키면서 처리하였다. 목적 분획을 함유하는 분획을 폴링한 다음, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-((1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (1.2 g, 1.411 mmol, 45% 수율)를 황색 고체, 부분입체이성질체의 혼합물 (회전장애이성질체)로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 849.95 [M+1]⁺.

[0179] (S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드의 제조



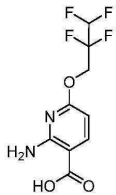
[0180]

[0181]

디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 (1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.35 g, 0.416 mmol)의 용액에 TFA (0.64 mL, 8.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 연황색 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 1 N NaOH (100 mL)로 3회 세척하고; Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음; 감압 하에 농축시켜 유성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (80 g 레디셍 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 35-100% 용매 A로 4 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 100% 용매 A; 용매 A = 에틸 아세테이트:헥산:MeOH (9:9:2)로 9 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 이 정제는 2종의 부분입체이성질체 (회전장애이성질체)를 분리하였다. 용리된 제1 부분입체이성질체 (목적)에 상응하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.1 g, 0.133 mmol, 32.0% 수율)를 수득하였다. LC/MS: m/z = 750.1 [M+1]⁺.

[0182]

2-아미노-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)니코틴산의 제조



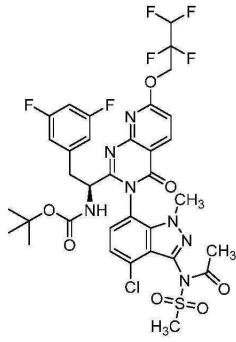
[0183]

[0184]

N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)(32.2 mL) 중 2-아미노-6-플루오로니코틴산 (0.50 g, 3.22 mmol) 및 2,2,3,3-테트라플루오로프로판-1-올 (1.27 g, 9.65 mmol)의 용액에 포타슘 tert-부톡시드 (1.80 g, 16.08 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 0.5 M 시트르산의 첨가에 의해 퀵칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (80 g 레디셍 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 10-80% 에틸 아세테이트로 8 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 4CV 동안 용리시키면서 처리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 2-아미노-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)니코틴산 (0.32 g, 1.193 mmol, 37.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.12 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.16 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 5.86 - 6.10 (m, 1 H) 4.70 (tt, J=12.67, 1.49 Hz, 2 H). LC/MS: m/z = 268.85 [M+1]⁺.

[0185]

tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트의 제조



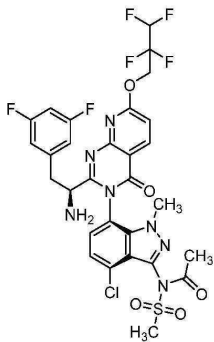
[0186]

[0187]

-25℃에서 아세트니트릴 (13.50 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (0.743 g, 2.466 mmol) 및 2-아미노-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)니코틴산 (0.661 g, 2.466 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (1.450 ml, 17.93 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 6.67 ml, 11.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T3P 첨가 후 투명한 용액이 됨)을 -25℃ 내지 12℃에서 5시간에 걸쳐 교반하였다. 혼합물에 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드 (0.71 g, 2.241 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 1N NaOH, 물, 0.5 M 시트르산 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트로 15 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 60% EtOAc로 5 CV 동안 용리시키면서 처리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술포닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.35 g, 0.421 mmol, 19%)를 황색 고체, 부분입체이성질체의 혼합물 (회전장애이성질체)로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 831.95 [M+1]⁺.

[0188]

(S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드의 제조

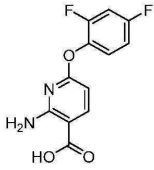


[0189]

[0190]

디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 (1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술포닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.48 g, 0.577 mmol)의 용액에 TFA (0.889 mL, 11.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 연황색 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 1 N NaOH로 3회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 유성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 20-90% 용매 A의 구배로 5 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 90% 용매 A; 용매 A = 에틸 아세테이트:헥산:MeOH (9:9:2)로 9 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 2종의 부분입체이성질체 (회전장애이성질체)를 이 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 제1-용리 부분입체이성질체에 상응하는 분획을 풀링한 다음, 진공 하에 농축시켜 N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드 (0.186 g, 0.254 mmol, 44.0% 수율)를 수득하였다. LC/MS: m/z = 731.95 [M+1]⁺.

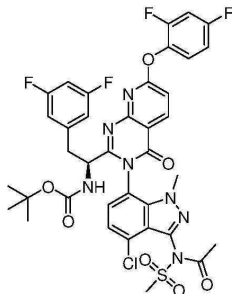
[0191] 2-아미노-6-(2,4-디플루오로페녹시)니코틴산의 제조



[0192]

[0193] 실온에서 DMF (15 mL) 중 2,4-디플루오로페놀 (0.765 g, 5.88 mmol) 및 메틸 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (0.5 g, 2.94 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.02 g, 7.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 단리된 고체를 잔류 용매가 제거될 때까지 활성 진공 여과 하에 유지하여 메틸 2-아미노-6-(2,4-디플루오로페녹시)니코티네이트를 베이지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.12 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=5.36 Hz, 1 H) 6.83 - 6.96 (m, 2 H) 6.22 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H). 고체를 메탄올 (14.7 mL) 및 물 (7.35 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액에 NaOH (1.2 g, 29.4 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 잔류 수용액을 수성 0.5 M 시트르산의 첨가에 의해 산성 (pH < 7)으로 만들었다. 생성된 현탁액을 여과하고, 단리된 고체를 잔류 용매가 제거될 때까지 활성 진공 여과 하에 유지하였다. 고체를 진공 오븐 내 50°C에서 18시간 동안 추가로 건조시켜 2-아미노-6-(2,4-디플루오로페녹시)니코틴산 (0.747 g, 2.81 mmol, 95% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.52 - 12.84 (m, 1 H) 8.08 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 2 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 6.24 (d, J=8.64 Hz, 1 H). LC/MS: m/z = 264.95 [M+1]⁺.

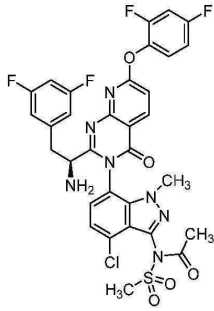
[0194] tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트의 제조



[0195]

[0196] -25°C에서 아세트ونی트릴 (16.93 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (0.931 g, 3.09 mmol) 및 2-아미노-6-(2-플루오로페녹시)니코틴산 (0.697 g, 2.81 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (1.82 mL, 22.48 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리아자트리포스포피난 2,4,6-트리아옥사이드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 8.4 mL, 14.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T3P 첨가 후 투명한 용액이 되었음)을 교반하면서, 이를 -25°C에서 12°C로 3시간에 걸쳐 가온하였다. 혼합물에 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.89 g, 2.81 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온하면서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 생성된 혼합물을 1N NaOH, 물, 0.5 M 시트르산, 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g 레디셀 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 5-80% 에틸 아세테이트로 12 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 5 CV 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.76 g, 0.915 mmol, 32.6% 수율)를 황색 고체, 부분입체이성질체의 혼합물 (회전장애이성질체)로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 830.1 [M+1]⁺.

[0197] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드의 제조



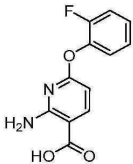
[0198]

[0199]

디클로로메탄 (3.0 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.76 g, 0.915 mmol)의 용액에 TFA (1.4 mL, 18.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 연황색 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 1 N NaOH로 3회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.58 g, 0.794 mmol, 87% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물, 회전장애이성질체의 혼합물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS: m/z = 729.95 [M+1]⁺.

[0200]

2-아미노-6-(2-플루오로페녹시)니코틴산의 제조



[0201]

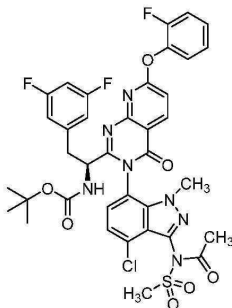
[0202]

실온에서 DMF (15 mL) 중 2-플루오로페놀 (0.659 g, 5.88 mmol) 및 메틸 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (0.5 g, 2.94 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (1.015 g, 7.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 단리된 고체를 잔류 용매가 제거될 때까지 활성 진공 하에 유지하여 메틸 2-아미노-6-(2-플루오로페녹시)니코티네이트를 베이지색 고체로서 수득하였다. 고체를 메탄올 (14.69 ml)/물 (7.35 ml) 중에 용해시켰다. 용액에 NaOH (1.2 g, 29.4 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성된 수용액을 수성 0.5 M 시트르산의 첨가에 의해 산성 (pH < 7)으로 만들었다. 생성된 현탁액을 여과하고, 단리된 고체를 잔류 용매가 제거될 때까지 활성 진공 여과 하에 유지하였다. 이어서 고체를 진공 오븐 내 50°C에서 18시간 동안 건조시켜 2-아미노-6-(2-플루오로페녹시)니코틴산 (0.694 g, 2.80 mmol, 95% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.31 - 13.07 (m, 1 H) 8.09 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.24 - 7.44 (m, 5 H) 6.23 (d, J=8.35 Hz, 1 H). LC/MS: m/z = 248.95 [M+1]⁺.

[0203]

tert-부틸

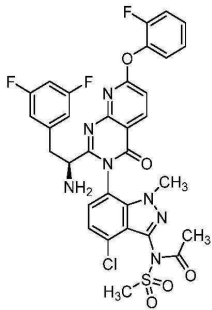
(S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트의 제조



[0204]

[0205] -25℃에서 아세트니트릴 (16.93 ml) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (0.931 g, 3.09 mmol) 및 2-아미노-6-(2,4-디플루오로페녹시)니코틴산 (0.748 g, 2.81 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (1.82 mL, 22.48 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 8.36 mL, 14.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T3P 첨가 후 투명한 용액이 됨)을 온도가 3시간에 걸쳐 -25℃에서 12℃로 상승함에 따라 교반하였다. 혼합물에 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드 (0.89 g, 2.81 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온하면서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 수성 1N NaOH, 물, 수성 0.5 M 시트르산, 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 5-80% EtOAc로 12 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 80% EtOAc로 5 CV 동안 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술포닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.645 g, 0.794 mmol, 28.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 811.1 [M]⁺.

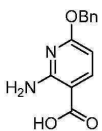
[0206] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드



[0207]

[0208] 디클로로메탄 (2.6 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술포닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.64 g, 0.788 mmol)의 용액에 TFA (1.2 mL, 15.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 연황색 용액을 감압 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 용액을 1 N NaOH로 3회 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 유성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 10-80% 용매 A의 구배로 7 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 80% 용매 A; 용매 A = 9:9:2의 에틸 아세테이트:헥산:MeOH로 11 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 목적 생성물 질량을 함유하는 모든 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드 (0.45 g, 0.632 mmol, 80% 수율)를 수득하였다. 생성물은 부분입체이성질체의 혼합물 (회전장애이성질체)이었고, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS: m/z = 711.1 [M]⁺.

[0209] 2-아미노-6-(벤질옥시)니코틴산의 제조

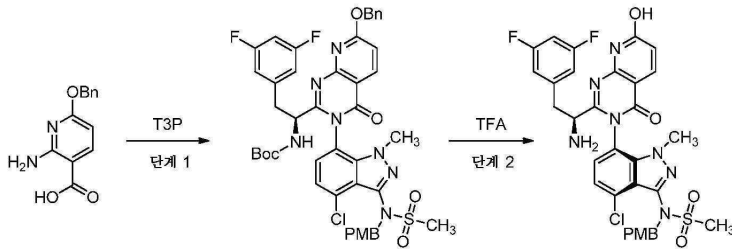


[0210]

[0211] 벤질 알콜 (97 mL) 중 2-아미노-6-클로로니코틴산 (5 g, 29 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 (9.75 g, 87 mmol)의 용액을 120℃로 3시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 매우 암색의 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 에테르 (x3)로 세척하였다. 이어서 수성 층을 0.5 M 시트르산으로 산성화시켰다. 황갈색 침전물을 여과하여 생성물 (4.4 g, 62%)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (br s, 1H), 7.94 (d, J=8.55 Hz, 1H), 7.06-7.52 (m, 5H), 6.04 (d, J=8.24 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H). LC/MS: m/z = 245.15 [M+1]⁺.

[0212] N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-7-히드록시-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-3-일}-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]메탄술폰아미드의 제조

[0213] 반응식:



[0214]

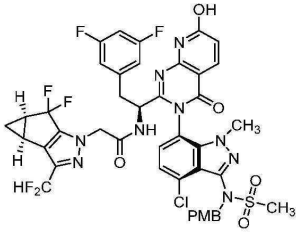
[0215] 단계 1:

[0216] -25℃에서 아세트니트릴 (92 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (5.49 g, 18.23 mmol) 및 2-아미노-6-(벤질옥시)니코틴산 (4.45 g, 18.23 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (9.83 mL, 122 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 ("T3P", 45.2 ml, 76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T3P 첨가 후에 투명한 용액이 됨)을 -25℃ 내지 10℃에서 4.5시간에 걸쳐 교반한 다음, N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드 (6 g, 15.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하면서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N NaOH에 이어서 물에 이어서 0.5 M 시트르산에 이어서 물로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 (330 g 레디셍 골드 칼럼) 상에서 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트를 사용하여 15 CV에 걸쳐 정제한 다음, 60% EtOAc에서 10 CV 동안 유지하였다. 목적 분획을 풀링하고, 농축시켜 연황색 고체 (8.1 g, 9.14 mmol, 60.1% 수율), tert-부틸 N-[(1S)-1-[(3P,3P)-7-(벤질옥시)-3-(4-클로로-3-[N-[(4-메톡시페닐)메틸]메탄술폰아미도]-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]카르바메이트 (주요) 및 tert-부틸 N-[(1S)-1-[(3M,3M)-7-(벤질옥시)-3-(4-클로로-3-[N-[(4-메톡시페닐)메틸]메탄술폰아미도]-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]카르바메이트 (부차)의 혼합물을 수득하였다. LC/MS: m/z = 886.25 [M+1]⁺.

[0217] 단계 2:

[0218] TFA (21.1 mL, 274 mmol)를 디클로로메탄 (45.7 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-(7-(벤질옥시)-3-(4-클로로-3-[N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미도]-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]카르바메이트 (단계 1로부터의 생성물, 8.1 g, 9.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 연황색 용액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹인 다음, 1 N NaOH로 3회 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 유성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 (330 g 레디셍 골드 칼럼) 상에서 용매 A:용매 B 65:35→0:100 (2 CV)에 이어서 0:100 (9 CV); 용매 A = 헥산; 용매 B = 9:9:2 헥산:에틸 아세테이트:MeOH의 구배 방법에 의해 정제하였다. 제1 용리 이성질체 (주요)를 수집하고, 진공 하에 농축시켜 N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-7-히드록시-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-3-일}-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]메탄술폰아미드 (4.1 g, 5.89 mmol, 64.5% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.98 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H) 6.97 - 7.06 (m, 1 H) 6.70 - 6.89 (m, 4 H) 6.40 - 6.48 (m, 1 H) 4.70 - 4.88 (m, 2 H) 3.41 - 3.81 (m, 7 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 3.08 - 3.12 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 1.69 - 2.00 (m, 2 H). LC/MS: m/z = 696.20 [M+1]⁺.

[0219] N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-3-[N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미도]-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헥타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조



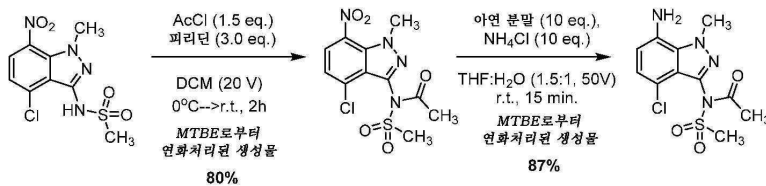
[0220]

[0221]

DMF (13 ml) 중 N-[(6P)-7-{2-[(1S)-1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-7-히드록시-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-3-일}-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일]-N-[(4-메톡시페닐)메틸]메탄술폰아미드 (0.926 g, 1.330 mmol)의 교반 용액에 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.351 g, 1.330 mmol), 2-(3H-[1,2,3]트리아자롤[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트 (V) ("HATU", 0.531 g, 1.397 mmol), 및 DIPEA (0.581 ml, 3.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-3-(N-(4-메톡시벤질)메틸술폰아미도)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (1.1 g, 88%)를 회백색 발포성 고체로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 942.25 [M+1]⁺.

[0222]

N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드를 하기 반응식에 따라 제조하였다:



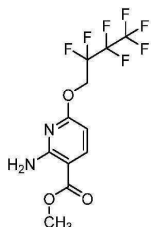
[0223]

[0224]

N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-3-(N-(4-메톡시벤질)메틸술폰아미도)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 제조하는데 사용된 절차에 따르지만 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(4-메톡시벤질)메탄술폰아미드를 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드로 대체하여 제조하였다.

[0225]

메틸 2-아미노-6-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)니코티네이트의 제조



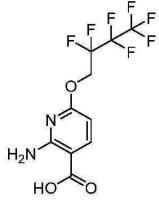
[0226]

[0227]

N,N-디메틸포름아미드 (38.2 mL) 중 2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부탄-1-올 (3.82 g, 19.10 mmol)의 냉각된 (빙수조) 용액에 NaH (오일 중 60% 분산액, 1.222 g, 30.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 25분 동안 교반하였다. 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 메틸 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (1.3 g, 7.64 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 이어서 반응 혼합물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 용액을 물에

이어서 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120g 레디셴 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 15 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-아미노-6-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)니코티네이트 (0.845 g, 2.413 mmol, 31.6% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.06 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.15 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 4.72 - 4.98 (m, 2 H) 3.75 - 3.95 (m, 3 H). LC/MS: m/z = 350.85 [M+1]⁺.

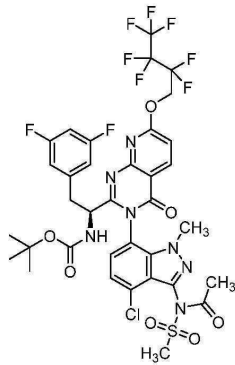
[0228] 2-아미노-6-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)니코틴산의 제조



[0229]

[0230] 실온에서 메탄올 (10 mL) 중 메틸 2-아미노-6-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)니코티네이트 (0.845g, 2.413 mmol)의 용액에 NaOH의 수용액 (10 N, 3.62 mL, 36.2 mmol)을 첨가하였으며, 이때 발열이 나타났다. 탁한 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 중에 용해시키고, 에테르로 세척한 다음, 수성 0.5 M 시트르산을 첨가하여 pH < 7로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 잔류 용매가 제거될 때까지 활성 진공 여과 하에 유지하였다. 이어서 고체를 진공 오븐 내 45°C에서 18시간 동안 건조시켜 2-아미노-6-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)니코틴산 (0.777 g, 2.311 mmol, 96% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.15 - 13.24 (m, 1 H) 8.02 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.02 - 7.73 (m, 2 H) 6.11 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 5.11 (t, J=14.31 Hz, 2 H). LC/MS: m/z = 336.9 [M+1]⁺.

[0231] tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트의 제조

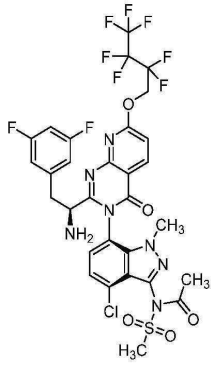


[0232]

[0233] -25°C에서 아세트니트릴 (12.55 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (0.691 g, 2.292 mmol) 및 2-아미노-6-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)니코틴산 (0.770 g, 2.292 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (1.348 mL, 16.67 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량% 용액, 3.10 mL, 10.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T3P 첨가 후 투명한 용액이 되었음)을 5시간에 걸쳐 교반하면서 -25°C에서 12°C로 가온하였다. 혼합물에 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.66 g, 2.084 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 다음, pH를 수성 1 N NaOH의 첨가에 의해 pH 10으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 물, 0.5N 시트르산, 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (220g 레디셴 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트로 15 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 헥산 중 60% 에틸 아세테이트로 5 CV 동안 용리시키면서 처리하였다. 목적 생성물을 함유

하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.44 g, 0.489 mmol, 23.46% 수율)를 담분홍색 고체로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 899.95 [M+1]+.

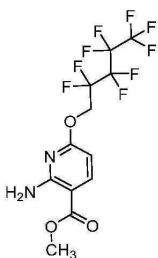
[0234] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드의 제조



[0235]

[0236] 디클로로메탄 (4.89 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.44 g, 0.489 mmol)의 용액에 TFA (0.753 mL, 9.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 용액을 1 N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (80g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 30-100% 용매 A의 구배로 3 CV에 걸쳐 용리시킨 다음, 100% 용매 A로 9 CV 동안; 용매 A = 에틸 아세테이트:헥산:MeOH (9:9:2)로 용리시키면서 처리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.244 g, 0.305 mmol, 62.4% 수율)를 수득하였다. LC/MS: m/z = 799.95 [M+1]+. 생성물, 부분입체이성질체의 혼합물 (회전장애이성질체)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

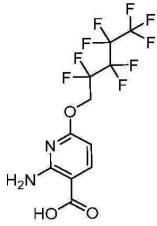
[0237] 메틸 2-아미노-6-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)니코티네이트의 제조



[0238]

[0239] N,N-디메틸포름아미드 (70.5 mL) 중 2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜탄-1-올 (1.940 g, 7.76 mmol)의 빙냉 용액에 NaH (오일 중 60% 분산액, 0.564 g, 14.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소의 분위기 하에 25분 동안 교반하였다. 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 메틸 2-아미노-6-플루오로니코티네이트 (1.2 g, 7.05 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 물에 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트로 15 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-아미노-6-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)니코티네이트 (1.35 g, 3.37 mmol, 47.8% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.06 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.15 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 4.75 - 4.95 (m, 2 H) 3.78 - 3.91 (m, 3 H). LC/MS: m/z = 400.95 [M+1]+.

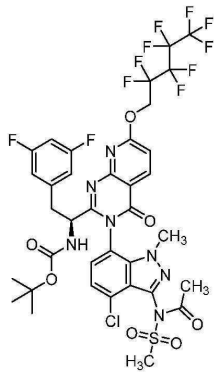
[0240] 2-아미노-6-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)니코틴산의 제조



[0241]

[0242] 실온에서 메탄올 (11.24 mL)/물 (5.62 mL) 중 메틸 2-아미노-6-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)니코티네이트 (1.35 g, 3.37 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1.349 g, 33.7 mmol)을 첨가하였으며, 이때 발열이 나타났다. 탁한 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 물 중에 용해시켰다. 수성 0.5 M 시트르산을 첨가하여 pH를 pH < 7로 조정하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 잔류 용매가 제거될 때까지 (18시간) 활성 진공 여과 하에 유지하여 2-아미노-6-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)니코틴산 (1.13 g, 2.93 mmol, 87% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.82 - 13.26 (m, 1 H) 8.02 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.17 - 7.68 (m, 2 H) 6.11 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 5.13 (t, J=14.45 Hz, 2 H). LC/MS: m/z = 386.95 [M+1]⁺.

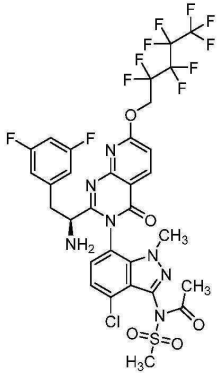
[0243] tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술포닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트의 제조



[0244]

[0245] -25°C에서 아세트니트릴 (9.13 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 (0.502 g, 1.667 mmol) 및 2-아미노-6-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)니코틴산 (0.644 g, 1.667 mmol)의 현탁액 (황색 용액)에 피리딘 (0.981 mL, 12.12 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 4.69 mL, 7.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 (T₃P 첨가 후 투명한 용액이 되었음)을 5시간에 걸쳐 교반하면서 -25°C에서 12°C로 가온하였다. 혼합물에 N-(7-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드 (0.48 g, 1.515 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 다음, pH를 수성 1N NaOH의 첨가에 의해 pH 10으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 용액을 물, 0.5 N 시트르산, 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 0-65% 에틸 아세테이트로 15 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술포닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.14 g, 0.147 mmol, 9.72% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS: m/z = 949.95 [M+1]⁺.

[0246] (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술포닐)아세트아미드의 제조



[0247]

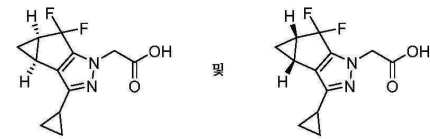
[0248]

디클로로메탄 (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-(1-(3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰닐)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)카르바메이트 (0.14 g, 0.147 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가 하였다. 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 용액을 수성 1 N NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.133 g, 0.156 mmol, 정량적 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 물질, 부분입체이성질체의 혼합물 (회전장애이성질체)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0249]

2-((3bS, 4aR)-3-시클로프로필-5,5-디플루오로-3b, 4, 4a, 5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 및 2-((3bR, 4aS)-3-시클로프로필-5,5-디플루오로-3b, 4, 4a, 5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산의 제조

[0250]

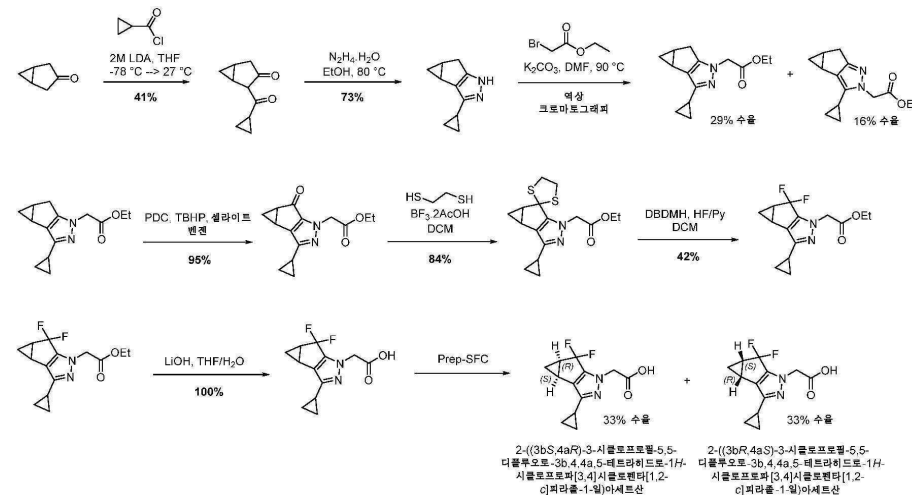


[0251]

표제 화합물을 2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b, 4, 4a, 5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 및 2-((3bR, 4aS)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b, 4, 4a, 5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산을 제조하는데 사용된 경로 및 절차에 따르지만 에틸디플루오로아세테이트를 시클로프로판카르보닐 클로라이드로 대체하여 제조하였다. 경로는 하기 반응식에 도시된다.

[0252]

합성 반응식:

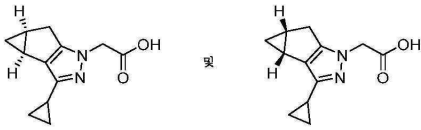


[0253]

[0254]

2-((3bS, 4aR)-3-시클로프로필-5,5-디플루오로-3b, 4, 4a, 5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아

세트산 및 2-((3bR,4aR)-3-시클로프로필-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산의 제조



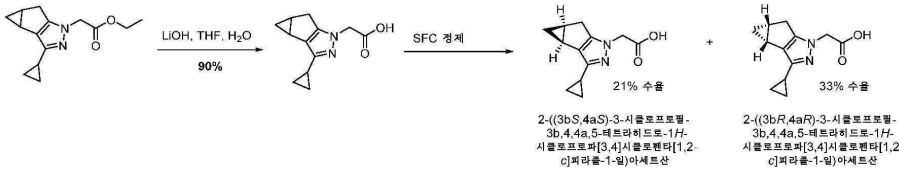
[0255]

[0256]

표제 화합물을 하기 반응식에 따라 제조하였다.

[0257]

합성 반응식:



[0258]

[0259]

일반적 합성 방법:

[0260]

일반적 절차 A:

[0261]

THF (1 mL) 중 N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(N-(메틸술폰일)아세트아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (0.05 g, 0.058 mmol), 제시된 알콜 (3 당량) 및 트리페닐포스핀 (3.2 당량)의 혼합물에 THF (0.1 mL) 중 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (3 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액에 메탄올 중 암모니아 (2M, 1 mL)를 첨가하였다. 혼합물 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 여과물을 HPLC 정제로 처리하여 상기 생성물을 수득하였다.

[0262]

일반적 절차 B:

[0263]

THF (0.8 mL) 중 N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-3-(N-(4-메톡시벤질)메틸술폰아미도)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (0.032-0.035 mmol, 1 당량), 제시된 알콜 (3 당량) 및 트리페닐포스핀 (3.2 당량)의 혼합물에 THF (0.2 mL) 중 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (3 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (0.5 mL):TFA (0.25 mL)에 녹이고, 용액에 트리플산 (3 당량)을 첨가하였다. 생성된 자주색 용액을 1시간 동안 교반하고; 진공 하에 농축시키고; 에틸 아세테이트 (1.5 mL)에 녹이고; 포화 수성 NaHCO₃ (1 mL)로 세척하였다. 유기 층을 단리시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF 중에 용해시키고; 여과한 다음; HPLC 정제하여 상기 생성물을 수득하였다.

[0264]

HPLC 정제:

[0265]

하기 나타낸 조건 중 하나를 사용하여 HPLC 정제를 수행한 후, 임의로 하기 나타낸 상이한 조건을 사용하여 제2 HPLC 정제를 수행하였다. 조 반응 혼합물에 대해 수득된 분석용 HPLC 데이터에 기초하여, 정제 조건을 초기 용매 A:용매 B 비, 구배 시간, 최종 용매 A:용매 B 비, 및 최종 용매 A:용매 B 농도에서의 유지 시간을 변형시킴으로써 각각의 목적 화합물에 대해 최적화하였다.

[0266]

HPLC 조건 A: 칼럼: 조르박스 이클립스 플러스(Zorbax Eclipse Plus) C18, 21.2 x 100 mm, 5 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% 포름산. 용매 B = 아세토니트릴. 유량 = 40 mL/분. 파장 = 215 및 254 nm. ESI+ 범위: 150 내지 1500 달톤.

[0267]

HPLC 조건 B: 칼럼: 선파이어 정제용 C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 μm 입자; 용매 A: 물:MeCN 95:5 w/ 0.1% TFA, 용매 B: MeCN:물 95:5 w/ 0.1% TFA. 유량 = 42 mL/분. 파장 = 220 및 254 nm.

[0268]

HPLC 조건 C: 칼럼: 워터스 엑스텔라 C18, 19 x 100 mm, 10 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% NH₄OH. 용매

B = 아세트니트릴. 유량 = 40 mL/분. 파장 = 215 및 254 nm. ESI + 범위: 150 내지 1500 달톤.

[0269] 일반적 LMCS 분석 방법:

[0270] LCMS 방법 A:

[0271] 칼럼: 액티비티 CSH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% 포름산. 용매 B = 100% 아세트니트릴 중 0.1% 포름산. 유량 = 0.8 mL/분. 출발 % B = 5. 최종 % B = 95. 구배 시간 = 1.7분, 이어서 95% B에서 0.2분 유지. 파장 = 215 및 254 nm. ESI+ 범위: 150 내지 1500 달톤. 시스템: 애질런트 1290 인피니티 II

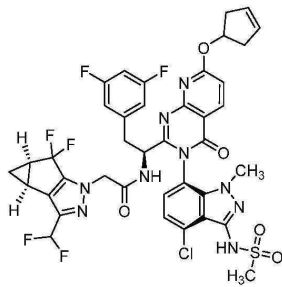
[0272] LCMS 방법 B:

[0273] 칼럼: 액티비티 BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% 포름산. 용매 B = 100% 아세트니트릴 중 0.1% 포름산. 유량 = 0.8 mL/분. 출발 % B = 5. 최종 % B = 95. 구배 시간 = 1.7분, 이어서 95% B에서 0.2분 유지. 파장 = 215 및 254 nm.

[0274] LCMS 방법 C:

[0275] 칼럼: 조르박스 이클립스 플러스 C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% 포름산. 용매 B = 100% 아세트니트릴 중 0.1% 포름산. 유량 = 1 mL/분. 출발 % B = 5. 최종 % B = 95. 구배 시간 = 2.1 분, 이어서 95% B에서 0.3분 유지. 파장 = 215 및 254 nm. ESI+ 범위: 150 내지 1500 달톤.

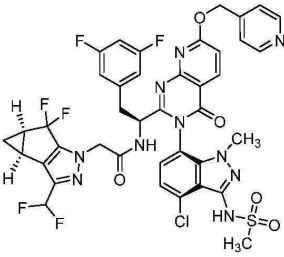
[0276] 실시예 1: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(시클로펜트-3-엔-1-일옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0277]

[0278] 표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 시클로펜트-3-엔-1-올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(시클로펜트-3-엔-1-일옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.49분; 관찰된 이온 = 888.1(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.43 - 8.52 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 1 H) 6.54 - 6.84 (m, 4 H) 5.89 - 5.96 (m, 1 H) 5.80 - 5.87 (m, 2 H) 4.88 - 4.89 (m, 1 H) 4.50 - 4.65 (m, 2 H) 3.59 - 3.64 (m, 3 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.23 - 3.26 (m, 3 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 2.57 - 2.66 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)

[0279] 실시예 2: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(피리딘-4-일메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



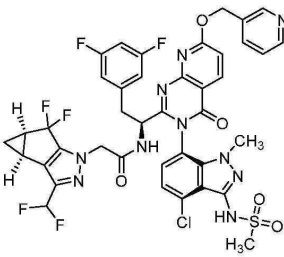
[0280]

[0281]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 피리딘-4-일메탄올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(피리딘-4-일메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.1분; 관찰된 이온 = 913.3(M⁺H).
¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.51 - 8.65 (m, 3 H) 7.53 - 7.62 (m, 2 H) 7.18 - 7.33 (m, 3 H) 6.54 - 6.86 (m, 4 H) 5.70 - 5.82 (m, 2 H) 4.84 - 4.87 (m, 1 H) 4.45 - 4.61 (m, 2 H) 3.60 - 3.64 (m, 3 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 3 H) 3.07 - 3.14 (m, 1 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.97 - 1.03 (m, 1 H)

[0282]

실시예 3: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



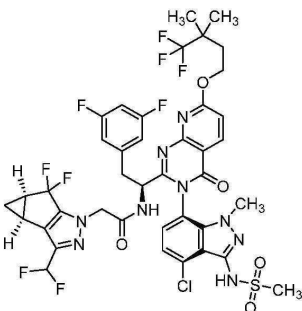
[0283]

[0284]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 피리딘-3-일메탄올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.18분; 관찰된 이온 = 913.3(M⁺H).

[0285]

실시예 4: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0286]

[0287]

표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여

제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.55분; 관찰된 이온 = 960.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.46 - 8.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 6.55 - 6.85 (m, 4 H) 4.84 - 4.86 (m, 1 H) 4.68 - 4.76 (m, 2 H) 4.51 - 4.64 (m, 2 H) 3.58 - 3.63 (m, 3 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.21 - 3.26 (m, 3 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 2.39 - 2.50 (m, 2 H) 2.11 - 2.19 (m, 2 H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.30 - 1.32 (m, 6 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

[0288] 실시예 5: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(3-메틸-3-페닐부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0290] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 3-메틸-3-페닐부탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(3-메틸-3-페닐부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.66분; 관찰된 이온 = 968.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.39 - 8.44 (m, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 6.53 - 6.82 (m, 4 H) 4.80 - 4.84 (m, 1 H) 4.51 - 4.63 (m, 2 H) 4.33 - 4.39 (m, 2 H) 3.56 - 3.61 (m, 3 H) 3.41 - 3.46 (m, 1 H) 3.21 - 3.23 (m, 3 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 2.38 - 2.47 (m, 2 H) 2.28 - 2.35 (m, 2 H) 1.46 - 1.51 (m, 6 H) 1.36 - 1.40 (m, 1 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)

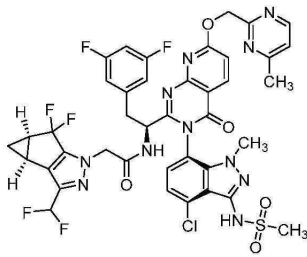
[0291] 실시예 6: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0293] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 (4,6-디메틸피리미딘-2-일)메탄올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-

((4,6-디메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.32 분; 관찰된 이온 = 942.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.50 - 8.59 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 6.51 - 6.82 (m, 4 H) 5.69 - 5.77 (m, 2 H) 4.82 - 4.86 (m, 2 H) 4.49 - 4.61 (m, 2 H) 3.57 - 3.64 (m, 3 H) 3.39 - 3.46 (m, 1 H) 3.21 - 3.25 (m, 3 H) 3.02 - 3.13 (m, 1 H) 2.33 - 2.54 (m, 8 H) 1.34 - 1.41 (m, 1 H) 0.97 - 1.04 (m, 1 H)

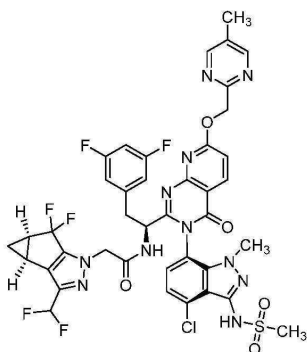
[0294] 실시예 7: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4-메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0295]

[0296] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 커플링 파트너로서 (4-메틸피리미딘-2-일)메탄올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4-메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.26분; 관찰된 이온 = 928.3(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.48 - 8.71 (m, 2 H) 7.05 - 7.38 (m, 4 H) 6.47 - 6.85 (m, 4 H) 5.71 - 5.84 (m, 2 H) 4.79 - 4.81 (m, 1 H) 4.57 - 4.63 (m, 3 H) 4.50 - 4.56 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 1 H) 3.21 - 3.25 (m, 3 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 2.55 - 2.60 (m, 3 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 1.33 - 1.41 (m, 1 H) 0.97 - 1.03 (m, 1 H)

[0297] 실시예 8: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((5-메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



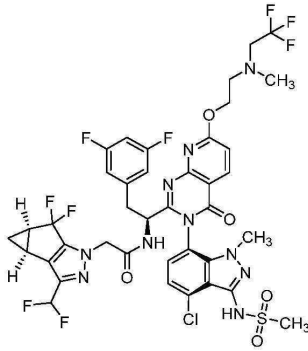
[0298]

[0299] 표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 커플링 파트너로서 (5-메틸피리미딘-2-일)메탄올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((5-메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.31분; 관찰된 이온 = 928.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.63 - 8.72 (m, 2 H) 8.53 - 8.57 (m, 1 H) 7.13 - 7.31 (m, 3 H) 6.56 - 6.81 (m, 4 H) 5.74 - 5.85 (m, 2 H) 4.82 - 4.86 (m, 1 H) 4.48 - 4.62 (m, 2

H) 3.54 - 3.61 (m, 3 H) 3.39 - 3.44 (m, 1 H) 3.21 - 3.23 (m, 3 H) 3.02 - 3.09 (m, 1 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 2.37 - 2.39 (m, 3 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.98 - 1.03 (m, 1 H)

[0300]

실시예 9: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(메틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



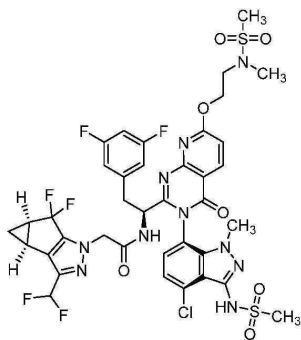
[0301]

[0302]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 2-(메틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에탄올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(메틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.46분; 관찰된 이온 = 961.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.75 - 8.81 (m, 1 H) 8.51 - 8.60 (m, 2 H) 8.03 - 8.11 (m, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 1 H) 7.12 - 7.34 (m, 3 H) 6.56 - 6.84 (m, 4 H) 5.69 - 5.77 (m, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 2 H) 3.60 - 3.63 (m, 3 H) 3.47 - 3.51 (m, 1 H) 3.23 - 3.25 (m, 3 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

[0303]

실시예 10: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



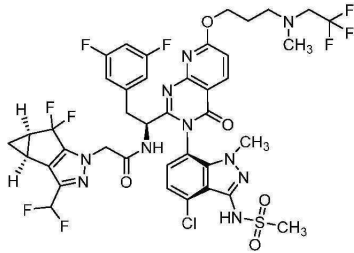
[0304]

[0305]

표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 커플링 파트너로서 N-(2-히드록시에틸)-N-메틸메탄술폰아미드를 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.29분; 관찰된 이온 = 957.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.47 - 8.55 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 1 H) 6.54 - 6.86 (m, 4 H) 4.85 - 4.86 (m, 1 H) 4.74 - 4.79 (m, 2 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 3.68 - 3.74 (m, 2 H) 3.58 - 3.65 (m, 3 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.25 - 3.26 (m, 3 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 3.03 - 3.06 (m, 3 H) 2.93 - 2.96 (m, 3 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 1.36 - 1.41 (m, 1 H) 0.99 - 1.05 (m, 1 H)

[0306]

실시예 11: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(3-(메틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)프로폭시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



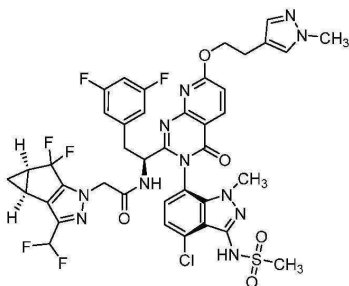
[0307]

[0308]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 3-(메틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)프로판-1-올을 이용하여 제조했다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(3-(메틸 (2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)프로폭시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.47분; 관찰된 이온 = 975.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.43 - 8.53 (m, 1 H) 7.02 - 7.35 (m, 3 H) 6.52 - 6.84 (m, 4 H) 4.84 (br d, J=8.64 Hz, 1 H) 4.50 - 4.67 (m, 4 H) 3.57 - 3.65 (m, 3 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 3.22 - 3.27 (m, 3 H) 3.08 - 3.19 (m, 3 H) 2.78 - 2.85 (m, 2 H) 2.49 - 2.51 (m, 3 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 2.04 - 2.11 (m, 2 H) 1.35 - 1.40 (m, 1 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

[0309]

실시예 12: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



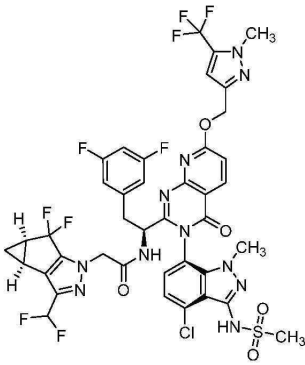
[0310]

[0311]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에탄-1-올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.39분; 관찰된 이온 = 930.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.46 - 8.53 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 1 H) 6.55 - 6.83 (m, 4 H) 4.83 - 4.86 (m, 1 H) 4.49 - 4.75 (m, 4 H) 3.86 - 3.91 (m, 3 H) 3.59 - 3.64 (m, 3 H) 3.43 - 3.50 (m, 1 H) 3.22 - 3.27 (m, 3 H) 3.05 - 3.19 (m, 3 H) 2.38 - 2.46 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)

[0312]

실시예 13: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



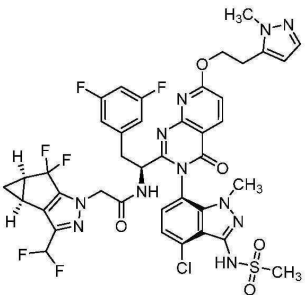
[0313]

[0314]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 (1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헵타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.41분; 관찰된 이온 = 984.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.45 - 8.61 (m, 1 H) 6.52 - 7.39 (m, 8 H) 5.54 - 5.67 (m, 2 H) 4.48 - 4.62 (m, 2 H) 3.98 - 4.08 (m, 3 H) 3.59 - 3.65 (m, 3 H) 3.45 - 3.51 (m, 1 H) 3.23 - 3.26 (m, 3 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

[0315]

실시예 14: N-((R)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헵타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



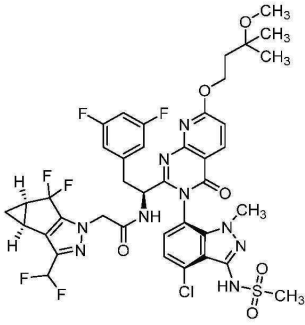
[0316]

[0317]

표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 커플링 파트너로서 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)에탄-1-올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((R)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헵타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS C를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.59분; 관찰된 이온 = 930.4(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.47 - 8.53 (m, 1 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 6.55 - 6.84 (m, 4 H) 6.23 - 6.26 (m, 1 H) 4.82 - 4.87 (m, 3 H) 4.50 - 4.63 (m, 2 H) 3.93 - 3.97 (m, 3 H) 3.60 - 3.64 (m, 3 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 3.23 - 3.26 (m, 3 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 1.33 - 1.40 (m, 1 H) 1.24 - 1.32 (m, 2 H) 0.98 - 1.03 (m, 1 H)

[0318]

실시예 15: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(3-메톡시-3-메틸부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헵타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



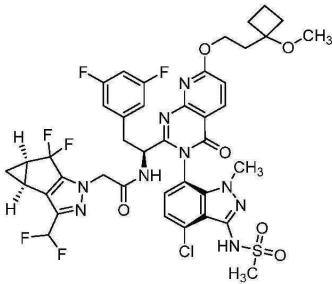
[0319]

[0320]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 3-메톡시-3-메틸부탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(3-메톡시-3-메틸부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.5분; 관찰된 이온 = 922.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.42 - 8.49 (m, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 6.54 - 6.81 (m, 4 H) 4.49 - 4.68 (m, 4 H) 3.55 - 3.63 (m, 3 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.27 - 3.28 (m, 3 H) 3.26 - 3.27 (m, 2 H) 3.22 - 3.23 (m, 3 H) 3.07 - 3.13 (m, 1 H) 2.38 - 2.45 (m, 2 H) 2.08 - 2.13 (m, 2 H) 1.32 - 1.38 (m, 1 H) 1.28 - 1.31 (m, 6 H) 0.97 - 1.02 (m, 1 H)

[0321]

실시예 16: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(1-메톡시시클로부틸)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



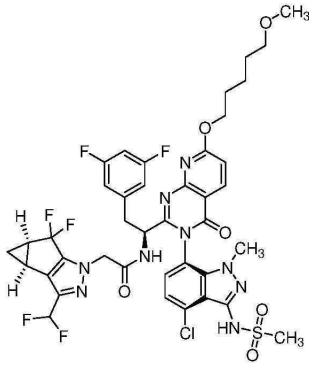
[0322]

[0323]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 2-(1-메톡시시클로부틸)에탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(1-메톡시시클로부틸)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.52분; 관찰된 이온 = 934.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.42 - 8.52 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 6.55 - 6.83 (m, 4 H) 4.85 (s, 1 H) 4.52 - 4.70 (m, 4 H) 3.60 - 3.64 (m, 3 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.27 - 3.28 (m, 3 H) 3.23 - 3.25 (m, 3 H) 3.09 - 3.15 (m, 1 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 2.29 - 2.35 (m, 2 H) 2.19 - 2.27 (m, 2 H) 2.03 - 2.13 (m, 2 H) 1.68 - 1.88 (m, 2 H) 1.33 - 1.41 (m, 1 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)

[0324]

실시예 17: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((5-메톡시펜틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0325]

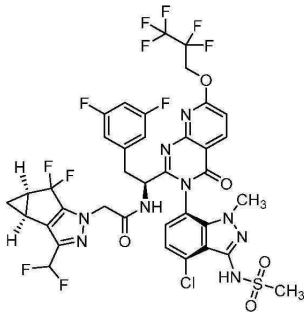
[0326]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 5-메톡시헨탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물,

N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((5-메톡시헨틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.47분; 관찰된 이온 = 922.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.44 - 8.53 (m, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 6.56 - 6.83 (m, 4 H) 4.83 - 4.85 (m, 1 H) 4.52 - 4.65 (m, 4 H) 3.61 - 3.63 (m, 3 H) 3.45 - 3.50 (m, 3 H) 3.36 - 3.37 (m, 3 H) 3.24 - 3.26 (m, 3 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 1.90 - 1.97 (m, 2 H) 1.67 - 1.74 (m, 2 H) 1.58 - 1.64 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

[0327]

실시예 18: N-(1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.

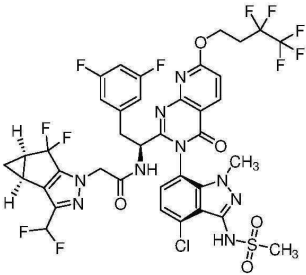


[0328]

[0329]

테트라히드로푸란 (THF) (0.8 mL) / N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (0.2 mL) 중 (S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3-(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰)아세트아미드 (0.05 g, 0.067 mmol)의 교반 용액에 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.018 g, 0.067 mmol), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.030 g, 0.080 mmol) 및 DIPEA (0.017 mL, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고; 여과하고; 여과물을 HPLC 정제로 처리하여 표제 화합물, N-(1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.54분; 관찰된 이온 = 954.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.58 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.29 - 7.31 (m, 1 H) 7.23 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.52 - 6.84 (m, 4 H) 5.24 (t, J=13.56 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=8.64 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.45 (dd, J=14.31, 4.77 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.11 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.38 - 2.44 (m, 2 H) 1.32 - 1.38 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

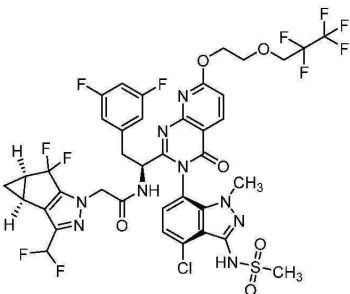
[0330] 실시예 19: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(3,3,4,4,4-펜타플루오로부톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0331]

[0332] 표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-1-올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(3,3,4,4,4-펜타플루오로부톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.52분; 관찰된 이온 = 968.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.47 - 8.58 (m, 1 H) 7.16 - 7.32 (m, 2 H) 7.07 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.52 - 6.83 (m, 4 H) 4.82 - 4.85 (m, 3 H) 4.51 - 4.64 (m, 2 H) 3.55 - 3.63 (m, 3 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.11 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.72 - 2.92 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 1.31 - 1.40 (m, 1 H) 0.93 - 1.02 (m, 1 H)

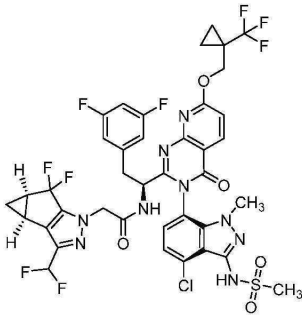
[0333] 실시예 20: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)에톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0334]

[0335] 표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)에탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)에톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.53분; 관찰된 이온 = 998.3(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.42 - 8.54 (m, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.18 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.51 - 6.86 (m, 4 H) 4.70 - 4.74 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 2 H) 4.12 - 4.21 (m, 2 H) 4.05 - 4.10 (m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.10 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 1.32 - 1.38 (m, 1 H) 1.19 - 1.28 (m, 2 H) 0.96 - 1.02 (m, 1 H)

[0336] 실시예 21: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



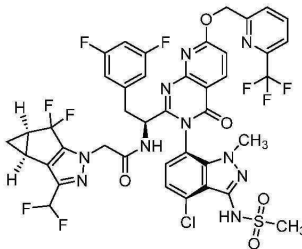
[0337]

[0338]

표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 커플링 파트너로서 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.56분; 관찰된 이온 = 944.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.30 - 8.52 (m, 1 H) 6.93 - 7.25 (m, 3 H) 6.37 - 6.74 (m, 4 H) 4.71 - 4.75 (m, 1 H) 4.60 - 4.66 (m, 2 H) 4.38 - 4.49 (m, 2 H) 3.45 - 3.53 (m, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 1 H) 3.10 - 3.15 (m, 3 H) 2.97 - 3.04 (m, 1 H) 2.27 - 2.37 (m, 2 H) 1.22 - 1.28 (m, 1 H) 1.08 - 1.12 (m, 2 H) 0.98 - 1.03 (m, 2 H) 0.86 - 0.92 (m, 1 H)

[0339]

실시예 22: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



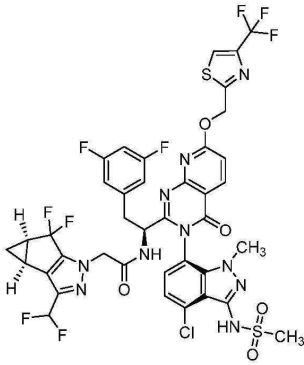
[0340]

[0341]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄올을 이용하여 제조했다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.49분; 관찰된 이온 = 981.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.53 - 8.61 (m, 1 H) 8.06 - 8.16 (m, 1 H) 7.75 - 7.89 (m, 2 H) 7.16 - 7.35 (m, 3 H) 6.53 - 6.85 (m, 4 H) 5.74 - 5.86 (m, 2 H) 4.83 - 4.85 (m, 1 H) 4.48 - 4.63 (m, 2 H) 3.58 - 3.64 (m, 3 H) 3.41 - 3.50 (m, 1 H) 3.22 - 3.27 (m, 3 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 1.33 - 1.40 (m, 1 H) 0.95 - 1.04 (m, 1 H)

[0342]

실시예 23: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



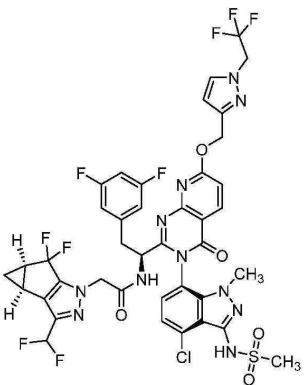
[0343]

[0344]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 (4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)메탄올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((4-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.49분; 관찰된 이온 = 987.2(M+H).

[0345]

실시예 24: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



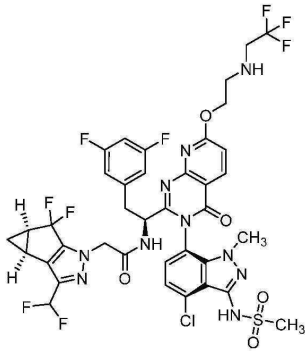
[0346]

[0347]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 (1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)메탄올을 이용하여 제조했다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)메톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.39분; 관찰된 이온 = 984.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.46 - 8.52 (m, 1 H) 7.80 - 7.84 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 6.54 - 6.87 (m, 5 H) 5.52 - 5.62 (m, 2 H) 4.93 - 5.01 (m, 2 H) 4.52 - 4.62 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 1.35 - 1.41 (m, 1 H) 0.99 - 1.05 (m, 1 H)

[0348]

실시예 25: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



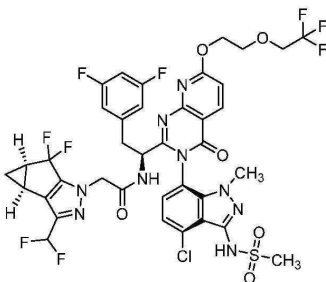
[0349]

[0350]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에탄-1-올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.31분; 관찰된 이온 = 947.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 6.55 - 6.87 (m, 6 H) 4.44 - 4.79 (m, 5 H) 3.64 (s, 3 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 3.36 - 3.38 (m, 2 H) 3.25 - 3.26 (m, 4 H) 3.13 - 3.18 (m, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 2 H) 1.36 - 1.41 (m, 1 H) 0.97 - 1.02 (m, 1 H)

[0351]

실시예 26: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



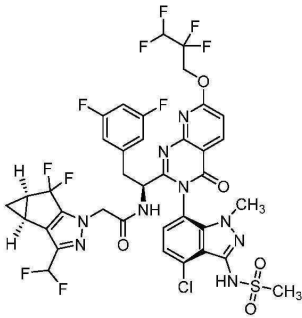
[0352]

[0353]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.43분; 관찰된 이온 = 948.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.44 - 8.52 (m, 1 H) 7.27 (br d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.53 - 6.82 (m, 4 H) 4.83 (t, J=4.77 Hz, 1 H) 4.70 - 4.75 (m, 2 H) 4.50 - 4.61 (m, 2 H) 4.02 - 4.13 (m, 4 H) 3.59 (s, 3 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.10 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, J=11.55, 7.53, 4.17 Hz, 2 H) 1.33 - 1.38 (m, 1 H) 0.96 - 1.03 (m, 1 H)

[0354]

실시예 27: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



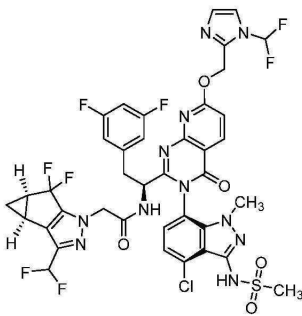
[0355]

[0356]

테트라히드로푸란 (THF) (1 mL) 중 (S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰아세트아미드) (0.05g, 0.068 mmol)의 교반 용액에 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헥타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.018 g, 0.068 mmol), DIPEA (0.036 mL, 0.205 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 (EtOAc 중 50 중량%, 0.081 mL, 0.137 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물에 메탄올 중 암모니아 (2.0 M, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고; 잔류물을 DMF 중에 용해시킨 다음, 여과하고, 여과물을 HPLC 정제로 처리하여 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헥타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.45분; 관찰된 이온 = 936.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.57 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.54 - 6.82 (m, 4 H) 6.27 - 6.52 (m, 1 H) 5.05 (t, J=13.11 Hz, 2 H) 4.82 - 4.85 (m, 1 H) 4.48 - 4.61 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.45 (dd, J=14.01, 4.77 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.11 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.38 - 2.46 (m, 2 H) 1.31 - 1.39 (m, 1 H) 0.96 - 1.02 (m, 1 H)

[0357]

실시예 28: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헥타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0358]

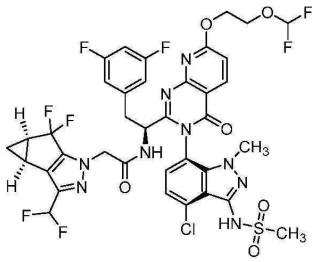
[0359]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 (1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)메탄올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헥타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.31분; 관찰된 이온 = 952.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.14 - 8.21 (m, 1 H) 7.83 - 8.11 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.49 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.03 - 7.13 (m, 2 H) 6.53 - 6.86 (m, 5 H) 5.92 - 6.03 (m, 2 H) 4.80 - 4.84 (m, 2 H) 4.41 - 4.55 (m, 2 H) 3.65 - 3.71 (m, 3 H) 3.23 - 3.27 (m, 3 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 2.40 - 2.50 (m, 2 H) 1.35 - 1.42 (m, 1 H) 0.95 - 1.03 (m, 1 H)

[0360]

실시예 29: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(디플루오로메톡시)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-

(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



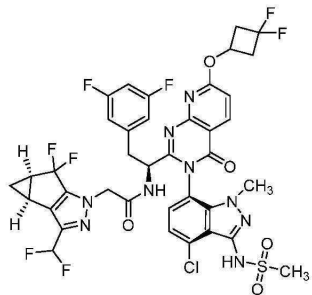
[0361]

[0362]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 2-(디플루오로메톡시)에탄-1-올을 이용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(디플루오로메톡시)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.4분; 관찰된 이온 = 916.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.49 - 8.55 (m, 1 H) 7.31 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.77 - 6.83 (m, 1 H) 6.34 - 6.69 (m, 4 H) 4.85 (s, 1 H) 4.76 - 4.81 (m, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 2 H) 4.29 - 4.35 (m, 2 H) 3.61 - 3.64 (m, 3 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.23 - 3.25 (m, 3 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 1.34 - 1.40 (m, 1 H) 0.97 - 1.04 (m, 1 H)

[0363]

실시예 30: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



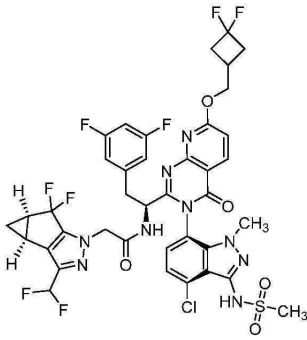
[0364]

[0365]

표제 화합물을 일반적 절차 B에 따라 커플링 파트너로서 3,3-디플루오로시클로부탄-1-올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4,6-디메틸피리미딘-2-일)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS B를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.44분; 관찰된 이온 = 912.2(M+H). 1H NMR (500 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.50 - 8.59 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 6.51 - 6.82 (m, 4 H) 5.69 - 5.77 (m, 2 H) 4.82 - 4.86 (m, 2 H) 4.49 - 4.61 (m, 2 H) 3.57 - 3.64 (m, 3 H) 3.39 - 3.46 (m, 1 H) 3.21 - 3.25 (m, 3 H) 3.02 - 3.13 (m, 1 H) 2.33 - 2.54 (m, 8 H) 1.34 - 1.41 (m, 1 H) 0.97 - 1.04 (m, 1 H)

[0366]

실시예 31: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



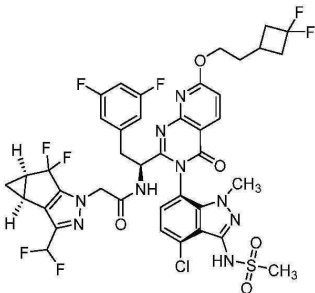
[0367]

[0368]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 (3,3-디플루오로시클로부틸)메탄올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.47분; 관찰된 이온 = 926.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.48 - 8.54 (m, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 6.56 - 6.83 (m, 4 H) 4.89 - 4.91 (m, 1 H) 4.52 - 4.69 (m, 4 H) 3.58 - 3.63 (m, 3 H) 3.44 - 3.50 (m, 1 H) 3.21 - 3.25 (m, 3 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 3 H) 2.49 - 2.62 (m, 2 H) 2.40 - 2.47 (m, 2 H) 1.35 - 1.40 (m, 1 H) 0.99 - 1.04 (m, 1 H)

[0369]

실시예 32: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



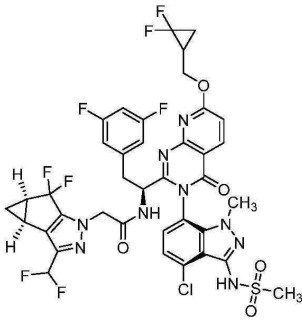
[0370]

[0371]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 2-(3,3-디플루오로시클로부틸)에탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(3,3-디플루오로시클로부틸)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.43분; 관찰된 이온 = 940.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.44 - 8.52 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 6.54 - 6.84 (m, 4 H) 4.86 - 4.88 (m, 1 H) 4.51 - 4.62 (m, 4 H) 3.60 - 3.62 (m, 3 H) 3.45 - 3.49 (m, 1 H) 3.22 - 3.24 (m, 3 H) 3.09 - 3.15 (m, 1 H) 2.70 - 2.80 (m, 2 H) 2.28 - 2.48 (m, 5 H) 2.07 - 2.14 (m, 2 H) 1.34 - 1.41 (m, 1 H) 0.97 - 1.03 (m, 1 H)

[0372]

실시예 33: N-((1S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



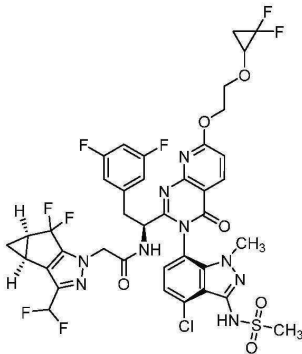
[0373]

[0374]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 (2,2-디플루오로시클로프로필)메탄올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((1S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2-디플루오로시클로프로필)메톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.44분; 관찰된 이온 = 912.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.47 - 8.56 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 6.56 - 6.84 (m, 4 H) 4.70 - 4.81 (m, 1 H) 4.51 - 4.64 (m, 3 H) 3.61 - 3.65 (m, 3 H) 3.44 - 3.51 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 1.64 - 1.76 (m, 1 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 1.30 - 1.40 (m, 2 H) 0.98 - 1.04 (m, 1 H)

[0375]

실시예 34: N-((1S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



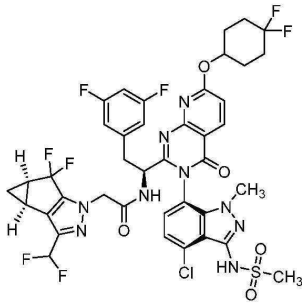
[0376]

[0377]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((1S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(2,2-디플루오로시클로프로폭시)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.41분; 관찰된 이온 = 942.2(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.48 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.20 (dd, J=7.75, 1.79 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.52 - 6.83 (m, 4 H) 4.69 - 4.75 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 2 H) 4.05 (t, J=4.62 Hz, 2 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.11 (dd, J=13.86, 9.39 Hz, 1 H) 2.38 - 2.45 (m, 2 H) 1.57 - 1.66 (m, 1 H) 1.43 - 1.52 (m, 1 H) 1.32 - 1.38 (m, 1 H) 0.97 - 1.02 (m, 1 H)

[0378]

실시예 35: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0379]

[0380]

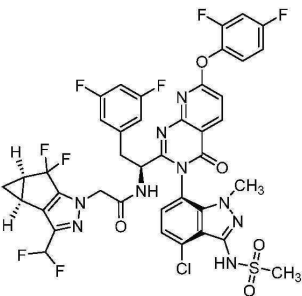
표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 커플링 파트너로서 4,4-디플루오로시클로헥산-1-올을 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((4,4-디플루오로시클로헥실)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.54분; 관찰된 이온 = 940.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.44 - 8.53 (m, 1 H) 7.17 - 7.33 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.53 - 6.83 (m, 4 H) 5.49 - 5.58 (m, 1 H) 4.82 - 4.84 (m, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.10 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.02 - 2.22 (m, 8 H) 1.32 - 1.38 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H)

[0381]

실시예

36:

N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0382]

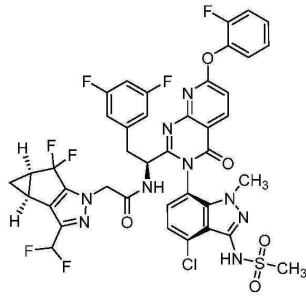
[0383]

테트라히드로푸란 (THF) (1 mL) 중 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3 (4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.055 g, 0.076 mmol)의 교반 용액에 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.02 g, 0.076 mmol), DIPEA (0.040 mL, 0.227 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 (EtOAc 중 50 중량%, 0.090 mL, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올 중 암모니아 (2.0 M, 1 mL)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고; 여과하고; 여과물을 HPLC 정제로 처리하여 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로헨타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.5분; 관찰된 이온 = 934.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.66 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.41 (td, J=8.87, 5.51 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 6.49 - 6.79 (m, 4 H) 4.79 (dd, J=9.98, 4.62 Hz, 1 H) 4.46 - 4.59 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.33 - 3.37 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.01 (dd, J=14.16, 9.98 Hz, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 2 H) 1.30 - 1.41 (m, 1 H) 0.90 - 1.00 (m, 1 H)

[0384]

실시예 37: N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-플루오로페녹시)-4-

옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



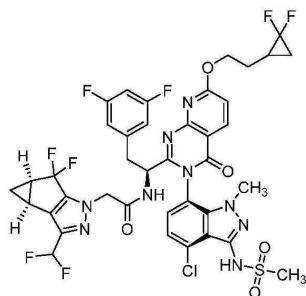
[0385]

[0386]

테트라히드로푸란 (THF) (1 mL) 중 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (0.054 g, 0.076 mmol)의 교반 용액에 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.02 g, 0.076 mmol), DIPEA (0.040 mL, 0.227 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포난 2,4,6-트리옥시드 (EtOAc 중 50 중량%, 0.090 mL, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올 중 암모니아 (2.0 M, 1 mL)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고; 여과하고; 여과물을 HPLC 정제로 처리하여 표제 화합물, N-((S)-1-((3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.49분; 관찰된 이온 = 916.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.66 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.20 - 7.47 (m, 7 H) 6.47 - 6.78 (m, 4 H) 4.79 (dd, J=9.84, 4.47 Hz, 1 H) 4.46 - 4.58 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.33 - 3.37 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.00 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.40 (ddd, J=11.18, 7.75, 4.02 Hz, 2 H) 1.31 - 1.36 (m, 1 H) 0.93 - 0.98 (m, 1 H)

[0387]

실시예 38: N-((1S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



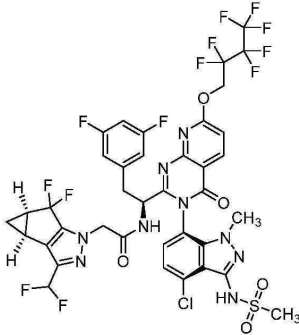
[0388]

[0389]

표제 화합물을 일반적 절차 A에 따라 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에탄-1-올을 커플링 파트너로서 사용하여 제조하였다. 실험으로 표제 화합물, N-((1S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드를 수득하였다. 샘플을 LCMS A를 사용하여 분석하였다: 체류 시간 = 1.49분; 관찰된 이온 = 926.4(M+H). ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.37 - 8.56 (m, 1 H) 7.02 - 7.32 (m, 3 H) 6.49 - 6.89 (m, 4 H) 4.49 - 4.71 (m, 4 H) 3.59 (s, 3 H) 3.45 (dd, J=13.71, 4.77 Hz, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.10 (dd, J=14.01, 9.54 Hz, 1 H) 2.41 (br d, J=3.58 Hz, 2 H) 1.97 - 2.14 (m, 2 H) 1.76 - 1.86 (m, 1 H) 1.52 (br d, J=11.92 Hz, 1 H) 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.13 (dt, J=9.16, 3.32 Hz, 2 H)

0.97 - 1.02 (m, 1 H)

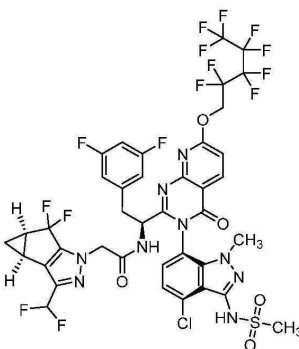
[0390] 실시예 39: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.



[0391]

[0392] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰)아세트아미드 (0.045 g, 0.057mmol)의 교반 용액에 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.015 g, 0.057 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.030 mL, 0.170 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 0.068 mL, 0.114 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 메탄올 중 2M 암모니아 (1 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 HPLC 정제로 처리하여 N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (0.0326 g, 0.029 mmol, 51.3% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.59 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.14 - 7.32 (m, 3 H) 6.52 - 6.83 (m, 4 H) 5.28 (t, J=14.01 Hz, 2 H) 4.47 - 4.61 (m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.43 - 3.47 (m, 1 H) 3.20 - 3.23 (m, 3 H) 3.11 (dd, J=14.16, 9.69 Hz, 1 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 1.32 - 1.37 (m, 1 H) 0.96 - 1.01 (m, 1 H) LC/MS 체류 시간 = 1.55, 1.58 분; m/z = 1004.2 [M+H]⁺

[0393] 실시예 40: N-((S)-1-((3P,3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로헵틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조.

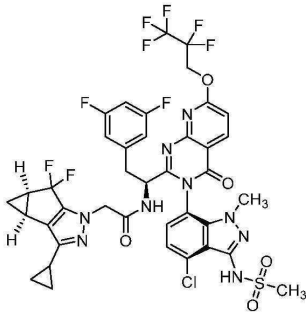


[0394]

[0395] 테트라히드로푸란 (1 mL) 중 2-((3bS,4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.04 g, 0.151 mmol)의 교반 용액에 (S)-N-(7-(2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로헵틸)옥시)-4-옥소피리도[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰)아세트아미드 (0.129 g, 0.151 mmol),

DIPEA (0.079 mL, 0.454 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 (0.188 mL, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 메탄올 중 2 M 암모니아 1 mL을 첨가하고, 교반을 1.5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF (2 mL)에 녹이고, 여과하고, HPLC에 의해 정제하였다. 칼럼: 조르박스 이클립스 플러스 C18, 21.2 x 100 mm, 5 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% 포름산. 용매 B = 아세토니트릴. 유량 = 40 mL/분. 출발 % B = 63.7 최종 % B = 83.7 구배 시간 = 7분, 이어서 98% B에서 2분 유지. 파장 = 215 및 254 nm. ESI + 범위: 150 내지 1500 달톤. 샘플을 25% B에서 로딩하고, N-((S)-1-((3P, 3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-7-((2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시)-4-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (0.0776 g, 0.069 mmol, 45.8% 수율)를 수득하였다. LC/MS 체류 시간 = 1.63분; m/z = 1054.2 [M+H]⁺ 칼럼: 액티비 BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μm 입자; 용매 A = 100% 물 중 0.1% 포름산. 용매 B = 100% 아세토니트릴 중 0.1% 포름산. 유량 = 0.8 mL/분. 출발 % B = 5. 최종 % B = 95. 구배 시간 = 1.7분, 이어서 95% B에서 0.2분 유지. 파장 = 215 및 254 nm. ESI+ 범위: 150 내지 1500 달톤. 시스템: 애질런트 1290 인피니티 II

[0396] 실시예 41: N-((S)-1-((3P, 3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-시클로프로필-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드의 제조



[0397]

[0398] 테트라히드로푸란 (2.388 mL) 중 (S)-N-((6P)-7-((3P)-2-(1-아미노-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리도[2,3-d]피리미딘-3-(4H)-일)-4-클로로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-N-(메틸술폰)아세트아미드 (0.12 g, 0.160 mmol)의 교반 용액에 2-((3bS, 4aR)-3-시클로프로필-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트산 (0.043 g, 0.168 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.084 mL, 0.480 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 ("T3P", EtOAc 중 50 중량%, 0.095 mL, 0.320 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 메탄올 중 암모니아 (2M, 1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g 레디셉 골드 칼럼)에 의해 헥산 중 10-70% 에틸 아세테이트로 20 CV에 걸쳐 용리시키면서 처리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 분획을 풀링한 다음, 감압 하에 농축시켜 N-((S)-1-((3P, 3P)-3-(4-클로로-1-메틸-3-(메틸술폰아미도)-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3,4-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((3bS, 4aR)-3-시클로프로필-5,5-디플루오로-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-1-일)아세트아미드 (0.11 g, 0.116 mmol, 72.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.58 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.75 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.64 Hz, 1 H) 6.75 - 6.81 (m, 1 H) 6.54 - 6.61 (m, 2 H) 5.24 (t, J=13.26 Hz, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.05 - 3.11 (m, 1 H) 2.19 - 2.33 (m, 2 H) 1.78 - 1.85 (m, 1 H) 1.25 - 1.30 (m, 1 H) 0.86 - 0.93 (m, 3 H) 0.74 - 0.79 (m, 2 H). LC/MS: m/z = 944.0 [M+1]⁺.

[0399] IUPAC 화학 명칭:

[0400] 각각의 실시예에 대한 IUPAC 화학 명칭을 하기에 열거하였다. 이 때, 이들 명칭은 쉐드로우 (ChemDraw) 또는 제이캠 (JChem)과 같은 통상의 소프트웨어 도구에 의해 인식되지 않는다. 따라서, 상기 실시예 섹션 전반에 걸

처 사용된 화학 명칭은 수동으로 삽입된 P/M 명명법을 갖는 켈드로우로 생성되었다. 화학 명칭은 P/M 명명법 - 예를 들어, "(3P)-" - 을 제거한 후에 켈드로우를 사용하여 화학 구조로 전환될 수 있다.

실시예	IUPAC 명칭
실시예 1	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(시클로펜트-3-엔-1-일옥시)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 2	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[피리딘-4-일]메톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 3	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[피리딘-3-일]메톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 4	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부톡시)-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 5	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(3-메틸-3-페닐부톡시)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 6	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(4,6-디메틸피리미딘-2-일)메톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 7	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(4-메틸피리미딘-2-일)메톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 8	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(5-메틸피리미딘-2-일)메톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 9	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[2-[[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 10	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[2-(N-메틸메탄술폰아미도)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 11	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[3-[[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]프로폭시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드

[0401]

실시예 12	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 13	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[[1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일]메톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 14	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 15	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(3-메톡시-3-메틸부톡시)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 16	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[2-(1-메톡시시클로부틸)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 17	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[[5-(메톡시펜틸)옥시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 18	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 19	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(3,3,4,4,4-펜타플루오로부톡시)-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 20	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)에톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 21	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드

[0402]

실시예 22	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 23	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[4-(트리플루오로메틸)-1,3-디아졸-2-일]메톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 24	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일]메톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 25	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 26	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시]-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 27	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-[[2-(2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 28	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[[1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]메톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 29	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[[2-(디플루오로메톡시)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 30	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(3,3-디플루오로시클로부틸)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 31	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[[3,3-디플루오로시클로부틸]메톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 32	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[[2-(3,3-디플루오로시클로부틸)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드

[0403]

실시예 33	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(2,2-디플루오로시클로프로필)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 34	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(2,2-디플루오로시클로프로필)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 35	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(4,4-디플루오로시클로헥실)옥시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 36	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(2,4-디플루오로페녹시)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 37	N-[(1S)-1-[(3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(2-플루오로페녹시)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 38	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(2,2-디플루오로시클로프로필)에톡시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 39	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-(2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부톡시)-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 40	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-7-[(2,2,3,3,4,4,5,5,5-노나플루오로펜틸)옥시]-4-옥소-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-(디플루오로메틸)-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드
실시예 41	N-[(1S)-1-[(3P,3P)-3-(4-클로로-3-메탄술폰아미도-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소-7-(2,2,3,3,3-헵타플루오로프로폭시)-3H,4H-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-(3,5-디플루오로페닐)에틸]-2-[(2S,4R)-9-시클로프로필-5,5-디플루오로-7,8-디아자트리시클로[4.3.0.0 ^{2,4}]노나-1(6),8-디엔-7-일]아세트아미드

[0404]

[0405]

[0406]

생물학적 방법

HIV 세포 배양 검정 - MT-2 세포, 293T 세포 및 NL₄₋₃ 바이러스의 프로바이러스 DNA 클론을 NIH AIDS 연구 및 참조 시약 프로그램(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)으로부터 입수하였다. MT-2 세포를 10% 열 불활성화 태아 소 혈청 (FBS), 100 µg/ml 페니실린 G 및 100 유닛/ml 이하의 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 증식시켰다. 293T 세포를 10% 열 불활성화 FBS, 100 µg/ml 페니실린 G 및 100 µg/ml 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM 배지 중에서 증식시켰다. nef 유전자의 섹션이 레닐라 루시페라제 유전자로 대체된 재조합 NL₄₋₃ 프로바이러스 클론을 사용하여, 이들 연구에 사용된 참조 바이러스를 제조하였다. 미루스 바이오 엘엘씨(Mirus Bio LLC) (위스콘신주 매디슨)로부터의 트랜짓(Transit)-293 형질감염 시약을 사용하여 재조합 NL₄₋₃ 프로바이러스 클론의 293T 세포 내로의 형질감염을 통해 재조합 바이러스를 제조하였다. 2-3일 후에 상청액을 수거하고, 마커로서 루시페라제 효소 활성을 사용하여 루시페라제 효소 활성을 측정함으로써 MT-2 세포에서 존재하는 바이러스의 양을 적정하였다. 루시페라제는 프로메가(Promega) (위스콘신주 매디슨)로부터의 엔두렌 살아있는 세포 기질(EnduRen Live Cell Substrate)을 사용하여 정량화하였다. 재조합 바이러스에 대한 화합물의 항바이러스 활성은 화합물의 연속 희석물의 존재 하에 재조합 바이러스로 4-5일 동안 감염시킨 MT-2 세포에서 루시페라제 활성을 측정함으로써 정량화하였다.

[0407]

50% 유효 농도 (EC₅₀)는 지수 형태의 중앙 효과 방정식 (Fa) = 1/[1+ (ED₅₀/약물 농도)^m]을 사용하여 계산하였다 (Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990). 곡선 피팅 및 분석은 모델 203 (ID 비즈니스 솔루션즈, 리미티드(ID Business Solutions, LTD), 영국 길포드)을 사용하여 액티비티베이스 XE 러너(ActivityBase XE Runner) 소프트웨어 버전 9.1.0.4로 수행하였다.

[0408]

화합물 세포독성 및 상응하는 CC₅₀ 값을, 비감염된 세포를 사용한 것을 제외하고는 항바이러스 검정에 기재된 것

과 동일한 프로토콜을 사용하여 결정하였다. 세포독성은 비감염된 MT2 세포에서 XTT (2,3-비스[2-메톡시-4-니트로-5-술포페닐]-2H-테트라졸륨-5-카르복시아닐리드 내부 염)-기반 비색 검정 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미주리주 세인트 루이스)을 사용하여 제4일에 평가하였다.

실시예	EC ₅₀ nM	CC ₅₀ μM
실시예 1	0.024	> 0.1
실시예 2	0.060	> 0.1
실시예 3	0.048	> 0.1
실시예 4	0.078	> 0.2
실시예 5	0.43	> 0.1
실시예 6	0.036	> 0.5
실시예 7	0.059	> 0.5
실시예 8	0.049	> 0.1
실시예 9	0.018	> 0.1
실시예 10	0.041	> 0.5
실시예 11	0.027	> 0.1
실시예 12	0.14	> 0.1
실시예 13	0.058	> 0.1
실시예 14	0.061	> 0.5
실시예 15	0.019	> 0.5
실시예 16	0.030	> 0.1
실시예 17	0.046	> 0.1
실시예 18	0.031	> 0.1
실시예 19	0.044	> 0.1
실시예 20	0.045	> 0.1
실시예 21	0.046	> 0.5
실시예 22	0.055	> 0.1
실시예 23	0.100	> 0.1
실시예 24	0.057	> 0.1
실시예 25	0.057	> 0.1
실시예 26	0.024	> 0.1
실시예 27	0.022	> 0.1
실시예 28	0.87	> 0.1
실시예 29	0.033	> 0.1
실시예 30	0.031	> 0.5
실시예 31	0.035	> 0.1
실시예 32	0.000	> 0.1
실시예 33	0.037	> 0.1
실시예 34	0.035	> 0.1
실시예 35	0.054	> 0.1
실시예 36	0.081	> 0.1
실시예 37	0.081	> 0.1
실시예 38	0.037	> 0.1
실시예 39	0.122	> 0.1
실시예 40	0.31	> 0.1
실시예 41	0.043	> 0.1

[0409]

[0410]

본 개시내용은 상기 예시적인 실시예에 제한되지 않고, 실시예는 예시로서 모든 측면에서 고려되지만 제한되지는 않아야 하며, 상기 실시예 이외의 첨부된 특허청구범위에서의 언급, 및 특허청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변형이 그 안에 포괄되는 것으로 의도된다.