(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0168420
(43) 공개일자 2024년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 513/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035987
(22) 출원일자(국제) 2023년03월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/065111
(87) 국제공개번호 WO 2023/192913
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
63/362,302 2022년03월31일 미국(US)

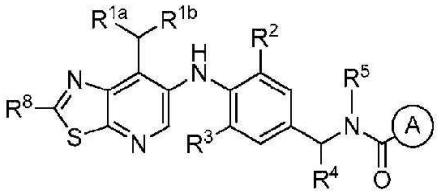
(71) 출원인
애브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 워키건 로드 1
(72) 발명자
코헨 다니엘 츠비
미국 일리노이주 60712 링컨우드 에이피티 2 더블유. 컬럼비아 애비뉴 3350
공 제인
미국 일리노이주 60090 휠링 스태퍼드 드라이브 199
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **티아졸로[5,4-b]피리딘 MALT-1 억제제**

(57) 요 약

본 개시내용은 일반 화학식 (I)의 화합물(여기서, R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, 및 고리 A는 본 명세서에 정의된 임의의 값을 가짐) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.



(I)

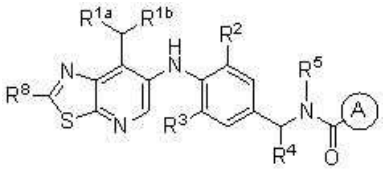
(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
자인 타룬
영국 노팅엄셔 엔지2 6유에프 노팅엄 웨스트 브리지포드 멜튼 로드 윌러비 코트 6
쿠마르 푸네트
미국 캘리포니아주 95050 산타 클라라 에이피티 5 사하라 웨이 2117
류 다춘
미국 일리노이주 60061 버논 힐즈 조지타운 웨이 1276
마스트라치오 안토니
미국 일리노이주 60048 리버티빌 크레인 블러바드 1047
밀스 마크
영국 노팅엄셔 엔지4 1에스제이 노팅엄 칼튼 페어웨이 드라이브 30
필립스 앤드류 윌리엄
영국 노팅엄셔 엔지8 2디제이 노팅엄 번우드 드라이브 20
프래트 존 케이.
미국 위스콘신주 53142 케노샤 61스트 애비뉴 8210
푼나 스리니바스
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 04-320-시 게이트웨이 블러바드 1000
스톡웰 제니퍼 앤
영국 노팅엄셔 엔지5 7엘유 노팅엄 아놀드 애쉬 클로즈 17
왕 러
미국 일리노이주 60061 버논 힐즈 콜로니얼 드라이브 338
유 이윈
미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 게이트우드 레인 455

명 세 서

청구범위

청구항 1

일반 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

(상기 식에서,

R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

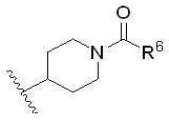
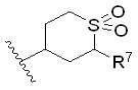
R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 C_1-C_4 알킬이고;

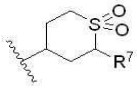
고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2는 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^3은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^{1a}는 OCH_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^{1b}는 CHF_2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

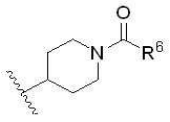
청구항 7

제1항에 있어서, R^4는 CF_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^5는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 고리 A는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^{1a}는 OCH_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제9항에 있어서, R^{1b}는 CHF_2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제9항에 있어서, R^6은 C_1-C_4 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R^8은 CH_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제2항에 있어서, R^4는 CF_3이고, R^5는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제2항에 있어서, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 화합물은

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-에틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[3,5-다이플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[3-플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({2-(다이플루오로메틸)-7-[(1*S*)-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-[(1*S*)-1-(4-{[7-(1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일]아미노}페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)-3-플루오로페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-아세틸-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-(3-하이드록시프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-(2-하이드록시-2-메틸프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-(2,3-다이하이드록시프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-[(2*R*)-2-하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-[(2*S*)-2-하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-[(2*R*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-아세틸-*N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-[(2*S*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

1-아세틸-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

N-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-아세틸-*N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드; 및

N-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 화합물은 *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물은 *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드인, 화합물.

청구항 21

약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

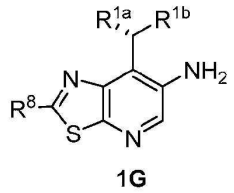
청구항 22

대상체에서 활성화된 B 세포-유사 아형 미만성 대 B 세포 림프종(ABC-DLBCL)을 치료하는 방법으로서,

이를 필요로 하는 대상체에게 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

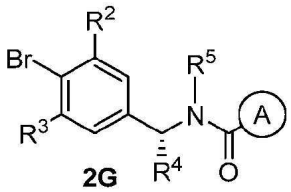
청구항 23

제1항에 따른 화학식 (3A)의 화합물을 합성하는 방법으로서,



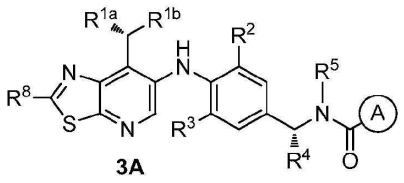
1G

염기 및 촉매의 존재 하에서, 용매 중에서 화학식 (1G)의 화합물 을 화학식 (2G)의 화합물



2G

과 반응시켜 화학식 (3A)의 화합물 을 형성함으로써 수행되는, 방법:



3A

(상기 식에서,

R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

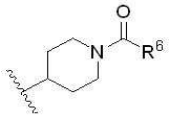
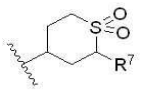
R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 C_1-C_4 알킬이고;

고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고

R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 용매는 1,4-다이옥산인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 반응은 약 20℃ 초과의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 염기는 탄산세슘인, 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 온도는 약 90℃인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원과의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 31일자로 출원된 미국 가출원 제63/362,302호의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하는 비가출원이며, 이의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시내용은 점막 관련 림프계 조직 림프종 전좌 단백질 1(Mucosa Associated Lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1, MALT-1)의 활성을 억제하는 화합물, 및 상기 화합물을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 적응 면역 시스템의 B 및 T 세포는 다면발현성 NF-κB 신호전달 경로를 이용하여 동종 항원 수용체로부터의 세포외 신호를 형질도입하여 생존 및 증식을 증가시킨다. 이러한 신호 형질도입은 NF-κB의 신속한 핵 국재화, 및 전염증성 사이토카인 및 아폽토시스의 음의 조절인자를 포함한 표적 유전자의 활성화로 이어진다. NF-κB 경로의 주요 하류 신호전달 허브는 필수적인 조절 역할을 하는 CARD11-BCL10-MALT1(CBM) 복합체이다. B 세포 수용체 및 T 세포 수용체 자극 시에, CBM 복합체가 형성되고 다수의 신호전달 단백질을 동원하여, 표준 NF-κB 활성화를 개시한다.

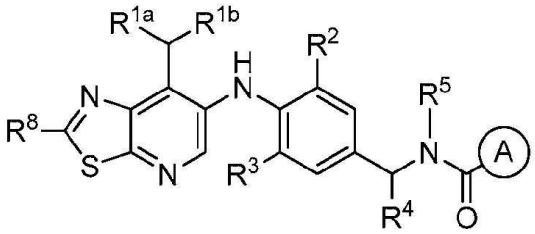
[0006] 파라카스파제 MALT1은 CBM 복합체 내의 필수 조절인자이다. MALT1은 NF-κB 활성화를 위해 단백질 복합체를 조립하는 스캐폴드로서 작용할 뿐만 아니라, 이는 또한 신호 보강을 위해 NF-κB 경로의 음의 조절인자를 절단하는 프로테아제로서 작용한다.

[0007] 활성화된 B 세포-유사 아형 미만성 대 B 세포 림프종(ABC-DLBCL)에서 NF-κB 신호전달의 비정상적인 활성화가 발생한다. ABC-DLBCL 종양은 B 세포 수용체를 통해 활성화되는 B 세포에 특징적인 유전자 발현 시그니처를 갖는다. DLBCL의 경우, BCR 경로에서 기능 획득 변경이 빈번하게 검출되고, 이러한 돌연변이는 종양 세포 생존에 필요한 구성적 NF-κB 활성화를 촉발한다.

[0008] ABC-DLBCL을 포함한 질병에서 중추적 역할을 하는 NF-κB 경로의 조절인자로서의 MALT-1의 역할을 고려하면, 항-ABC-DLBCL 요법으로서의 사용을 위해 MALT-1 프로테아제 활성을 억제하는 화합물에 대한 필요성이 있다. 구체적으로는, 개선된 약제학적 특성을 갖는 MALT-1 프로테아제 활성을 억제하는 MALT-1 화합물이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 일 태양에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0010]

[0011] (I)

[0012] (상기 식에서,

[0013] R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

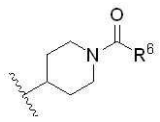
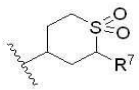
[0014] R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

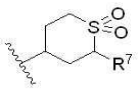
[0018] R^5는 C_1-C_4 알킬이고;

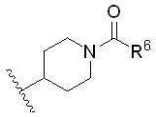
[0019] 고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

[0020] R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0023] 다른 태양에서, 고리 A는  이다. 다른 태양에서, R^2는 H이다. 다른 태양에서, R^3은 H이다. 다른 태양에서, R^{1a}는 OCH_3이다. 다른 태양에서, R^{1b}는 CHF_2이다. 다른 태양에서, R^5는 메틸이다.

[0024] 다른 태양에서, 고리 A는  이다. 다른 태양에서, R^{1a}는 OCH_3이다. 다른 태양에서, R^{1b}는 CHF_2이다. 다른 태양에서, R^6은 C_1-C_4 알킬이다. 다른 태양에서, R^5는 C_1-C_4 알킬이다.

[0025] 다른 태양에서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0026] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0027] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0028] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0029] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0030] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0031] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0032] *N*-에틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0033] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0034] *N*-{(1*S*)-1-[3,5-다이플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0035] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[3-플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0036] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0037] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0038] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0039] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0040] *N*-{(1*S*)-1-[4-({2-(다이플루오로메틸)-7-[(1*S*)-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0041] *N*-[(1*S*)-1-(4-{[7-(1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일]아미노}페닐)-

2,2,2-트라이플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

[0042] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)-3-플루오로페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드;

[0043] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0044] 1-아세틸-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0045] 1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0046] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0047] 1-(3-하이드록시프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0048] 1-(2-하이드록시-2-메틸프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0049] 1-(2,3-다이하이드록시프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0050] 1-[(2*R*)-2-하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0051] 1-[(2*S*)-2-하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0052] 1-[(2*R*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0053] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0054] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0055] 1-[(2*S*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0056] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0057] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0058] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0059] 1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0060] 1-아세틸-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드;

[0061] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0062] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0063] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*R*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드; 및

[0064] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

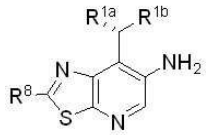
[0065] 다른 태양에서, 화합물은 *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0066] 다른 태양에서, 화합물은 *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드이다.

[0067] 다른 태양에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 임의의 선행하는 태양에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

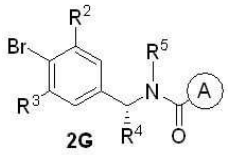
[0068] 다른 태양에서, 본 개시내용은 상체에서 활성화된 B 세포-유사 아형 미만성 대 B 세포 림프종(ABC-DLBCL)을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 임의의 선행하는 태양에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0069] 다른 태양에서, 본 개시내용은 제1항에 따른 화학식 (3A)의 화합물을 합성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은



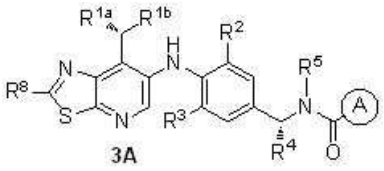
1G

염기 및 촉매의 존재 하에서, 용매 중에서 화학식 (1G)의 화합물 을 화학식 (2G)의 화합물



2G

과 반응시켜 화학식 (3A)의 화합물



3A

을 형성함으로써 수행된다:

[0070] (상기 식에서,

[0071] R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

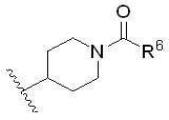
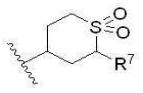
[0072] R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0073] R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0074] R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0075] R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] R^5는 C_1-C_4 알킬이고;

[0077] 고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

[0078] R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

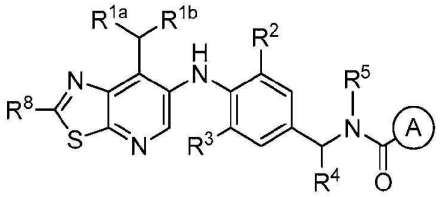
[0079] R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0080] R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택됨).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 개시내용은 MALT-1의 활성을 억제하는 화합물을 기재한다.

[0082] 화학식 (I)의 화합물이 본 명세서에 개시된다:

[0083] 

[0084] (I)

[0085] (상기 식에서,

[0086] R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

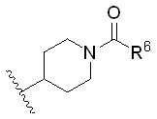
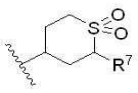
[0087] R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0088] R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0089] R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0090] R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0091] R^5는 C_1-C_4 알킬이고;

[0092] 고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

[0093] R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0094] R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0095] R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0096] 정의

[0097] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 소정의 용어는 이하에 상세히 기재된 바와 같은 후술되는 의미를 나타내고자 한다.

[0098] 본 명세서 및 의도된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태(부정 관사 및 정관사)는, 문맥상 명확하게 달리 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것에 유의한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 단일 화합물뿐만 아니라 동일하거나 상이한 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0099] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 하기 용어는 지시된 의미를 갖는다:

[0100] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 포화, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 알킬의 대표적인 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸, tert-부틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0101] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬 기를 통해 모분자 모이어티(parent molecular moiety)에 부착된 하나 이상의 하이드록시 기(OH)를 지칭한다. 하이드록시알킬 기는 달리 명시되지 않는 한 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 탄소를 가질 수 있다. 하이드록시알킬의 대표적인 예에는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0102] 일부 경우에, 모이어티 내의 탄소 원자의 수는 접두사 "C_x-C_y"로 표시되며, 여기서 x는 치환체 내의 탄소 원자의 최소수이고, y는 최대수이다. 따라서, 예를 들어, "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환체를 의미하고, "C_1-C_3 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환체를 의미한다.

[0103] 본 개시내용(청구범위를 포함함)에서 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"이라는 단어의 사용과 관련하여, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 이러한 단어들은 배타적으로가 아니라 포괄적으로 해석되어야 한다는 것에 기초하여 명확한 이해에 근거하여 사용된다.

[0104] 어구 "약제학적 조성물"은 의학적 용도로 투여하기에 적합한 조성물을 지칭한다.

[0105] 어구 "약제학적으로 허용되는 담체"는 단일 약제학적으로 허용되는 담체뿐만 아니라 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 의미하는 등등이다.

[0106] 어구 "약제학적으로 허용되는 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉되어 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비(benefit/risk ratio)에 부합되는 염을 지칭한다.

[0107] 용어 "안정한"은, 화합물이 제조를 가능하기에 충분한 안정성을 갖고 본 명세서에 상세히 기재된 목적에 유용하기에 충분한 기간 동안 완전성(integrity)을 유지하는 경우 그러한 화합물을 지칭한다.

[0108] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간을 지칭한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용된다.

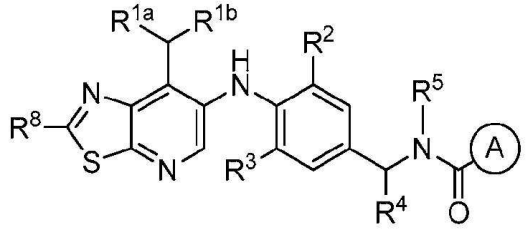
[0109] 어구 "치료적 유효량"은, 특정 대상체 또는 대상체 집단에서 치료를 위해 투여될 때 치료되고 있는 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 치료하기에 충분한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양을 지칭한다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료"는 질병 및/또는 이에 수반되는 증상을 경감 또는 소실시키는 방법을 지칭한다.

[0111] 화합물

[0112] 본 개시내용의 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 일반 화학식 (I)을 갖는다.

[0113] 실시 형태에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0114]

[0115] (I)

[0116] (상기 식에서,

[0117] R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

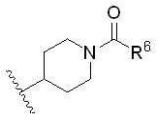
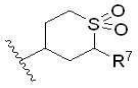
[0118] R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119] R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0120] R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0121] R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] R^5는 C_1-C_4 알킬이고;

[0123] 고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리이고;

[0124] R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0125] R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0127] 화학식 (I)의 화합물에서의 변수군의 특정 값은 다음과 같다. 그러한 값들은 본 명세서에 정의된 임의의 다른 값, 정의, 청구범위 또는 실시 형태와 함께 적절한 경우에 사용될 수 있다.

[0128] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 CH_3이다.

[0129] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CH_3, CHF_2, 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CH_3 및 CHF_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CH_3 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CH_3이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CHF_2이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1b}는 CF_3이다.

[0130] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이다.

[0131] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^2는 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^2는 H이거나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^2는 F

이다.

[0132] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이다.

[0133] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^3은 H 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^3은 H이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^3은 F이다.

[0134] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이다.

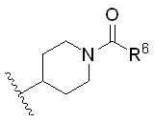
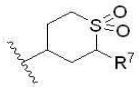
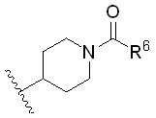
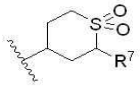
[0135] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^4는 CHF_2 및 CF_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^4는 CHF_2이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^4는 CF_3이다.

[0136] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이다.

[0137] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^5는 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^5는 메틸이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^5는 에틸이다.

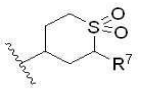
[0138] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 메틸이다.

[0139] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 H이다.

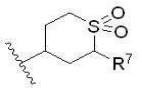
[0140] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, 고리 A는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, 고리 A는  이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, 고리 A  이다.

[0141] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^6은 C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_4 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서,

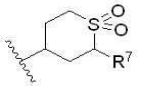
R^6은 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^6은 C_1-C_4 하이드록시알킬이다.

[0142] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 H이고, 고리 A는  이다.

[0143] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^7은 H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^7은 H이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^7은 C_1-C_4 알킬이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^7은 메틸이다.

[0144] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 H이고, 고리 A는  이고, R^7은 H이다.

[0145] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^8은 CHF_2 및 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^8은 CHF_2이다. 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^8은 CH_3이다.

[0146] 화학식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 소정 실시 형태에서, R^{1a}는 OCH_3이고, R^{1b}는 CHF_2이고, R^2는 H이고, R^3은 H이고, R^4는 CF_3이고, R^5는 H이고, 고리 A는  이고, R^8은 CH_3이다.

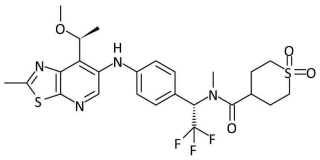
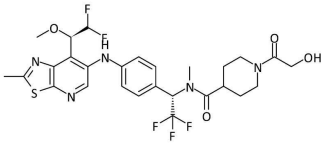
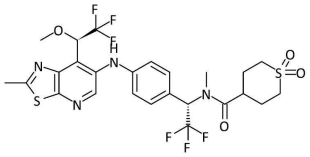
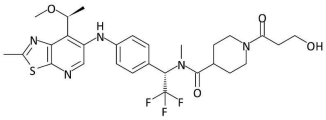
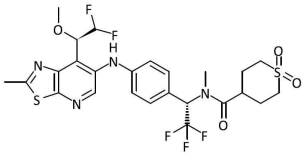
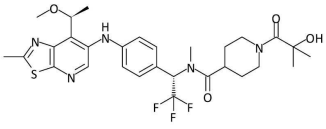
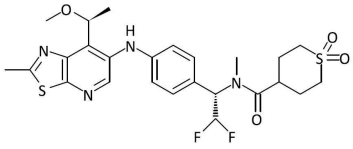
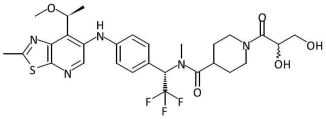
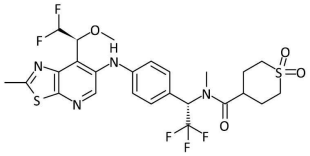
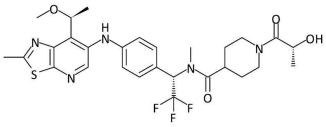
[0147] 본 명세서에 개시된 화합물은 본 명세서에서의 임의의 치환체 또는 화학식에서 1회 초과하여 일어나는 하나 이상의 변수(들)를 함유할 수 있다. 각각의 경우에 변수의 정의는 또 다른 경우에서의 이의 정의와 독립적이다. 또한, 치환체들의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0148] 본 개시내용의 화합물 및 중간체는 ACD/Name 2021.1.3(파일 버전 N15E41, Build 123232, 2021년 7월 7일) 소프트웨어 프로그램을 사용함으로써 그리고/또는 CHEMDRAW® Professional v. 15.0.0.106의 일부로서의 Struct=Name 명명 알고리즘을 사용함으로써 명명되었다.

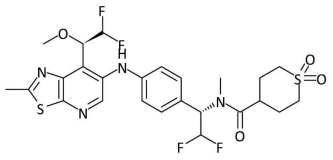
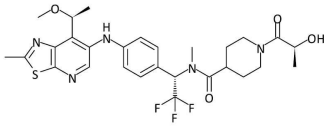
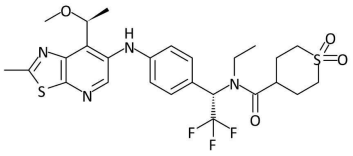
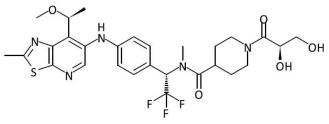
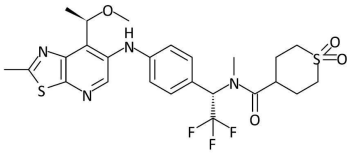
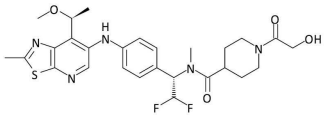
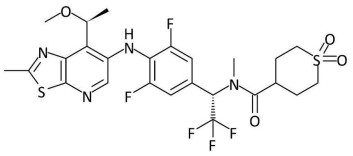
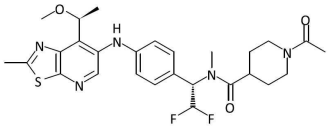
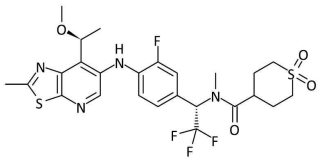
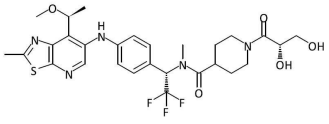
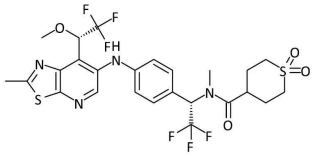
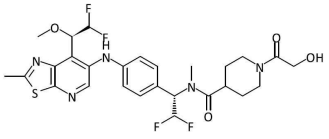
[0149] 예시적인 화학식 (I)의 화합물에는 하기 표 1에 제시된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에서 확인되는 화합물의 명칭과 표 1에서 확인되는 구조 사이에 불일치가 있는 경우, 표 1의 구조가 우선함이 이해되어야 한다.

[0150] [표 1]

예시적인 화합물

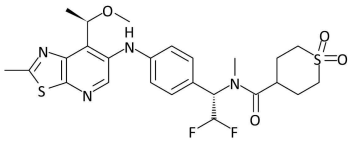
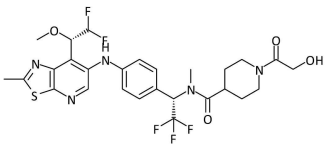
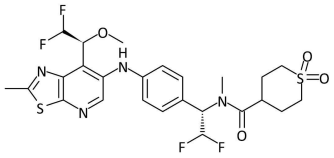
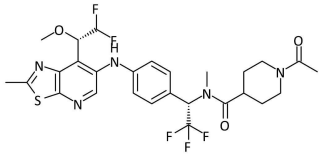
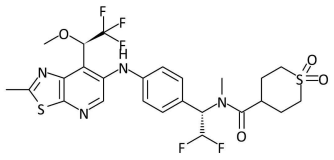
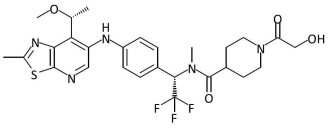
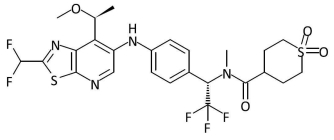
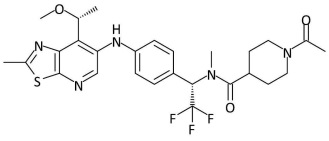
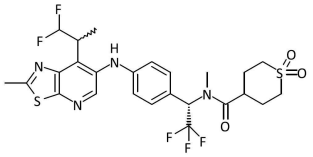
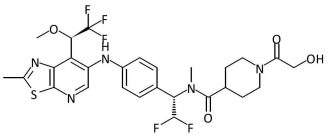
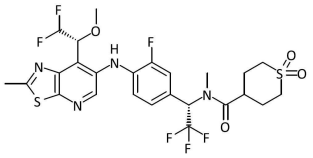
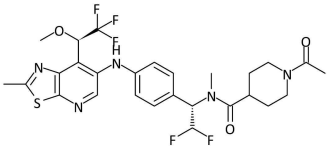
실시예	화학 구조	실시예	화학 구조
1		21	
2		22	
3		23	
4		24	
5		25	

[0151]

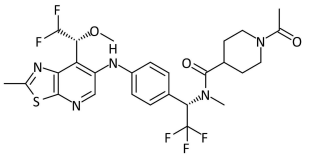
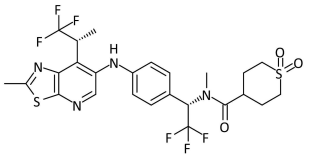
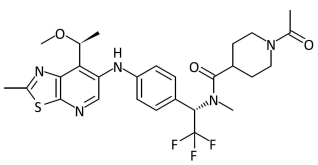
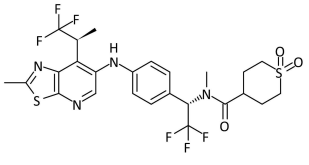
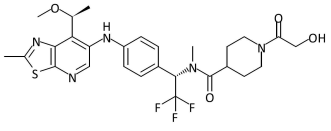
6		26	
7		27	
8		28	
9		29	
10		30	
11		31	

[0152]

[0153]

12		32	
13		33	
14		34	
15		35	
16		36	
17		37	

[0154]

18		38	
19		39	
20			

[0155] 화학식 (I)의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다.

[0156] 화학식 (I)의 화합물은 염기성 작용기 또는 산성 작용기 중 어느 하나 또는 둘 모두를 함유할 수 있으며, 요구되는 경우, 적합한 산 또는 염기를 사용함으로써 약제학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다.

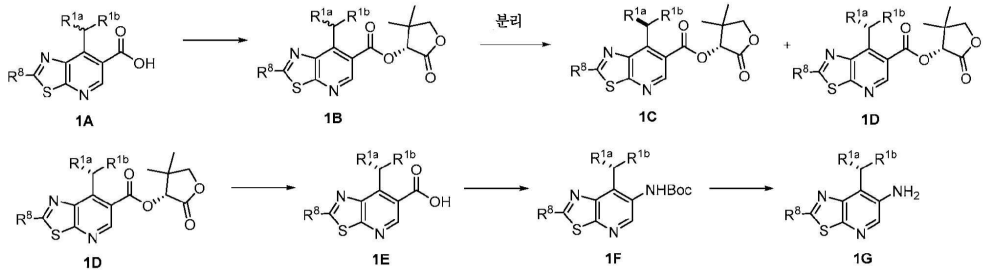
[0157] **예시적인 화합물의 제조 방법**

[0158] 본 개시내용의 화합물은 이러한 화합물을 제조할 수 있는 수단을 예시하는 하기 합성 반응도식 및 방법과 관련하여 더 잘 이해될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 다양한 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 합성 절차가 반응도식 1 내지 반응도식 8에 제시되어 있지만 이로 한정되지 않는다. 변수 R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{8}, 및 A는 본 명세서에 상세히 정의된 바와 같다.

[0159] 반응도식 및 이의 설명에 사용되는 약어는 다음과 같은 의미를 갖는다: BOC - *tert*-부틸옥시카르보닐 보호기.

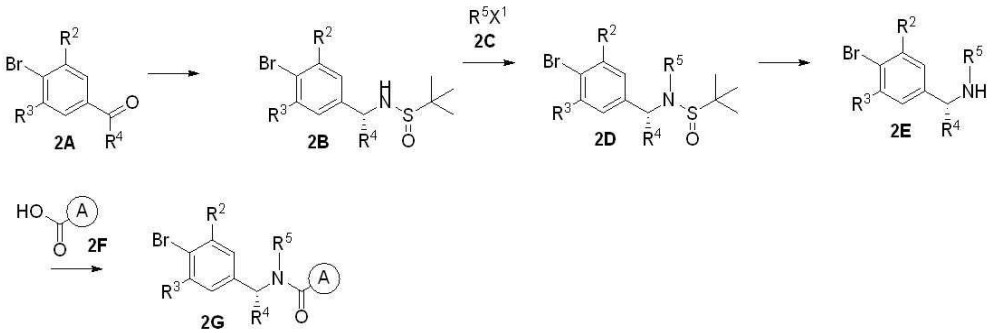
[0160] 예시적인 중간체 및 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위한 대표적인 반응도식:

[0161] 반응도식 1

[0162] 

[0163] 반응도식 1은 화학식 (1G)의 중간체의 합성을 기재한다. 화학식 (1A)의 화합물(여기서, R^{1A}, R^{1B}, 및 R^{8}은 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 *N,N'*-다이사이클로헥실카르보다이이미드 및 4-다이메틸아미노피리딘의 존재 하에서 전자의 화합물과 (*R*)-3-하이드록시-4,4-다이메틸다이하이드로푸란-2(3*H*)-온을 반응시킴으로써 화학식 (1B)의 화합물로 전환될 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 주위 온도에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 다이클로로메탄 중에서 수행된다. 화학식 (1B)의 화합물을 화학식 (1C)의 화합물 및 화학식 (1D)의 화합물로 분리시키는 것은 본 명세서에 기재된 바와 같은 침전 기법을 통해 수행될 수 있다. 화학식 (1D)의 화합물은 염기, 예컨대 수산화리튬을 사용하여 가수분해된 후, 산, 예컨대 염산을 첨가하여 화학식 (1E)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로 수성 환경에서 수행되고, 승온에서 수행될 수 있으며, 여기서 승온은 주위 온도를 초과하는, 예를 들어 20℃ 초과의 온도이다. 화학식 (1F)의 화합물은 염기, 예컨대 트라이에틸아민의 존재 하에서 *tert*-부탄올 중에서 화학식 (1E)의 화합물을 다이페닐 포스포르아지데이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 승온에서 수행된다. 화학식 (1G)의 화합물은 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 화학식 (1F)의 화합물을 산, 예컨대 2,2,2-트라이플루오로아세트산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 감소된 온도에서 수행될 수 있다.

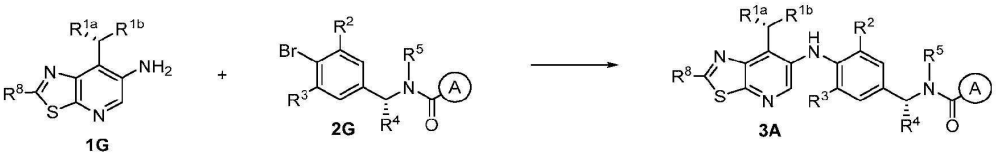
[0164] 반응도식 2

[0165] 

[0166] 반응도식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 (2A)의 화합물(여기서, R^{2}, R^{3}, 및 R^{4}는 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 승온에서 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 및 테트라아이소프로폭시티타늄과 반응된 후, 감소된 온도에서 리튬 트라이-*sec*-부틸보로하이드라이드로 처리하여 화학식 (2B)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적

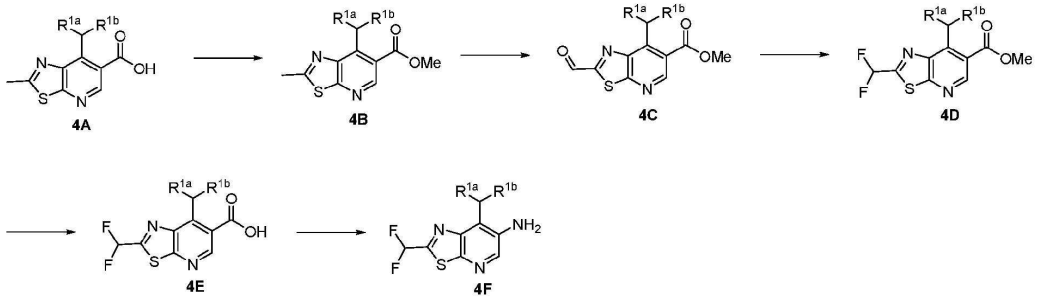
으로, 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서 수행된다. 화학식 (2D)의 화합물은 감소된 온도에서 화학식 (2B)의 화합물을 수소화나트륨으로 처리한 후, 용매, 예컨대 비제한적으로, 테트라하이드로푸란 중에서 화학식 (2C)의 화합물(여기서, R^5 및 X^1은 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 화학식 (2D)의 화합물은 용매, 예컨대 1,4-다이옥산, 메탄올, 또는 이들의 혼합물 중에서 염산으로 처리하여 화학식 (2E)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (2F)의 화합물(여기서, A는 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 주위 온도에서 염화옥살릴으로 처리되어 중간체 산 클로라이드를 제공한 후, 화학식 (2E)의 화합물 및 염기, 예컨대 비제한적으로, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민과 반응하여 화학식 (2G)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 용매, 예컨대 다이클로로메탄, *N,N*-다이메틸포름아미드, 또는 이들의 혼합물 중에서 수행된다.

[0167] 반응도식 3

[0168] 

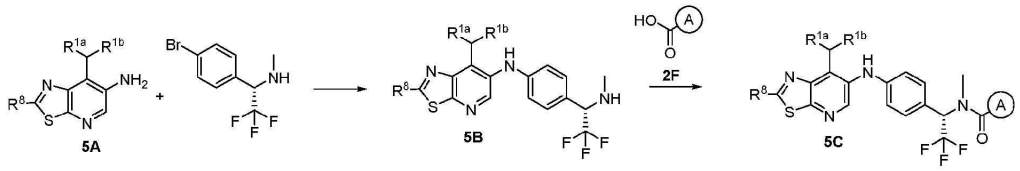
[0169] 반응도식 3은 화학식 (I)의 화합물을 나타내는 화학식 (3A)의 화합물의 합성을 기재한다. 화학식 (1G)의 화합물(여기서, R^{1A}, R^{1B}, 및 R^8은 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산세슘 및 촉매, 예컨대 비제한적으로, XantPhos Pd G3의 사용을 포함할 수 있는 부흐발트 커플링 반응 조건 하에서 화학식 (2G)의 화합물(여기서, R^2, R^3, R^4, R^5 및 A는 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 커플링되어 화학식 (3A)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 승온에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-다이옥산 중에서 수행된다.

[0170] 반응도식 4

[0171] 

[0172] 반응도식 4에 나타낸 바와 같이, 화학식 (4A)의 화합물(여기서, R^{1a} 및 R^{1b}는 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산칼륨의 존재 하에서 요오도메탄으로 처리되어 화학식 (4B)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 주위 온도에서 용매, 예컨대 비제한적으로, *N,N*-다이메틸포름아미드 중에서 수행된다. 화학식 (4B)의 화합물은 이산화셀레늄으로 처리되어 화학식 (4C)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 승온에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-다이옥산 중에서 수행된다. 화학식 (4D)의 화합물은 저온에서 화학식 (4C)의 화합물을 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트라이플루오라이드로 처리한 후 가열함으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 용매, 예컨대 비제한적으로, 톨루엔 중에서 수행된다. 용매, 예컨대 메탄올 중에서 주위 온도에서 화학식 (4D)의 화합물을 염기, 예컨대 탄산나트륨으로 처리하여 화학식 (4E)의 화합물을 얻을 것이다. 화학식 (4F)의 화합물은 염기, 예컨대 트라이에틸아민의 존재 하에서 *tert*-부탄올 중에서 화학식 (4E)의 화합물을 다이페닐 포스포르아지데이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 승온에서 수행된다. 화학식 (4F)의 화합물은 반응도식 3에 기재된 바와 같이 이용되어 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

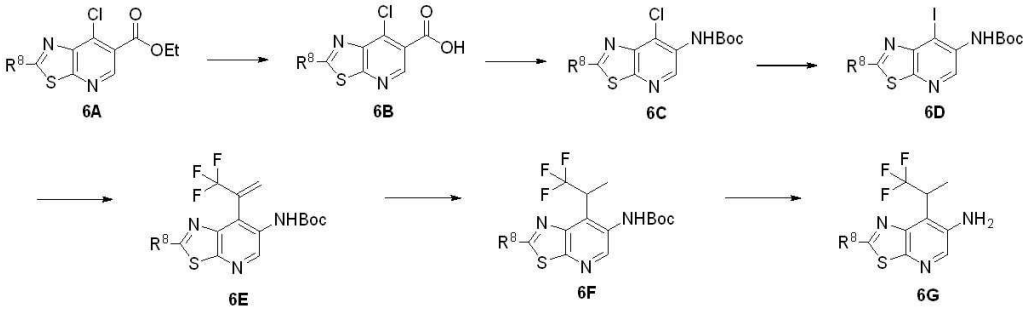
[0173] 반응도식 5



[0174]

[0175] 반응도식 5는 화학식 (I)의 화합물을 나타내는 화학식 (5C)의 화합물의 합성을 기재한다. 화학식 (5A)의 화합물(여기서, R^8, R^{1a}, 및 R^{1b}는 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산세슘 및 촉매, 예컨대 비제한적으로, XantPhos Pd G3의 사용을 포함할 수 있는 부흐발트 커플링 반응 조건 하에서 (*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로-*N*-메틸에탄-1-아민에 커플링되어 화학식 (5B)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 승온에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 1,4-다이옥산 중에서 수행된다. 화학식 (2F)의 화합물(여기서, A는 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 주위 온도에서 다이클로로메탄 중에서 2,4-다이클로로-6-메톡시-1,3,5-트라이아진 및 *N*-메틸모르폴린으로 처리된 후, 화학식 (5B)의 화합물을 첨가하여 화학식 (5C)의 화합물(이는 화학식 (I)의 화합물을 대표함)을 제공할 수 있다.

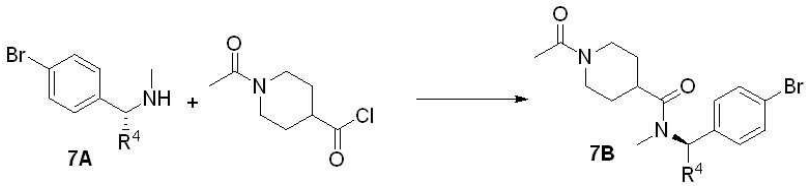
[0176] 반응도식 6



[0177]

[0178] 반응도식 6에 나타낸 바와 같이, 화학식 (6A)의 화합물(여기서, R^8은 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 염기, 예컨대 비제한적으로, LiOH로 처리되어 화학식 (6B)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 수성 용매 시스템, 예컨대 비제한적으로, 물과 1,4-다이옥산의 혼합물 중에서 주위 온도에서 수행된다. 화학식 (6C)의 화합물은 염기, 예컨대 트라이에틸아민의 존재 하에서 *tert*-부탄올 중에서 화학식 (6B)의 화합물을 다이페닐 포스포르아지데이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 승온에서 수행된다. 화학식 (6C)의 화합물은 요오드화나트륨 및 아세틸 클로라이드로 처리되어 화학식 (6D)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 감소된 온도에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 아세토니트릴 중에서 수행된다. 화학식 (6E)의 화합물은 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산세슘 및 촉매, 예컨대 비제한적으로, [비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄의 존재 하에서 화학식 (6D)의 화합물을 4,4,6-트라이메틸-2-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-다이옥사보리난과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 승온에서 수행되고, 용매, 예컨대 1,2-다이메톡시에탄, 물, 또는 이들의 혼합물 중에서 마이크로파 조사를 통해 가열될 수 있다. 화학식 (6E)의 화합물은 수소 가스 및 팔라듐(탄소 상 5 중량%)으로 처리되어 화학식 (6F)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 승온에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 에탄올 중에서 수행된다. 화학식 (6G)의 화합물은 주위 온도에서 다이클로로메탄 중에서 화학식 (6F)의 화합물을 2,2,2-트라이플루오로아세트산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 화학식 (6G)의 화합물은 반응도식 3에 기재된 바와 같이 이용되어 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

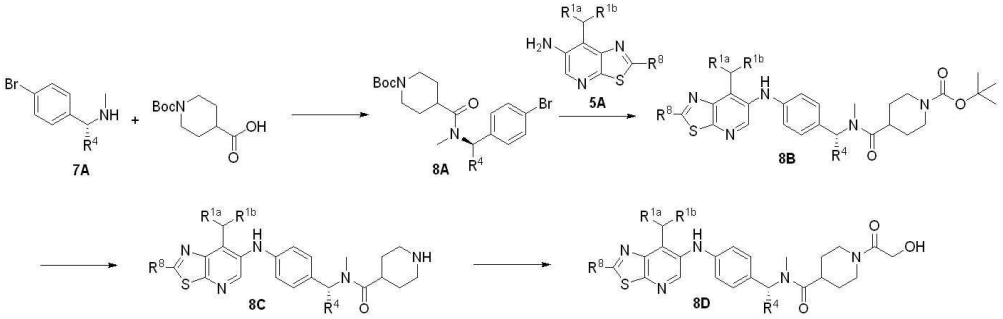
[0179] 반응도식 7



[0180]

[0181] 반응도식 7은 화학식 (I)의 합성에서 중간체로서 사용될 수 있는 화학식 (7B)의 화합물의 합성을 기재한다. 화학식 (7A)의 화합물(여기서, R^4는 본 명세서에 기재된 바와 같음)은 피리딘 및 *N,N*-다이메틸피리딘-4-아민의 존재 하에서 1-아세틸피페리딘-4-카르보닐 클로라이드와 반응되어 화학식 (7B)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0182] 반응도식 8

[0183] 

[0184] 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산은 주위 온도에서 염화옥살릴으로 처리되어 중간체 산 클로라이드를 제공한 후, 화학식 (7A)의 화합물(여기서, R^4는 본 명세서에 기재된 바와 같음), 및 염기, 예컨대 비제한적으로, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민과 반응하여 화학식 (8A)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 저온에서 용매, 예컨대 다이클로로메탄, *N,N*-다이메틸포름아미드, 또는 이들의 혼합물 중에서 수행된다. 화학식 (8A)의 화합물은 염기, 예컨대 비제한적으로, 탄산세슘 및 촉매, 예컨대 비제한적으로, XPhos Pd G3의 존재를 포함하는 부흐발트 커플링 조건 하에서 화학식 (5A)의 화합물과 반응되어 화학식 (8B)의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 승온에서 용매, 예컨대 비제한적으로, 다이옥산 중에서 수행된다. 화학식 (8C)의 화합물은 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 화학식 (8B)의 화합물을 산, 예컨대 2,2,2-트라이플루오로아세트산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 나타내는 화학식 (8D)의 화합물은 커플링제, 예컨대 비제한적으로, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, 및 염기, 예컨대 비제한적으로, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민의 존재 하에서 화학식 (8C)의 화합물을 2-하이드록시아세트산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로, 주위 온도에서 용매, 예컨대 비제한적으로, *N,N*-다이메틸포름아미드 중에서 수행된다.

[0185] 합성 반응도식, 및 합성예 섹션에 예시된 바와 같은 구체적인 실시예는 예시적이며, 첨부된 청구범위의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해될 수 있다. 합성 방법 및 구체적인 실시예의 모든 대체물, 변형물, 및 등가물은 청구범위의 범주 내에 포함된다.

[0186] 각각의 개별 단계에 대한 최적 반응 조건 및 반응 시간은 사용된 반응물질, 및 사용된 반응물질에 존재하는 치환체에 따라 달라질 수 있다. 구체적인 절차는 합성 실시예 섹션에 제공되어 있다. 달리 기재되지 않는 한, 출발 물질 및 시약은 구매가능하거나, 또는 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 구매가능한 물질로부터 당업자에 의해 제조될 수 있다.

[0187] **약제학적 조성물**

[0188] 의약품으로서 사용될 때, 본 개시내용의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 포함할 수 있다.

[0189] **사용 방법**

[0190] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 ABC-DLBCL을 앓고 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 용어 "투여하는"은 화합물을 이를 필요로 하는 대상체와 접촉시키는 방법을 지칭한다.

[0191] 다른 실시 형태에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 의약품에 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 개시내용의 화합물, 또는 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 ABC-DLBCL을 포함한 본 명세서에 기재된 바와 같은 질병 또는 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0192] 본 개시내용은 또한 ABC-DLBCL의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약

제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0193] **실시예**

[0194] 하기 실시예는 예시적인 목적으로 사용될 수 있으며, 본 개시내용의 범주를 좁히는 것으로 여겨져서는 안 된다.

[0195] 모든 시약은 상업용 등급을 가지며, 달리 언급되지 않는 한 추가의 정제 없이 제공받은 그대로 사용하였다. 구매가능한 무수 용매가 불활성 분위기 하에서 수행되는 반응에 사용되었다. 시약 등급 용매가, 달리 명시되지 않는 한, 모든 다른 경우에 사용되었다. ^{1}H NMR 스펙트럼에 대한 화학적 이동(chemical shift)(δ)은 내부 기준으로서의 테트라메틸실란(δ 0.00) 또는 적절한 잔류 용매 피크, 즉, $CHCl_3$(δ 7.27) 대비 백만분율(part per million, ppm)로 보고되었다.

[0196] 다음 약어는 달리 명시되지 않는 한 지시된 의미를 갖는다: NMR - 핵 자기 공명; s - 일중항; br s - 넓은 일중항; d - 듀플렛 또는 이중항; m - 다중항; t - 삼중항; q - 사중항; LC/MS 또는 LCMS - 액체 크로마토그래피-질량 분석법; min - 분; mL - 밀리리터; μL - 마이크로리터; L - 리터; g - 그램; mg - 밀리그램; mmol - 밀리몰; HPLC - 고압 액체 크로마토그래피; ppm - 백만분율; DCI - 탈착 화학 이온화; DSI - 액적 분무 이온화; ESI - 전기분무 이온화; M - 몰농도(몰/리터); N - 노르말 농도(당량/리터); APCI - 대기압 화학 이온화.

[0197] 실시예 1

[0198] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드

[0199] 실시예 1A

[0200] (*R*)-4,4-다이메틸-2-옥소테트라하이드로푸란-3-일 7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0201] *N*,*N*'-다이사이클로헥실카르보다이이미드(175 g) 및 4-다이메틸아미노피리딘(9.44 g)을 다이클로로메탄(2 L) 중 7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실산(195 g, 국제 특허 출원 공개 WO2018020474A1호)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. (*R*)-3-하이드록시-4,4-다이메틸다이하이드로푸란-2(3*H*)-온(101 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 50℃에서 30분 동안 테트라하이드로푸란(2.5 L)으로 분쇄(triturate)하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 부피를 대략 400 mL로 감소시키고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 0.2H), 8.70 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.63 (s, 0.2H), 5.45 - 5.39 (m, 0.2H), 5.36 (q, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.30 - 3.29 (m, 0.7H), 2.90 (s, 3H), 1.78 (d, 0.7H), 1.74 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (br s, 0.7H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 0.7H).

[0202] 실시예 1B

[0203] (*R*)-4,4-다이메틸-2-옥소테트라하이드로푸란-3-일 7-((*S*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트; 및

[0204] 실시예 1C

[0205] (*R*)-4,4-다이메틸-2-옥소테트라하이드로푸란-3-일 7-((*R*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0206] 테트라하이드로푸란(3 L) 중 실시예 1A(370 g)를 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 부피를 약 1 L로 감소시키고, 이어서 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 조(crude) 생성물을 얻었다. 이 과정을 3회 반복하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 실시예 1B를 얻었다. 첫 번째 여과의 모액(mother liquor)을 진공 중에서 농축시켜 실시예 1C를 얻었다. 실시예 1B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). 합한 실시예 1B의 키랄 순도: 97.66% *de*. 실시예 1C의 키랄 순도: 92% *de*.

[0207] 실시예 1D

[0208] (*S*)-7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실산

[0209] 물(1.2 L) 중 실시예 1B(230 g) 및 수소화리튬 수화물(79 g)의 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 물(2 L)로 희석시켰다. 6 M HCl 수용액을 첨가하여 pH를 1.57로 조정하였다. 혼합물을 50분의 기간에 걸쳐 100℃로 가열하고, 이어서 100℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 5시간의 기간에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 조 생성물을 얻었으며, 이것을 25℃에서 30분 동안 물(2 L)로 분쇄하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 3시간의 기간에 걸쳐 공기-건조시키고, 50℃에서 6시간 동안 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (d, 3H). 하나의 교환가능한 양성자가 관찰되지 않았다.

[0210] 실시예 1E

[0211] *tert*-부틸 (*S*)-(7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0212] 질소 분위기 하에서 40℃에서 *tert*-부탄올(305 mL) 중 실시예 1D(20 g)의 용액에 트라이에틸아민(14.36 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 다이페닐 포스포르아지데이트(18.79 mL)를 약 6분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 수산화나트륨(물 중 5 중량%, 60 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이것을 진공 중에서 농축시켰다. 물(200 mL)을 첨가하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(2 × 200 mL)로 세척하고, 1시간 동안 공기-건조시켰다. 침전물에 에틸 아세테이트(600 mL)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 약 40℃로 가온하고, 약간 탁한 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.56 (d, 9H). MS (ESI) *m/z* 324.3 $(M+H)^+$.

[0213] 실시예 1F

[0214] (*S*)-7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0215] 10℃에서 무수 다이클로로메탄(201 mL) 중 실시예 1E(22.9 g)의 용액에 7분의 기간에 걸쳐 2,2,2-트라이플루오로아세트산(46.4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 다이클로로메탄(100 mL)을 첨가하고, 인산수소이나트륨(물 중 1 M)을 첨가하여 중성 pH로 조정하였다. 상을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트(150 mL)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 5분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 헵탄(150 mL)으로 희석시키고, 5분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 약 80 mL가 될 때까지 진공 중에서 농축시켰다. 헵탄(150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 (s, 1H), 5.50 (q, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.57 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 224.2 $(M+H)^+$.

[0216] 실시예 1G

[0217] (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드

[0218] 1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에타논(3.01 mL),(*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(2.99 g) 및 테트라아이소프로폭시티타늄(14.63 mL)의 혼합물을 테트라하이드로푸란(200 mL) 중에 용해시키고, 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 리튬 트라이-*sec*-부틸보로하이드라이드(테트라하이드로푸란 중 1 M, 59.3 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 염수(50 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 주위 온도로 가온되게 하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 4.80 (p, 1H), 3.59 (d, 1H), 1.25 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*

358/360 $(M+H)^+$.

[0219] 실시예 1H

[0220] (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-2-다이메틸프로판-2-설핀아미드

[0221] 0℃에서, 수소화나트륨(0.475 g)을 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 실시예 1G(3.73 g)의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(3.26 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 0℃에서 10분 동안 그리고 주위 온도에서 추가 10분 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 60% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.05 (q, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 372.1/374.2 $(M+H)^+$.

[0222] 실시예 1I

[0223] (*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로-*N*-메틸에탄아민

[0224] 1,4-다이옥산(15 mL) 및 메탄올(15 mL) 중 실시예 1H(1.90 g)의 용액에 1,4-다이옥산 중 4 M HCl(5.10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 중에서 농축시키고, 0.5 M HCl 수용액(80 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다. 수산화나트륨(물 중 2 M)을 수성 층에 첨가하여 pH 14로 조정하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 4.30 (p, 1H), 2.87 (dq, 1H), 2.20 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 268.1/270.1 $(M+H)^+$.

[0225] 실시예 1J

[0226] (*S*)-*N*-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-다이옥사이드

[0227] 다이클로로메탄(20 mL) 중 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복실산 1,1-다이옥사이드(0.83 g)의 용액에 염화옥살릴(0.41 mL) 및 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(0.014 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(10 mL) 중에 용해시키고, 다이클로로메탄(10 mL) 중 실시예 1I(0.96 g) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(1.876 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90분 동안 교반하고, 다이클로로메탄(20 mL) 및 염수(30 mL)를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 다이클로로메탄(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 탄산수소나트륨 수용액(2 × 30 mL)으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.54 (q, 1H), 3.31 - 3.00 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 428/430 $(M+H)^+$.

[0228] 실시예 1K

[0229] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0230] 1,4-다이옥산(6 mL) 중 실시예 1F(60 mg), 실시예 1J(127 mg) 및 탄산세슘(263 mg)의 탈기된 혼합물에 XantPhos Pd G3([(4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐)-2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트)(25.5 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 80% 에틸 아세테이트-에탄올(3:1)/2-메틸펜탄)로 정제하

고, 잔류물을 다이클로로메탄/2-메틸펜탄으로부터 침전시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6, 90℃) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.39 (q, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24 - 3.03 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.10 (td, 4H), 1.54 (d, 3H). MS (ESI) m/z 571.2 $(M+H)^+$.

[0231] 실시예 2

[0232] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0233] 실시예 11G(50 mg, 0.180 mmol), 실시예1J(85 mg, 0.198 mmol), XPhos Pd G2(14.19 mg, 0.018 mmol) 및 탄산세슘(176 mg, 0.541 mmol)을 1,4-다이옥산(0.9 mL) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 10분 동안 질소로 스파징하고, 반응 바이알을 밀봉하였다. 반응물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 40 g 실리카 겔 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.93 (q, J = 7.6 ㎐, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 - 3.07 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.16 - 1.97 (m, 4H). MS(APCI) m/z 625.3$(M+H)^+$.

[0234] 실시예 3

[0235] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0236] 실시예 3A

[0237] 에틸 2-메틸-7-비닐티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0238] 1,4-다이옥산(600 mL) 및 물(100 mL) 중 에틸 7-클로로-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트(60 g, 234 mmol, 국제 특허 출원 공개 WO2018020474A1호, 실시예 16, 단계 2)의 혼합물에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(72.0 g, 467 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(27.0 g, 23.37 mmol) 및 Na_2CO_3(61.9 g, 584 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 이후에 추가 배치(batch)의 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(14.4 g, 93.4 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(5.4 g, 4.67 mmol), 및 Na_2CO_3(12.4 g, 116.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 추가 4시간 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 반응물을 물(500 mL)로 켄칭(quenching)하고, 에틸 아세테이트(3 × 1500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(1:4 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, J = 7.1 ㎐, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.30-4.42 (m, 2H), 5.89-5.97 (m, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 8.82 (s, 1H). LCMS (ES) m/z $(M+H)^+$ 249.2.

[0239] 실시예 3B

[0240] 2-메틸-7-비닐티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실산

[0241] 1,4-다이옥산(960 mL) 및 물(720 mL) 중 실시예 3A(120 g, 483 mmol)의 용액에 수산화리튬(17.36 g, 725 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 대부분의 1,4-다이옥산을 제거하였다. 2 M HCl 수용액을 사용하여 pH를 약 3으로 조정하고, 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 물(1000 mL)로 세척하고, 테트라하이드로푸란(1000 mL) 중에 용해시키고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 (s, 3H), 5.95 (dd, J = 11.7, 2.1 ㎐, 1H), 6.74 (dd, J = 17.6, 2.1 ㎐, 1H), 7.45 (dd, J = 17.6, 11.7 ㎐, 1H), 8.87 (s, 1H), 13.62 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 221 $(M+H)^+$.

[0242] 실시예 3C

[0243] *tert*-부틸 (2-메틸-7-비닐티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0244] 톨루엔(1095 mL, 분자체로 건조됨) 중 실시예 3B(73g, 331 mmol, 오븐에 의해 건조됨), 트라이에틸아민(138 mL, 994 mmol, 분자체로 건조됨)의 혼합물에 다이페닐포스포릴 아지드(137 g, 497 mmol)를 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반된 후에, *tert*-부탄올(91 mL, 994 mmol, 분자체로 건조됨)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 농축시켜 부피를 작게 하였다. 잔류물을 물(1000 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(1:3 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 5.89 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 6.86 (d, J = 15.2 ㎐, 1H), 6.93-7.06 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 292.25 $(M+H)^+$.

[0245] 실시예 3D

[0246] *tert*-부틸 (7-포르밀-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0247] 실시예 3C(50 g, 172 mmol)를 아세토니트릴(750 mL), 물(750 mL), 및 테트라하이드로푸란(750 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 오스뮴산(VI)칼륨 2수화물(6.32 g, 17.16 mmol), 이어서 과요오드산나트륨(110 g, 515 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 20℃로 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 다이클로로메탄(2500 mL) 및 물(2000 mL) 중에 용해시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(800 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 (s, 9H), 2.93 (s, 3H), 9.41 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.81 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 294.05 $(M+H)^+$.

[0248] 실시예 3E

[0249] *tert*-부틸 (7-(2,2-다이플루오로-1-하이드록시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0250] *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(350 mL) 중 실시예 3D(50 g, 170 mmol) 및 트라이페닐포스핀(71.5 g, 273 mmol)의 현탁액에 (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란(42.4 mL, 273 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 1.5 M 수산화칼륨(352 mL, 528 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액(400 mL)으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(4 × 800 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(700 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(3:7 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여, *tert*-부틸 (7-(2,2-다이플루오로-1-하이드록시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트(50 g, 순도 83%, $POPh_3$를 함유함) 및 *tert*-부틸 (7-(2,2-다이플루오로-1-하이드록시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트(265 g, 순도 65%, $POPh_3$를 함유함)를 얻었다. $POPh_3$를 다음 단계에서 제거하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (s, 9H), 2.82 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.39 (t, J = 55.2 ㎐, 1H), 7.28 -7.43 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 346.25 $(M+H)^+$.

[0251] 실시예 3F

[0252] 1-(6-아미노-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-7-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-올

[0253] 1,4-다이옥산 중 4 M HCl(500 mL, 2000 mmol) 중 실시예 3E(50 g, 145 mmol)의 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화하고, 에틸 아세테이트(4 × 600 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(800 mL), 포화 중탄산나트륨 용액(800 mL) 및 염수(800 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(2:3 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정

제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (s, 3H), 5.58 (d, J = 26.5 ㎐, 3H), 6.12-6.49 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 346.01 $(M+H)^+$.

[0254] 실시예 3G

[0255] (*R*)-7-(2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0256] 실시예 3H

[0257] (*S*)-7-(2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0258] 0℃에서 *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(500 mL) 중 실시예 3E(25 g, 102 mmol)의 용액에 수소화나트륨(4.89 g, 122 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 요오도메탄(15.92 g, 112 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 반포화 염수 용액(1000 mL)으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(4 × 600 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(3 × 600 mL), 염수(3 × 500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 조 라세미 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(1:4 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여, 거울상 이성질체들의 혼합물로서 원하는 생성물(49.3 g)을 얻었다. 거울상 이성질체들을 CHIRAL ART 셀룰로스-SB, 5*25 cm, 10 μm 컬럼을 사용하는 분취용 키랄 SFC로 분리하였다. 사용된 조건은 다음과 같다: 이동상 A: CO_2, 이동상 B: 아이소프로필 알코올(메탄올 중 0.5% 2 M 암모니아 용액); 유량: 200 mL/분; 구배: 등용매 20% B; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 bar; 파장: 220 nm. 실시예 3G 체류 시간: 6.93분; 실시예 3H 체류 시간: 8.25분. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.76 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 5.34-5.45 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 6.36-6.65 (m, 1H), 8.09 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 260 $(M+H)^+$.

[0259] 실시예 3I

[0260] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0261] 1,4-다이옥산(2 mL) 중 실시예 3G(39 mg), 실시예 1J(85 mg) 및 탄산세슘(147 mg)의 탈기된 혼합물에 XantPhos Pd G3(14.26 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.89 - 6.62 (m, 1H), 5.31 (dt, 1H), 6.43 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 4H). MS (ESI) m/z 607.2 $(M+H)^+$.

[0262] 실시예 4

[0263] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0264] 실시예 4A

[0265] 1-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-온

[0266] 테트라하이드로푸란(500 mL) 중 1-브로모-4-요오도벤젠(50 g, 177 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(78 mL, 194 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 에틸 2,2-다이플루오로아세테이트(24.12 g, 194 mmol)를 -78℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 추가 1시간 동안, 그리고 이어서 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl 수용액(15 mL)으로 켄칭하고, 다이클로로메탄(3 × 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO) δ ppm 7.16 (t, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.94- 8.01 (m, 2H).

[0267] 실시예 4B

[0268] (*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로-*N*-메틸에탄아민

[0269] 다이클로로메탄(450 mL) 중 실시예 4A(30 g, 128 mmol), 에틸 알코올 중 메탄아민(39.6 g, 383 mmol) 및 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드(72.6 g, 255 mmol)의 용액에 시아노붕수소화나트륨(16.04 g, 255 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수산화암모늄(물 중 33%)으로 켄칭하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(1:1 석유 에테르/다이클로로메탄)로 정제하였다. 거울상 이성질체들을 헥산(0.1% 다이에틸아민)/아이소프로판올(20 mL/분; 10분)로 용리되는 CHIRALPAK® OD-H 컬럼(20 × 250 mm, 5 마이크로미터)을 사용하는 정상 HPLC 상에서 분리하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.16 (s, 3H), 2.54 (d, J = 3.2 ㎐, 1H), 3.79-3.94 (m, 1H), 5.89-6.25 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H). MS (ESI) m/z 250 $(M+H)^+$. $[\alpha]^{22.7}_D$ = +50.67($C_{0.01}$ CH_3OH).

[0270] 실시예 4C

[0271] *N*-(4-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(메틸아미노)에틸)페닐)-7-((*S*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0272] 실시예 1F(152 mg, 0.682 mmol), 실시예 4B(155 mg, 0.620 mmol), XPhos Pd G2(48.8 mg, 0.062 mmol) 및 탄산세슘(606 mg, 1.859 mmol)을 1,4-다이옥산(8.9 mL) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 5분 동안 질소로 스파징하고, 베셀(vessel)을 밀봉하였다. 반응물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피(40 g 실리카 겔, 0 내지 70% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) m/z 393.0 $(M+H)^+$.

[0273] 실시예 4D

[0274] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0275] 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복실산 1,1-다이옥사이드(113 mg, 0.633 mmol), 2,4-다이클로로-6-메톡시-1,3,5-트라이아진(142 mg, 0.791 mmol), 및 *N*-메틸모르폴린(87 μL, 0.791 mmol)을 다이클로로메탄(2.7 mL) 중에서 혼합하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 다이클로로메탄(2.7 mL) 중 실시예 4C(207 mg, 0.527 mmol)의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC(C18 Phenomenex® LUNA®, 250 × 50 mm, 10 내지 90% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 직접 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 농축시키고, 아세토니트릴 중에 재용해시켰다. 샘플을 1 g SiliCycle SiliaPrep 카르보네이트 카트리지를 통해 여과함으로써 탈염하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 ㎐, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.66 (t, J = 54.9 ㎐, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.06 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.09 (q, J = 7.1, 5.4 ㎐, 4H), 1.54 (d, J = 6.6 ㎐, 3H). MS(APCI) m/z 553.2$(M+H)^+$.

[0276] 실시예 5

[0277] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0278] 실시예 5A

[0279] 7-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸-*N*-(4-((*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(메틸아미노)에틸)페닐)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0280] 1,4-다이옥산(19 mL) 중 실시예 3H(1.00 g, 3.86 mmol), 실시예 1I(1.29 g, 4.24 mmol), 및 탄산세슘(3.77 g, 11.6 mmol)을 2분 동안 N_2로 스파징하였다. XPhos Pd G4(메탄설포네이토(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이-i-프로필-1,1'-바이페닐)(2'-메틸아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(ii), 0.33 g, 0.39 mmo

l)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 규조토 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔(0 내지 70% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 ㎐, 3H), 6.95 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.75 (ddd, J = 57.6, 54.5, 5.9 ㎐, 1H), 5.34 (dt, J = 13.9, 5.7 ㎐, 1H), 4.10 (q, J = 8.1 ㎐, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.22 (d, J = 5.8 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 447.7 $(M+H)^+$.

[0281] 실시예 5B

[0282] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0283] 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복실산 1,1-다이옥사이드(0.60 g, 3.36 mmol), 2,4-다이클로로-6-메톡시-1,3,5-트라이아진(0.65 g, 3.58 mmol), CH_2Cl_2(50 mL), 및 *N*-메틸모르폴린(0.394 mL, 3.58 mmol)을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 실시예 5A(1.00 g, 2.24 mmol)를 첨가하고, 합한 용액을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 결정된 바와 같이 완료 시에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA® HPLC 컬럼, 물/0.1% 트라이플루오로아세트산 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리됨)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 단리하였다. 투명한 분획들을 합하고, 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 수용액을 에틸 아세테이트를 사용하여 분배하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켜 원하는 생성물을 유리 염기화하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.01 6.92 (m, 2H), 6.75 (ddd, J = 57.7, 54.3, 5.9 ㎐, 1H), 6.44 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.31 (dt, J = 14.1, 5.5 ㎐, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 3.06 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.17 1.91 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 607.3 $(M+H)^+$.

[0284] 실시예 6

[0285] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0286] 실시예 6A

[0287] *N*-(4-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(메틸아미노)에틸)페닐)-7-((*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0288] 실시예 1F 대신 실시예 3G를 사용하여, 실시예 4C에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(235 mg, 86%)을 제조하였다. MS(APCI) m/z 429.3$(M+H)^+$.

[0289] 실시예 6B

[0290] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0291] 실시예 4C 대신 실시예 6A를 사용하여, 실시예 4C에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(145 mg, 45%)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 ㎐, 2H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (ddd, J = 56.8, 54.8, 5.5 ㎐, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (ddd, J = 13.0, 7.3, 5.5 ㎐, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 - 3.04 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.21 - 1.95 (m, 4H). MS(APCI) m/z 589.3$(M+H)^+$.

[0292] 실시예 7

[0293] *N*-에틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-

b]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0294] 실시예 7A

[0295] (*S*)-1-(4-브로모페닐)-*N*-에틸-2,2,2-트라이플루오로에탄아민

[0296] 메탄올(5.3 mL) 중 실시예 1I(0.4 g, 1.575 mmol)의 용액에 아세트알데하이드(0.088 mL, 1.575 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 붕수소화나트륨(0.119 g, 3.15 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 역상 HPLC(250 × 50 mm Phenomenex® LUNA® C18, 10 내지 90% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 16.03%)을 얻었다. MS(APCI) *m*/*z* 282.2(M+H)$^+$.

[0297] 실시예 7B

[0298] (*S*)-*N*-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-에틸테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-다이옥사이드

[0299] 다이클로로메탄(1.880 mL) 중 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복실산 1,1-다이옥사이드(0.084 g, 0.47 mmol)의 용액에 0℃에서 염화옥살릴(0.470 mL, 0.940 mmol) 및 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(3.64 μL, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온하면서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르보닐 클로라이드 1,1-다이옥사이드를 얻었으며, 이것을 다이클로로메탄(0.8 mL) 중에서 혼합하였다. 현탁액을 다이클로로메탄(0.8 mL) 중 실시예 7A(66.3 mg, 0.235 mmol) 및 트라이에틸아민(0.07 mL, 0.470 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔, 0 내지 70% 아세톤/헵탄)로 직접 정제하여 표제 화합물(15 mg, 14.43%)을 얻었다. MS(APCI) *m*/*z* 442.1(M+H)$^+$.

[0300] 실시예 7C

[0301] *N*-에틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0302] 실시예 1F(19.69 mg, 0.088 mmol), 실시예 7B(30 mg, 0.068 mmol), XPhos Pd G2(5.34 mg, 6.78 μmol) 및 탄산세슘(66.3 mg, 0.203 mmol)을 1,4-다이옥산(1.0 mL) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 5분 동안 질소로 스파징하고, 베셀을 밀봉하였다. 반응물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10 내지 90% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 수집된 분획들을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔, 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄)로 재정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.04 (m, 10H), 2.83 (s, 3H), 2.27 - 1.95 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (m, 3H). MS(APCI) *m*/*z* 585.2(M+H)$^+$.

[0303] 실시예 8

[0304] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0305] 실시예 8A

[0306] (*R*)-7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실산

[0307] 실시예 1C(20 g, 54.9 mmol), 수산화리튬-H_2O(11.52 g, 274 mmol), 테트라하이드로푸란(80 mL), 및 물(40 mL)을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 테트라하이드로푸란을 감압 하에서 제거하고, 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 물로 세척하였다. 수성 여과액을 진한 HCl(37 중량%)을 사용하여 pH 1로 산성화하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 물로 세척하고, 60℃에서 24시간 동안 진공 하에서 건조시켰다. 수성 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 물로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 60℃에서 24시간 동안

진공 하에서 건조시켰다. 합한 여과 케이크를 건조시킨 후에 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 13.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 5.31 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 253.4 $(M+H)^+$.

[0308] 실시예 8B

[0309] *(R)*-7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0310] 실시예 8A(11.6 g, 46.2 mmol), *tert*-부탄올(300 mL), *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(40 mL, 231 mmol), 및 다이페닐 포스포르아지데이트(11.9 mL, 55.4 mmol)를 90℃에서 90분 동안 가열하였다. 완료 시에 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(0 내지 40% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 boc-보호된 아닐린을 얻었다. boc-보호된 아닐린을 트라이플루오로아세트산과 CH_2Cl_2의 1:1 혼합물 중에 용해시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 용액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(0 내지 80% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.37 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 224.4 $(M+H)^+$.

[0311] 실시예 8C

[0312] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0313] 1,4-다이옥산(507 mL) 중 실시예 8B(5.65 g, 3.86 mmol), 실시예 1I(12.5 g, 29.1 mmol), 및 탄산세슘(24.8 g, 11.6 mmol)을 5분 동안 N_2로 스파징하였다. XPhos Pd G4(3.27 g, 3.80 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용액을 50℃로 냉각시켰다. 피롤리딘-1-카르보다이티오산, 암모니아 염(2.08 g, 12.7 mmol), 및 물(5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 필터 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하였다. 이 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 HPLC 컬럼, 물/0.1% 트라이플루오로아세트산 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리됨)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 단리하였다. 투명한 분획들을 합하고, 농축시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트를 사용하여 분배하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켜 원하는 생성물을 유리 염기화하였다. 부분입체 이성질체 순도를 >99%로 개선하기 위해, 이 물질을 35℃, 150 mL/분, 120 bar에서 CO_2 중 20% 메탄올로 용리되는 CHIRALPAK® OJ-H 컬럼(30 × 250 ㎜, 5 마이크로미터)을 사용하는 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)에 적용시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.73 (d, J = 15.3 ㎐, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.10 7.02 (m, 2H), 6.45 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.24 (dd, J = 13.3, 3.5 ㎐, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.21 3.15 (m, 1H), 3.17 3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.14 1.95 (m, 5H), 1.52 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI+) m/z 571.7 $(M+H)^+$.

[0314] 실시예 9

[0315] *N*-{(1*S*)-1-[3,5-다이플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0316] 실시예 9A

[0317] (*R*,*E*)-*N*-(4-브로모-3,5-다이플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드

[0318] 다이클로로에탄(200 mL) 중 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(16.4 g, 136 mmol) 및 4-브로모-3,5-다이플루오로벤즈알데하이드(10 g, 45.2 mmol)의 혼합물에 N_2 하에서 20℃에서 황산구리(II)(21.7 g, 136 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 실리카

겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(10:1 내지 약 5:1 = 석유 에테르:에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.45 (d, J = 6.5 ㎐, 2H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 324.0 $(M+H)^+$.

[0319] 실시예 9B

[0320] (*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-브로모-3,5-다이플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아미드

[0321] *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(100 mL) 중 테트라부틸암모늄 아세테이트(4.65 g, 15.4 mmol) 및 실시예 9A(5 g, 15.4 mmol)의 혼합물에 N_2 하에서 -55℃에서 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란(4.93 mL, 30.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 -40℃에서 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 × 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(10:1 내지 3:1 = 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.09 (d, J = 6.8 ㎐, 2H), 4.81 (t, J = 7.2 ㎐, 1H), 3.65 (br d, J = 7.3 ㎐, 1H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 394.0 $(M+H)^+$.

[0322] 실시예 9C

[0323] (*S*)-1-(4-브로모-3,5-다이플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-아민

[0324] 에틸 아세테이트(10 mL) 중 실시예 9B(7.5 g, 19.0 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 중 4 N HCl의 용액(100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 메틸 *tert*-부틸 에테르로 희석시켰다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 여과하여 (*S*)-1-(4-브로모-3,5-다이플루오로페닐) 2,2,2-트라이플루오로에탄아민, 하이드로클로라이드를 얻었다. 하이드로클로라이드를 물(20 mL) 중에 용해시키고, $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 중화시키고, 다이클로로메탄(3 × 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켜 (*S*)-1-(4-브로모-3,5-다이플루오로페닐)-2,2,2- 트라이플루오로 에탄아민(5.2 g, 92%)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.16 - 7.05 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.0 ㎐, 1H), 1.78 (br d, J = 2.2 ㎐, 2H). LCMS m/z 290.0 $(M+H)^+$.

[0325] 실시예 9D

[0326] (*S*)-1-(4-브로모-3,5-다이플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로-*N*-메틸에탄-1-아민

[0327] 메탄올(50 mL) 중 실시예 9C(2.5 g, 8.62 mmol)의 혼합물에 20℃에서 포름알데하이드(0.839 g, 10.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. $NaBH_4CN$(1.63 g, 25.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 합한 혼합물을 빙수(50 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(20:1 내지 5:1 = 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.08 (d, J = 7.1 ㎐, 2H), 4.03 (q, J = 6.9 ㎐, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.69 (br s, 1H). LCMS m/z 304.0 $(M+H)^+$.

[0328] 실시예 9E

[0329] (*S*)-*N*-(1-(4-브로모-3,5-다이플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-다이옥사이드

[0330] 다이클로로메탄(10 mL) 중 실시예 9D(1 g, 3.29 mmol) 및 트라이에틸아민(1.38 mL, 9.87 mmol)의 용액에 0℃에서 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르보닐 클로라이드 1,1-다이옥사이드(1.75 g, 8.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 빙수(20 mL)에 붓고, 다이클로로메탄(3 × 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다.

잔류물을 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(3:1 내지 약 1:1 = 석유 에테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 6.99 (br d, J = 7.1 ㎐, 2H), 6.61 (q, J = 8.6 ㎐, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.08 - 2.84 (m, 6H), 2.53 - 2.18 (m, 4H). LCMS m/z 464.0 $(M+H)^+$.

[0331] 실시예 9F

[0332] *N*-{(1*S*)-1-[3,5-다이플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0333] 1,4-다이옥산(4 mL) 중 실시예 9E(200 mg, 0.431 mmol), 실시예 1F(106 mg, 0.474 mmol) 및 Cs_2CO_3(421 mg, 1.29 mmol)의 용액에 N_2 하에서 메탄설포네이토(2-다이사이클로헥실포스피노-2,4,6-트라이-i-프로필-1,1-바이페닐)(2-메틸아미노-1,1-바이페닐-2-일)팔라듐(II)(111 mg, 0.129 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었으며, 이것을 분취용 HPLC(기기: Shimadzu LC-8A 분취용 HPLC; 컬럼: 150 × 40 mm × 10 ㎛, Waters™ Xbridge Prep OBD C18, 10분만에 40 내지 70% 아세토니트릴/물 중 10 mM NH_4HCO_3)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (t, J = 2.6 ㎐, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.02 (br d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.63 (q, J = 8.6 ㎐, 1H), 5.62 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (ddd, J = 3.5, 7.4, 10.8 ㎐, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.54 - 2.25 (m, 4H), 1.66 (d, J = 6.8 ㎐, 3H). LCMS m/z 607.1 $(M+H)^+$.

[0334] 실시예 10

[0335] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[3-플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0336] 실시예 10A

[0337] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄올

[0338] 0℃에서 테트라하이드로푸란(50 mL) 중 4-브로모-3-플루오로벤즈알데하이드(5 g) 및 불화세슘(0.075 g)의 용액에 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(14.59 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 서서히 가온하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 1 M HCl 수용액(30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 40% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H).

[0339] 실시예 10B

[0340] 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로-*N*-메틸에탄아민

[0341] -30℃에서 다이클로로메탄(30 mL) 중 실시예 10A(1.3 g)의 용액에 2,6-다이메틸피리딘(1.109 mL) 및 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(다이클로로메탄 중 1 M, 7.14 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고, 주위 온도로 서서히 가온하였다. 메탄아민(에탄올 중 33 중량%, 15 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 정치시켰다. 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 50% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.39 (p, 1H), 2.97 (dq, 1H), 2.20 (d, 3H). MS (ESI) m/z 286.0/288.0 $(M+H)^+$.

[0342] 실시예 10C

[0343] *N*-(1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-메틸테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-다이옥사이드

[0344] 다이클로로메탄(25 mL) 중 테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-카르복실산 1,1-다이옥사이드(530 mg)의 용액에 4-메틸모르폴린(0.359 mL) 및 2,4-다이클로로-6-메톡시-1,3,5-트라이아진(588 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90분 동안 교반하였다. 다이클로로메탄(1.5 mL) 중 실시예 10B(850 mg)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 70% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.56 (q, 1H), 3.17 (dddd, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.14 - 1.89 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 447.8 (약한 이온화) $(M+H)^+$.

[0345] 실시예 10D

[0346] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[3-플루오로-4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0347] 주위 온도에서 1,4-다이옥산(5 mL) 중 실시예 1F(125 mg), 실시예 10C(250 mg) 및 탄산세슘(548 mg)의 탈기된 현탁액에 XPhos Pd G4(145 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 다이클로로메탄(10 mL)으로 세척하였다. 여과액에 물(5 mL) 및 포화 염화암모늄 수용액(5 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(3 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트-에탄올(3:1)/2-메틸펜탄, 이어서 0 내지 80% 에틸 아세테이트-에탄올(3:1)/2-메틸펜탄)로 정제하여, 부분입체 이성질체들의 혼합물로서 생성물을 얻었다. 부분입체 이성질체들의 혼합물을 40℃, 15 mL/분, 120 bar에서 CO_2 중 40% 메탄올(0.1% 암모니아)로 용리되는 CHIRALPAK® IC 컬럼(10 × 250 mm, 5 마이크로미터)을 사용하는 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)로 분리하여, 개별 부분입체 이성질체들로서 표제 화합물을 얻었다. 이들 표제 화합물의 절대 입체배치는 임의로 배정되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.49 (q, 1H), 5.39 (q, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 5H), 1.51 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 589.3 $(M+H)^+$.

[0348] 실시예 11

[0349] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0350] 실시예 11A

[0351] 에틸 2-메틸-7-비닐티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0352] 에틸-7-클로로-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트(30 g, 117 mmol, 국제 특허 출원 공개 WO2018020474A1호, 실시예 16), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(27 g, 175 mmol), 및 Na_2CO_3(24.8 g, 234 mmol)를 1,4-다이옥산(300 mL) 및 물(30 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 퍼지하고, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(6.75 g, 5.84 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에서 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 1,4-다이옥산을 감압 하에서 제거하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석시키고, 물(2 × 300 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(10% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, CD_3OD) δ ppm 1.44 (t, J = 7.1 ㎐, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.44 (q, J = 7.1 ㎐, 2H), 5.94 (dd, J = 11.7, 1.8 ㎐, 1H), 6.70 (dd, J = 17.6, 1.8 ㎐, 1H), 7.47 (dd, J = 17.6, 11.7 ㎐, 1H), 8.87 (s,1H). MS (ESI+) *m/z* 249 $(M+H)^+$.

[0353] 실시예 11B

[0354] 2-메틸-7-비닐티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실산

[0355] 실시예 11A(18.5 g, 74.5 mmol) 및 수산화리튬(3.57 g, 149 mmol)을 1,4-다이옥산(180 mL) 및 물(100 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 완전히 가수분해되었을 때, 1,4-다이옥산을 감압 하에서 제거하였다. 생성된 수용액을 1 M HCl 수용액을 사용하여 pH 2로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(15 g, 91%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.89 (s, 3H), 5.96 (dd, J = 11.7, 2.1 ㎐, 1H), 6.75 (dd, J = 17.6, 2.1 ㎐, 1H), 7.46 (dd, J = 17.6, 11.7 ㎐, 1H), 8.88 (s, 1H), 13.61 (s, 1H).

[0356] 실시예 11C

[0357] *tert*-부틸 (2-메틸-7-비닐티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0358] 실시예 11B(15 g, 68 mmol) 및 트라이에틸아민(19 mL, 136 mmol)을 *tert*-부탄올(300 mL) 중에 용해시키고, 다이페닐포스포릴 아지드(28.1 g, 102 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고, 이어서 95℃에서 하룻밤 환류하였다. 냉각 시에, 생성된 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(10% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 2.85 (s, 3H), 5.95 (dd, J = 11.7, 1.6 ㎐, 1H), 6.37 - 6.49 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 17.9, 11.7 ㎐, 1H), 8.92 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 292 $(M+H)^+$.

[0359] 실시예 11D

[0360] *tert*-부틸 (7-포르밀-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0361] 실시예 11C(15 g, 51.5 mmol), 오스뮴산(VI)칼륨 2수화물(1.90 g, 5.15 mmol), 및 과요오드산나트륨(33 g, 154 mmol)을 아세토니트릴(150 mL), 물(150 mL), 및 테트라하이드로푸란(150 mL) 혼합물 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(20% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 (s, 9H), 2.92 (s, 3H), 9.82 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.10 (d, J = 0.8 ㎐, 1H). MS (ESI+) m/z 294 $(M+H)^+$.

[0362] 실시예 11E

[0363] *tert*-부틸 (2-메틸-7-(2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0364] 실시예 11D(26 g, 89 mmol), 4Å 분자체(10 g), 및 다이메틸 설폭사이드(250 mL)의 혼합물을 (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란(15.1 g, 106 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨(12.3 g, 89 mmol) 및 다이클로로메탄(250 mL)을 첨가하고, 합한 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 2시간 후에, 혼합물을 여과하고, 여과액을 물(1.2 L)로 희석시켰다. 수성 층을 다이클로로메탄(3 × 800 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(20% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.85 (s, 3H), 6.08 - 6.25 (m, 1H), 8.29 (d, J = 6.2 ㎐, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

[0365] 실시예 11F

[0366] *tert*-부틸 (2-메틸-7-(2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0367] 탄산칼륨(12.3 g, 89 mmol) 및 메틸 요오다이드(5.6 mL, 89 mmol)를 *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(500 mL) 중 실시예 11E(29.4 g, 81 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 불균질 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 물(1000 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(0 내지 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 상에서 정제하여 표제 화합물을

얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.98 (q, J = 7.6 ㎐, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 378 $(M+H)^+$.

[0368] 실시예 11G

[0369] *(R)*-2-메틸-7-(2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민; 및

[0370] 실시예 11H

[0371] *(S)*-2-메틸-7-(2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0372] 실시예 11F(35.2 g, 93.3 mmol)를 에틸 아세테이트 중 4 M HCl(200 mL, 800 mmol) 중에 용해시키고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 결정된 바와 같이 출발 물질이 완전히 소비된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸 아세테이트(80 mL)로 세척하였다. 여과 케이크를 물(80 mL) 중에 분산시키고, 생성된 현탁액을 15% 탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 9로 조정하고, 여과하였다. 여과 케이크를 물(80 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 실시예 11G 및 실시예 11H의 1:1 혼합물을 얻었다. 이 라세미 물질을 35℃, 150 mL/분으로 CO_2 중 15% 메탄올(2 mM 암모니아)로 용리되는 CHIRALPAK® AD-H 컬럼(5 × 25 cm, 5 마이크로미터)을 사용하는 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)에 적용시켜 표제 화합물들(실시예 11G: 체류 시간 5.14분 및 실시예 11H: 체류 시간 5.95분)을 얻었다. 실시예 11G: ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 5.83 (q, J = 7.8 ㎐, 1H), 8.12 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 278 $(M+H)^+$. 실시예 11H: ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 2.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 5.83 (q, J = 7.8 ㎐, 1H), 8.12 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 278 $(M+H)^+$.

[0373] 실시예 11I

[0374] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드;

[0375] 1,4-다이옥산(10 mL) 중 실시예 11H(0.15 g, 0.54 mmol), 실시예 1I(0.24 g, 0.57 mmol), 및 탄산세슘(0.53 g, 1.6 mmol)을 2분 동안 N_2로 스파징하였다. XPhos Pd G4(70 mg, 0.081 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 규조토 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 HPLC 컬럼, 물/0.1% 트라이플루오로아세트산 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물을 단리하였다. 투명한 분획들을 합하고, 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 수용액을 에틸 아세테이트를 사용하여 분배하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켜 원하는 생성물을 유리 염기화하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.62 (d, J = 18.2 ㎐, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.2 ㎐, 1H), 5.93 (q, J = 7.6 ㎐, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 - 3.07 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.19 - 1.94 (m, 4H). MS (ESI+) m/z 626.0 $(M+H)^+$.

[0376] 실시예 12

[0377] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0378] 실시예 12A

[0379] *N*-(4-(*(S)*-2,2-다이플루오로-1-(메틸아미노)에틸)페닐)-7-(*(R)*-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0380] 1,4-다이옥산(25 mL) 중 실시예 8B(0.500 g, 2.24 mmol), 실시예 4B(0.588 g, 2.35 mmol), 및 탄산세슘(2.19 g, 6.72 mmol)을 2분 동안 N_2로 스파징하였다. XPhos Pd G4(0.39 g, 0.45 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을

95℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 규조토 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔(0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.00 (d, J = 4.3 ㎐, 1H), 5.37 (q, J = 6.6 ㎐, 1H), 3.70 (d, J = 13.9 ㎐, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.19 (d, J = 3.2 ㎐, 3H), 1.52 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 393.2 $(M+H)^+$.

[0381] 실시예 12B

[0382] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0383] 실시예 5A 대신 실시예 12A를 사용하여, 실시예 5B의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 12B를 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (d, J = 2.6 ㎐, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 ㎐, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 12.3, 5.3 ㎐, 0H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.34 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.22 (d, J = 2.9 ㎐, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (d, J = 1.5 ㎐, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 6.6, 1.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 553.6 $(M+H)^+$.

[0384] 실시예 13

[0385] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0386] 실시예 13A

[0387] *N*-(4-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(메틸아미노)에틸)페닐)-7-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0388] 1,4-다이옥산(30 mL) 중 실시예 3H(0.500 g, 2.24 mmol), 실시예 4B(0.506 g, 2.03 mmol), 및 탄산세슘(2.19 g, 6.72 mmol)을 2분 동안 N_2로 스파징하였다. XPhos Pd G4(0.17 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 규조토 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔(0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 2H), 6.74 (ddd, J = 57.5, 54.5, 5.8 ㎐, 1H), 5.99 (td, J = 56.3, 4.3 ㎐, 1H), 5.36 (dt, J = 13.8, 5.9 ㎐, 1H), 3.71 (t, J = 12.8 ㎐, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z 429.8 $(M+H)^+$.

[0389] 실시예 13B

[0390] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0391] 실시예 5A 대신 실시예 13A를 사용하여, 실시예 5B의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 13B를 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (d, J = 3.3 ㎐, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.56 (m, 2H), 5.75 (td, J = 13.3, 5.3 ㎐, 1H), 5.33 (dt, J = 14.0, 5.5 ㎐, 1H), 3.29 (d, J = 2.3 ㎐, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (d, J = 1.9 ㎐, 3H), 2.16 - 1.87 (m, 4H). MS (ESI) m/z 589.5 $(M+H)^+$.

[0392] 실시예 14

[0393] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-

b]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0394] 실시예 14A

[0395] *N*-(4-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(메틸아미노)에틸)페닐)-2-메틸-7-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0396] 실시예 1F 대신 실시예 11G를 사용하여, 실시예 4C에 기재된 조건을 사용하여 실시예 14A(345.2 mg, 97%)를 제조하였다. MS(APCI) *m*/*z* 447.3(M+H)$^+$.

[0397] 실시예 14B

[0398] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0399] 실시예 4C 대신 실시예 14A를 사용하여, 실시예 4D에 기재된 조건을 사용하여 실시예 14B(75.4 mg, 51%)를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 ㎐, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.7 ㎐, 2H), 6.88 - 6.46 (m, 1H), 5.94 (q, *J* = 7.7 ㎐, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 - 3.04 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 4H). MS(APCI) *m*/*z* 607.3(M+H)$^+$.

[0400] 실시예 15

[0401] *N*-{(1*S*)-1-[4-({2-(다이플루오로메틸)-7-[(1*S*)-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0402] 실시예 15A

[0403] 메틸 (*S*)-7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0404] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(12 mL) 중 실시예 1D(1 g, 3.96 mmol)의 용액에 탄산칼륨(1.096 g, 7.93 mmol) 및 요오도메탄(0.296 mL, 4.76 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(30 mL) 및 포화 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 Companion(24 g 컬럼, 10 내지 50% 에틸 아세테이트 /2-메틸펜탄) 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(980 mg, 3.68 mmol, 93%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 5.25 (q, *J* = 6.7 ㎐, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.89 (s, 3H),1.59 (d, *J* = 6.6 ㎐, 3H). MS (ESI) *m*/*z* 267.1 (M+H)$^+$.

[0405] 실시예 15B

[0406] 메틸 (*S*)-2-포르밀-7-(1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0407] 1,4-다이옥산(210 mL) 중 실시예 15A(15 g, 56.3 mmol) 및 이산화셀레늄(25.00 g, 225 mmol)의 혼합물을 93℃에서 8시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유(1:4)로 용리되는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.808 g, 9.66 mmol, 17.15%)을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 5.30-5.43 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (s, 3H),1.65 (d, *J* = 6.7 ㎐, 3H). LCMS (ESI) *m*/*z* 281 (M+H)$^+$.

[0408] 실시예 15C

[0409] 메틸 (*S*)-2-(다이플루오로메틸)-7-(1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트

[0410] 톨루엔(36 mL) 중 실시예 15B(1.2 g, 4.28 mmol)의 용액에 0℃에서 [비스(2-메톡시에틸)아미노]황 트라이플루오라이드(5.21 g, 23.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(50 mL)과 다이클로로메탄(3 × 100 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다.

잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)를 사용하는 분취용 TLC로 정제하여 표제 화합물(812.4 mg, 2.63 mmol, 61.5%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (d, J = 1.4 ㎐, 1H), 5.27 (q, J = 6.6 ㎐, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 303 $(M+H)^+$.

[0411] 실시예 15D

[0412] (*S*)-2-(다이플루오로메틸)-7-(1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실산

[0413] 메탄올(10 mL) 중 실시예 15C(0.3 g, 0.992 mmol) 및 탄산나트륨(0.526 g, 4.96 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 0.1 N HCl 수용액 중에 재용해시켰다. 수성 층을 추가의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리되는 C18 컬럼 상에서의 역상 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(0.082 g, 0.284 mmol, 28.7%)을 얻었다. 또한, 0.10 g의 실시예 15C를 회수하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 13.60 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 1H), 5.35 (q, J = 6.6 ㎐, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 289.0 $(M+H)^+$.

[0414] 실시예 15E

[0415] *tert*-부틸 알코올(3 mL) 중 실시예 15D(0.07 g, 0.243 mmol), 다이페닐 포스포르아지데이트(0.080 g, 0.291 mmol), 및 트라이에틸아민(0.203 mL, 1.457 mmol)의 혼합물을 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 헵탄 중 50% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카 겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.017 g, 0.066 mmol, 27.0%)을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.42 (t, J = 53.9 ㎐, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.37 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 261.0 $(M+H)^+$.

[0416] 실시예 15F

[0417] *N*-{(1*S*)-1-[4-({2-(다이플루오로메틸)-7-[(1*S*)-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0418] 1,4-다이옥산(1.5 mL) 중 실시예 15E(0.018 g, 0.070 mmol), 실시예 1J(0.03 g, 0.070 mmol), 및 탄산세슘(0.068 g, 0.210 mmol)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 수회 재충전(backfill)하였다. 이 반응 혼합물에 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(5.51 mg, 7.01 μmol)를 첨가하였다. 반응 베셀을 다시 캡핑하고, 이어서 탈기하고, 질소로 수회 재충전하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 수성 층을 추가의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리되는 C18 컬럼 상에서의 역상 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(0.031 g, 0.051 mmol, 73.0%)을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (t, J = 53.8 ㎐, 1H)., 7.24 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.45 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.32 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.29 - 3.07 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.05 (dq, J = 8.7, 3.3 ㎐, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 608.0 $(M+H)^+$.

[0419] 실시예 16

[0420] *N*-[(1*S*)-1-(4-{[7-(1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일]아미노}페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0421] 실시예 16A

[0422] *tert*-부틸 (7-(2,2-다이플루오로-1-하이드록시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0423] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(40 mL) 중 실시예 11D(4 g)의 현탁액에 (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란(4.24

mL) 및 트라이페닐포스핀(7.15 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수산화칼륨(물 중 2 M, 13.64 mL)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 염화암모늄 수용액(50 mL)을 첨가하였다. 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3 × 70 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물/염수(1:1, 3 × 50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 60% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.40 (td, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). MS (ESI) m/z 345.8 $(M+H)^+$.

[0424] 실시예 16B

[0425] *tert*-부틸 (7-(2,2-다이플루오로아세틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0426] 다이클로로메탄(15 mL) 중 실시예 16A(500 mg)의 용액에 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-다이하이드로-1,2-벤조다이옥소l-3-(1*H*)-온(데스-마틴 퍼요오디난)(921 mg) 및 탄산수소나트륨(243 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 45분 동안 교반하고, 여과하고, 여과 케이크를 다이클로로메탄(10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 포화 탄산수소나트륨 수용액(10 mL)으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 40% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). MS (ESI) m/z 362.4 $(M + H_3O)^+$.

[0427] 실시예 16C

[0428] *tert*-부틸 (7-(3,3-다이플루오로프로프-1-엔-2-일)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0429] 0℃에서 테트라하이드로푸란(15 mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(1270 mg)의 현탁액에 포타슘 *tert*-부톡사이드(테트라하이드로푸란 중 1 M, 3.23 mL)를 서서히 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 40분 동안 교반하였다. -10℃에서 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 실시예 16B(370 mg)의 용액에 미리 형성된 일리드(ylid) 용액(6 mL)의 일부분을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 일리드 용액(6 mL)의 추가의 일부분을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, 주위 온도로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안, 이어서 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 주위 온도에서 3일 동안 정치시켰다. 포화 염화암모늄 수용액(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.16 (q, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). MS (ESI) m/z 342.2 $(M+H)^+$.

[0430] 실시예 16D

[0431] *tert*-부틸 (7-(3,3-다이플루오로프로프-1-엔-2-일)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0432] 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 실시예 16C(130 mg)의 용액에 팔라듐(탄소 상 5 중량%, 130 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(3 bar) 하에서 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유리 마이크로섬유 패드를 통해 여과하고, 메탄올(5 mL)로 세척하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 50% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.98 - 6.61 (m, 1H), 3.72 (dp, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.46 (s, 9H). MS (ESI) m/z 344.2 $(M+H)^+$.

[0433] 실시예 16E

[0434] 7-(1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0435] 다이클로로메탄(20 mL) 중 실시예 16D(1.1 g)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(4.90 mL)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 톨루엔(10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(20 mL) 중에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 다이클로로메탄(2 × 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (s, 1H), 6.85 (ddd, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.86 - 3.67 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.39 (d, 3H). MS (ESI) m/z 244.2 $(M+H)^+$.

[0436] 실시예 16F

[0437] *N*-[(1*S*)-1-(4-{[7-(1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일]아미노}페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0438] 1,4-다이옥산(5 mL) 중 실시예 16E(150 mg), 실시예 1J(396 mg) 및 인산칼륨(262 mg)의 탈기된 현탁액에 XPhos Pd G4(106 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 다이클로로메탄(15 mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 80% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하였다. 이 생성물을 테트라하이드로푸란(5 mL) 중에 용해시키고, 피롤리딘-1-카르보다이티오산, 암모니아 염(APDTC)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여과액을 실리카 겔 상에 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 80% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.84 (td, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.41 (q, 1H), 3.88 (dq, 1H), 3.30 - 3.06 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.45 (d, 3H). MS (ESI) m/z 591.1 $(M+H)^+$.

[0439] 실시예 17

[0440] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)-3-플루오로페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0441] 1,4-다이옥산(2 mL) 중 실시예 3G(116 mg), 실시예 10C(200 mg) 및 인산칼륨(95 mg)의 탈기된 현탁액에 XPhos Pd G4(77 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 다이클로로메탄(10 mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트-에탄올(3:1)/2-메틸펜탄)로 정제하여, 부분입체 이성질체들의 혼합물로서 생성물을 얻었다. 부분입체 이성질체들의 혼합물을 40℃, 15 mL/분, 120 bar에서 CO_2 중 35% 메탄올(0.1% 암모니아)로 용리되는 CHIRALPAK® IC 컬럼(10 × 250 mm, 5 마이크로미터)을 사용하는 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)로 분리하여, 개별 부분입체 이성질체들로서 표제 화합물을 얻었다. 이들 표제 화합물의 절대 입체배치는 임의로 배정되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.72 (td, 1H), 6.48 (q, 1H), 5.41 (dt, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 - 3.05 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H). MS (ESI) m/z 625.1 $(M+H)^+$.

[0442] 실시예 18

[0443] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0444] 실시예 18A

[0445] (*S*)-1-아세틸-*N*-(1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0446] 다이클로로메탄(3 mL) 중 실시예 1I의 하이드로클로라이드 염(1.0 g, 3.28 mmol), 피리딘(1.328 mL, 16.42 mmol), 및 *N*,*N*-다이메틸피리딘-4-아민(0.401 g, 3.28 mmol)이 담긴 40 mL 바이알에 1-아세틸피페리딘-4-카르보닐 클로라이드(0.747 g, 3.94 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 다이클로로메탄(20 mL)으로 희석시켰다. 유기 층을 포화 염화암모늄 수용액(20 mL)으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로

건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(ISCO, SiO_2, 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0447] 실시예 18B

[0448] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0449] 실시예 18A(125 mg, 0.297 mmol), 실시예 3G(70 mg, 0.270 mmol), Pd-Xphos-G2(21.24 mg, 0.027 mmol) 및 Cs_2CO_3(264 mg, 0.810 mmol)를 바이알 내에 넣었다. 내용물을 소기하고, 질소로 2회 재충전하였다. 1,4-다이옥산을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 90℃에서 하룻밤 교반하였다. 조 혼합물을 규조토로 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 HPLC, 물/0.1% 포름산 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용리됨)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.61 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.59 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.12 (td, *J* = 55 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.82-2.67 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.70 (m, 4H). MS (ESI) *m*/*z* 600.4 $(M+H)^+$.

[0450] 실시예 19

[0451] 1-아세틸-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0452] 실시예 18A(83 mg, 0.197 mmol), 실시예 1F(40 mg, 0.179 mmol), Pd-Xphos-G2(14.09 mg, 0.018 mmol) 및 Cs_2CO_3(175 mg, 0.537 mmol)를 바이알 내에 넣었다. 내용물을 소기하고, 질소로 2회 재충전하였다. 1,4-다이옥산을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에서 90℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 자동화 플래시 크로마토그래피(ISCO, SiO_2, 에틸 아세테이트/헥산)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.59 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.14 (ddd, *J* = 17.2, 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). MS (ESI) *m*/*z* 564.0 $(M+H)^+$.

[0453] 실시예 20

[0454] 1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0455] 실시예 20A

[0456] (*S*)-*tert*-부틸 4-((1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0457] 다이클로로메탄(10 mL) 중 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산(459 mg, 2.00 mmol)의 혼합물에 0℃에서 다이클로로메탄 중 2.0 M 염화옥살릴(2.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가한 후, 미량의 *N*,*N*-다이메틸포름아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, 톨루엔과 2회 공비증류하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(5.0 mL) 중에 용해시키고, 0℃에서 다이클로로메탄(5.0 mL) 중 실시예 1I의 염산 염(305 mg, 1.00 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.875 mL, 5.01 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄과 물을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 5% 중탄산나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중 10 내지 50% 3:1 에틸 아세테이트/에탄올)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI+) m/z 479.1, 481.0 $(M+H)^+$.

[0458] 실시예 20B

[0459] *tert*-부틸
4-(메틸((*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-((7-((*S*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미

노)페닐)에틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0460] 실시예 1F(179 mg, 0.800 mmol), 실시예 20A(383 mg, 0.800 mmol), XPhos Pd G3(67.7 mg, 0.0800 mmol) 및 탄산세슘(782 mg, 2.40 mmol)을 다이옥산(5.0 mL) 중에서 배합하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 질소로 퍼지하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 헵탄 중 20 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI+) m/z 622.3 $(M+H)^+$.

[0461] 실시예 20C

[0462] *N*-메틸-*N*-((*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-((7-((*S*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)피페리딘-4-카르복스아미드

[0463] 다이클로로메탄(7.5 mL) 중 실시예 20B(410 mg, 0.659 mmol)의 혼합물에 트라이플루오로아세트산(2.50 mL, 32.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10 내지 100% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 정제하여, 트라이플루오로아세트산 염으로서 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI+) m/z 522.3 $(M+H)^+$.

[0464] 실시예 20D

[0465] 1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0466] *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(1 mL) 중 실시예 20C(51 mg, 0.080 mmol), 2-하이드록시아세트산(6.7 mg, 0.088 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.042 mL, 0.24 mmol)의 용액에 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(34 mg, 0.088 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10 내지 100% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 아세토니트릴을 증발에 의해 제거하였다. 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물을 사용하여 동결건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.71 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.37 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 580.2 $(M+H)^+$.

[0467] 실시예 21

[0468] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0469] 실시예 21A

[0470] *tert*-부틸 4-(((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0471] 실시예 1F 대신 실시예 3G를 사용하여, 실시예 20B의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 21A를 제조하였다. MS (ESI+) m/z 658.6 $(M+H)^+$.

[0472] 실시예 21B

[0473] *N*-((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드, 트라이플루오로아세트산

[0474] 실시예 20B 대신 실시예 21A를 사용하여, 실시예 20C의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 21B를 제조하였다. MS (ESI+) m/z 558.4 $(M+H)^+$.

[0475] 실시예 21C

[0476] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0477] 실시예 20C 대신 실시예 21B를 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 21C를 제조하였다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 ㎐, 2H), 6.75 (ddd, J = 57.6, 54.4, 5.9 ㎐, 1H), 6.45 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.31 (dt, J = 14.0, 5.6 ㎐, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.1 ㎐, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (d, J = 13.2 ㎐, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.35 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 615.9 $(M+H)^+$.

[0478] 실시예 22

[0479] 1-(3-하이드록시프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0480] 2-하이드록시아세트산 대신 물 중 30% 3-하이드록시프로판산을 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 22를 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.48 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.40 (d, J = 13.1 ㎐, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 ㎐, 1H), 3.63 (td, J = 6.5, 5.3 ㎐, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 594.3 $(M+H)^+$.

[0481] 실시예 23

[0482] 1-(2-하이드록시-2-메틸프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0483] 2-하이드록시아세트산 대신 2-하이드록시-2-메틸프로판산을 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 23을 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.81 (s, br, 1H), 4.43 (s, br, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 1.78 - 1.43 (m, 7H), 1.31 (s, 6H). MS (ESI+) m/z 608.3 $(M+H)^+$.

[0484] 실시예 24

[0485] 1-(2,3-다이하이드록시프로파노일)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0486] 2-하이드록시아세트산 대신 물 중 20% 2,3-다이하이드록시프로판산을 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 24를 제조하였다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.37 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 610.2 $(M+H)^+$.

[0487] 실시예 25

[0488] 1-[(2*R*)-2-하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0489] 2-하이드록시아세트산 대신 (*R*)-2-하이드록시프로판산을 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표

제 화합물을 제공함으로써 실시예 25를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.01 (d, J = 12.9 ㎐, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.35 (m, 5H), 1.21 - 1.12 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 594.2 $(M+H)^+$.

[0490] 실시예 26

[0491] 1-[(2*S*)-2-하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0492] 2-하이드록시아세트산 대신 (*S*)-2-하이드록시프로판산을 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 26을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.84 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.02 (d, J = 13.2 ㎐, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.37 (m, 5H), 1.20 - 1.15 (m, 3H). MS (ESI+) m/z 594.2 $(M+H)^+$.

[0493] 실시예 27

[0494] 1-[(2*R*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0495] 실시예 27A

[0496] (*R*)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-카르복실산

[0497] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 (*R*)-메틸 2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-카르복실레이트(1.00 g, 6.24 mmol)의 용액에 물(10 mL) 중 수산화리튬(0.299 g, 12.5 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 물을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 폐기하였다. 수성 층을 2 M HCl 수용액을 첨가하여 pH 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0498] 실시예 27B

[0499] 1-[(2*R*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0500] *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(2.0 mL) 중 실시예 20C(153 mg, 0.240 mmol), 실시예 27A(35.1 mg, 0.240 mmol), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.126 mL, 0.720 mmol)의 용액에 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(100 mg, 0.264 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA, 10 내지 100% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 정제하여 표제 화합물 및 보호된 중간체를 얻었다. 보호된 중간체의 분획들을 농축시키고, 아세트산(1.0 mL)/물(0.50 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 70℃에서 15분 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10 내지 100% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 정제하였다. 표제 화합물의 합한 분획들을 농축시켜 아세토니트릴을 제거하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물을 사용하여 동결건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84

(s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 610.3 $(M+H)^+$.

[0501] 실시예 28

[0502] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0503] 실시예 28A

[0504] *tert*-부틸 4-(((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(4-((7-((*S*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0505] 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산(73.6 mg, 0.321 mmol), 2,4-다이클로로-6-메톡시-1,3,5-트라이아진(69.3 mg, 0.385 mmol), 및 *N*-메틸모르폴린(42.4 μL, 0.385 mmol)을 다이클로로메탄(1.6 mL) 중에서 혼합하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 다이클로로메탄(1.6 mL) 중 실시예 4C(126 mg, 0.321 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(0 내지 70% 에틸 아세테이트/헵탄)로 직접 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 604.4 $(M+H)^+$.

[0506] 실시예 28B

[0507] *N*-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(4-((7-((*S*)-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0508] 다이클로로메탄(3.5 mL) 중 실시예 28A(104 mg, 0.172 mmol)의 혼합물에 트라이플루오로아세트산(0.67 mL, 8.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(12 g 실리카 겔, 2 내지 10% 메탄올/3% NH_4OH를 함유하는 다이클로로메탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 504.4 $(M+H)^+$.

[0509] 실시예 28C

[0510] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0511] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1.0 mL) 중 실시예 28B(50 mg, 0.099 mmol), 2-하이드록시아세트산(5.07 μL, 0.099 mmol), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(34.7 μL, 0.199 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1.0 mL) 중 (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(41.5 mg, 0.109 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10 내지 90% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 직접 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 농축시키고, 아세토니트릴 중에 재용해시켰다. 샘플을 1 g SiliCycle SiliaPrep 카르보네이트 카트리지를 통해 여과함으로써 탈염하여 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (td, *J* = 55.0, 5.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.40 - 3.65 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.05 - 2.85 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.54 (m, 5H). MS(APCI) *m/z* 562.3$(M+H)^+$.

[0512] 실시예 29

[0513] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0514] *N*,*N*-다이메틸포름아미드(0.9 mL) 중 실시예 28B(45 mg, 0.089 mmol) 및 트라이에틸아민(31.1 μL, 0.223 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(7.62 μL, 0.107 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 역상 HPLC(250 × 50 mm C18 Phenomenex® LUNA®, 10 내지 90% 아세토니트릴/0.1% 트라이플루오로아세트산 수용액)로 직접 정제하였다. 원하는 분획들을 농축시키고, 아세토니트릴 중에 재용해시켰다. 샘플을 1 g

SiliCycle SiliaPrep 카르보네이트 카트리지를 통해 여과함으로써 탈염하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.64 (td, J = 55.2, 5.1 ㎐, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (q, J = 6.6 ㎐, 1H), 4.50 - 3.60 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.12 - 2.85 (br, 6H), 2.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.70 (d, J = 11.4 ㎐, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 5H). MS(APCI) m/z 546.4(M+H)$^+$.

[0515] 실시예 30

[0516] 1-[(2*S*)-2,3-다이하이드록시프로파노일]-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0517] 2-하이드록시아세트산 대신 (*S*)-2,3-다이하이드록시프로판산을 사용하여, 실시예 20D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물(26 mg, 18%)을 제공함으로써 실시예 30을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.36 (m, 5H). MS (ESI+) m/z 610.3 (M+H)$^+$.

[0518] 실시예 31

[0519] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0520] 실시예 31A

[0521] *tert*-부틸 4-(((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0522] 실시예 4C 대신 실시예 6A를 사용하여, 실시예 28A에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(100 mg, 45%)을 제조하였다. MS(APCI) m/z 640.4(M+H)$^+$.

[0523] 실시예 31B

[0524] *N*-((*S*)-1-(4-((7-((*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로에틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0525] 실시예 28A 대신 실시예 31A를 사용하여, 실시예 28B에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(70 mg, 83%)을 제조하였다. MS(APCI) m/z 540.4(M+H)$^+$.

[0526] 실시예 31C

[0527] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*R*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2-다이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0528] 실시예 28B 대신 실시예 31B를 사용하여, 실시예 28C에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(33.4 mg, 43%)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.85 - 6.41 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (ddd, J = 13.1, 7.3, 5.5 ㎐, 1H), 4.38 - 3.56 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.00 - 2.96 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.71 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 1.54 (d, J = 12.9 ㎐, 2H). MS(APCI) m/z 598.4(M+H)$^+$.

[0529] 실시예 32

[0530] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0531] 실시예 32A

[0532] *(S)*-*tert*-부틸 4-((1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0533] 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산(2.45 g, 10.7 mmol), 2,4-다이클로로-6-메톡시-1,3,5-트라이아진(1.77 g, 9.85 mmol), CH_2Cl_2(50 mL), 및 *N*-메틸모르폴린(1.08 mL, 9.85 mmol)을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 실시예 1I(2.50 g, 8.21 mmol)를 첨가하고, 합한 용액을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 결정된 바와 같이 완료 시에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(0 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 HPLC 컬럼, 물/0.1% 트라이플루오로아세트산 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리됨)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 단리하였다. 투명한 분획들을 합하고, 농축시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트를 사용하여 분배하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켜 원하는 생성물을 유리 염기화하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.61 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 ㎐, 2H), 6.55 (q, *J* = 9.2 ㎐, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.3 ㎐, 2H), 3.08 - 2.67 (m, 6H), 1.70 (t, *J* = 16.9 ㎐, 2H), 1.40 (s, 11H). MS (ESI+) m/z 479.6 및 481.7 $(M+H)^+$.

[0534] 실시예 32B

[0535] *tert*-부틸 4-(((*S*)-1-(4-((7-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0536] 실시예 3H(0.500 g, 2.24 mmol), 실시예 32A(0.75 g, 1.57 mmol), 및 탄산세슘(1.51 g, 4.63 mmol) in 1,4-다이옥산(30 mL)을 2분 동안 N_2로 스파징하였다. XPhos Pd G4(0.20 g, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95 ℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 규조토 패드를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔(0 내지 70% 에틸 아세테이트/헵탄) 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) *δ* ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 ㎐, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (ddd, *J* = 57.7, 54.3, 6.0 ㎐, 1H), 6.46 (q, *J* = 9.3 ㎐, 1H), 5.32 (dt, *J* = 14.2, 5.5 ㎐, 1H), 3.99 (dd, *J* = 39.7, 10.1 ㎐, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 20.3 ㎐, 9H), 1.68 (dd, *J* = 34.8, 12.9 ㎐, 2H), 1.40 (s, 11H). MS (ESI) *m/z* 658.7 $(M+H)^+$.

[0537] 실시예 32C

[0538] *N*-((*S*)-1-(4-((7-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0539] 실시예 32B(0.95 g, 1.45 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)과 트라이플루오로아세트산(3 mL, 38.9 mmol)의 1:1 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 주위 온도에서 30분 동안 그대로 두었다. 출발 물질이 완전히 소비된 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) *δ* ppm 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 ㎐, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (ddd, *J* = 57.8, 54.3, 5.9 ㎐, 1H), 6.44 (q, *J* = 9.3 ㎐, 1H), 5.31 (dt, *J* = 14.1, 5.5 ㎐, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.11 - 2.83 (m, 11H), 1.94 - 1.56 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 558.3 $(M+H)^+$.

[0540] 실시예 32D

[0541] *N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

[0542] 2-하이드록시아세트산(0.033 g, 0.43 mmol), 실시예 32C(0.20 g, 0.36 mmol), *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(3 mL) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.31 mL, 1.79 mmol)의 용액에 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(0.15 g, 0.40 mmol)를 10분에 걸쳐 3회분으로 나누어서 첨가하였다. 합한 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소비되었을 때, 조 물질을 역상 크로마토그래피(C18 HPLC 컬럼, 물/0.1% 트라이플루오로아세트산 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용리됨)로 직접 정제하여 표제 화합물을 단리하였다. 투명한 분획들을 합하고, 농축시켰다. 수용액을

에틸 아세테이트를 사용하여 분배하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켜 원하는 생성물을 유리 염기화하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.75 (ddd, J = 57.8, 54.3, 5.9 ㎐, 1H), 6.45 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.32 (dt, J = 14.1, 5.5 ㎐, 1H), 4.49 (t, J = 5.4 ㎐, 1H), 4.35 (d, J = 12.9 ㎐, 1H), 4.23 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (d, J = 13.8 ㎐, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (tq, J = 11.1, 3.6 ㎐, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (dt, J = 24.0, 13.0 ㎐, 1H), 1.84 - 1.32 (m, 5H). MS (ESI) m/z 616.0 $(M+H)^+$.

[0543] 실시예 33

[0544] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-1-[4-({7-[(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0545] 아세트산(0.097 g, 1.6 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(0.31 g, 0.81 mmol), *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(2 mL), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.47 mL, 2.7 mmol)의 용액을 *N*,*N*-다이메틸 포름아미드(1.0 mL) 중 실시예 32C(0.30 g, 0.54 mmol)의 용액에 첨가하였다. 합한 혼합물을 주위 온도에서 20분 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 전환을 보여주었다. 출발 물질이 완전히 소비되었을 때, 조 물질을 역상 크로마토그래피(C18 HPLC 컬럼, 물/0.1% 트라이플루오로아세트산 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용리됨)로 직접 정제하여 표제 화합물을 단리하였다. 투명한 분획들을 합하고, 농축시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트를 사용하여 분배하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켜 원하는 생성물을 유리 염기화하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.58 (m, 1H), 6.44 (t, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.31 (dt, J = 13.8, 5.6 ㎐, 1H), 4.37 (d, J = 13.1 ㎐, 1H), 3.83 (d, J = 13.4 ㎐, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.05 (dt, J = 41.6, 11.7 ㎐, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.61 (q, J = 19.1, 16.6 ㎐, 2H), 1.99 (d, J = 1.8 ㎐, 3H), 1.87 - 1.22 (m, 4H). MS (ESI) m/z 600.5 $(M+H)^+$.

[0546] 실시예 34

[0547] 1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0548] 실시예 34A

[0549] *tert*-부틸
4-(메틸(*(S)*-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-((7-(*(R)*-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0550] 실시예 3H 대신 실시예 8B를 사용하여, 실시예 32B의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 34A를 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 ㎐, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.45 (t, J = 9.4 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.87 (d, J = 43.2 ㎐, 7H), 1.68 (dd, J = 42.3, 13.3 ㎐, 2H), 1.52 (d, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.40 (m, 13H). MS (ESI) m/z 622.4 $(M+H)^+$.

[0551] 실시예 34B

[0552] *N*-메틸-*N*-(*(S)*-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-((7-(*(R)*-1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)피페리딘-4-카르복스아미드

[0553] 실시예 32B 대신 실시예 34A를 사용하여, 실시예 32C의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 34B를 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.45 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12 - 2.87 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 1.95 - 1.66 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.6 ㎐, 3H). MS (ESI) m/z 522.4 $(M+H)^+$.

[0554] 실시예 34C

[0555] 1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0556] 실시예 32C 대신 실시예 34B를 사용하여, 실시예 32D의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 34C를 제조하였다. ^{1}H NMR (600 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.32 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 2H), 3.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (dt, J = 24.4, 12.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.33 (m, 8H). MS (ESI) m/z 580.4 $(M+H)^+$.

[0557] 실시예 35

[0558] 1-아세틸-*N*-메틸-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({7-[(1*R*)-1-메톡시에틸]-2-메틸[1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}피페리딘-4-카르복스아미드

[0559] 실시예 32C 대신 실시예 34B를 사용하여, 실시예 33의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 실시예 35를 제조하였다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.75 (t, J = 15.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 1H). MS (ESI) m/z 564.7 $(M+H)^+$.

[0560] 실시예 36

[0561] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0562] 실시예 36A

[0563] *tert*-부틸 4-(((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(4-((2-메틸-7-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0564] 실시예 4C 대신 실시예 14A를 사용하여, 실시예 28A에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(175.7 mg, 51%)을 제조하였다. MS(APCI) m/z 640.4$(M+H)^+$.

[0565] 실시예 36B

[0566] *N*-((*S*)-2,2-다이플루오로-1-(4-((2-메틸-7-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)아미노)페닐)에틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0567] 실시예 28A 대신 실시예 36A를 사용하여, 실시예 28B에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(149.9 mg, 100%)을 제조하였다. MS(APCI) m/z 558.4$(M+H)^+$.

[0568] 실시예 36C

[0569] *N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1-(하이드록시아세틸)-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0570] 실시예 28B 대신 실시예 36B를 사용하여, 실시예 28C에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물(58.6 mg, 71%)을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (td, J = 55.2, 5.1 Hz, 1H), 5.94 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.36 - 3.70 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), k 2.85 (s, 3H), 1.72 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 12.9 Hz, 2H). MS(APCI) m/z 616.0$(M+H)^+$.

[0571] 실시예 37

[0572] 1-아세틸-*N*-{(1*S*)-2,2-다이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(1*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-*N*-메틸피페리딘-4-카르복스아미드

[0573] 실시예 28B 대신 실시예 36B를 사용하여, 실시예 29에 기재된 조건을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 ㎐, 2H), 6.66 (td, J = 55.1, 5.1 ㎐, 1H), 5.94 (q, J = 7.7 ㎐, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.57 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 2H). MS(APCI) m/z 600.3(M+H)$^+$.

[0574] 실시예 38

[0575] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0576] 실시예 38A

[0577] 1,4-다이옥산(600 mL) 및 물(500 mL) 중 에틸 7-클로로-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-카르복실레이트(50 g, 195 mmol)의 용액에 LiOH(4.66 g, 195 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 1 M HCl 수용액을 사용하여 pH 2로 산성화하고, 여과하여 조 표제 화합물을 얻었다. 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS (ESI) m/z 375 (M+H)$^+$.

[0578] 실시예 38B

[0579] *tert*-부틸 (7-클로로-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0580] *tert*-부탄올(600 mL) 중 실시예 38A(30 g, 131 mmol), 트라이에틸아민(54.9 mL, 394 mmol)의 혼합물에 다이페닐포스포릴 아지드(43.3 g, 157 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물을 농축시켜 *tert*-부탄올을 제거하고, 얻어진 잔류물을 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(0 내지 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 8.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H). LCMS (ESI) m/z 300 (M+H)$^+$.

[0581] 실시예 38C

[0582] *tert*-부틸 (7-요오도-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0583] 실시예 38B(12.5 g, 41.7 mmol)를 아세토니트릴(180 mL) 중에 용해시키고, 요오드화나트륨(18.75 g, 125 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 아세틸 클로라이드(3.56 mL, 50.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 교반 냉각된(10℃) 포화 탄산수소나트륨 용액(500 mL)에 부었다. 이후에, 1M 티오황산나트륨 용액(100 mL)을 첨가하고, 현탁액을 5분 동안 교반한 후, 여과하고, 물(100 mL)로 세척하였다. 여과액을 수집하고, 에틸 아세테이트(500 mL)로 분쇄하고, 다시 여과하였다. 잔류물을 건조기 내에서 하룻밤 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (300 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 8.32 (s, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS (ES) m/z 392 (M+H)$^+$.

[0584] 실시예 38D

[0585] *tert*-부틸 (2-메틸-7-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔-2-일)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0586] 1,2-다이메톡시에탄(20 mL) 및 물(2 mL) 중 실시예 38C(2.4 g), 4,4,6-트라이메틸-2-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-다이옥사보리난(2.043 g), 및 탄산세슘(6.00 g)의 탈기된 현탁액에 [비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 부가물(0.501 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 110℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 다시 탈기하고, [비스

(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 부가물(0.250 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 110℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(30 mL)과 에틸 아세테이트(80 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 1 M HCl 수용액을 첨가하여 pH 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 40% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 360.2 $(M+H)^+$.

[0587] 실시예 38E

[0588] *tert*-부틸 (2-메틸-7-(1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)카르바메이트

[0589] 에탄올(10 mL) 중 실시예 38D(200 mg)의 용액에 팔라듐(탄소 상 5 중량%, 59.2 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(5 bar) 하에서 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에탄올(10 mL)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 362.1 $(M+H)^+$.

[0590] 실시예 38F

[0591] 2-메틸-7-(1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-아민

[0592] 다이클로로메탄(5 mL) 중 실시예 38E(175 mg)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(1.119 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이어서 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(15 mL) 중에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(5 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 50% 에틸 아세테이트/2-메틸펜탄)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) *m/z* 262.1 $(M+H)^+$.

[0593] 실시예 38G

[0594] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0595] 및

[0596] 실시예 39

[0597] *N*-메틸-1,1-다이옥소-*N*-{(1*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-[4-({2-메틸-7-[(2*S*)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일][1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일}아미노)페닐]에틸}-1λ^6-티안-4-카르복스아미드

[0598] 1,4-다이옥산(2 mL) 중 실시예 38F(65 mg), 실시예 1J(107 mg) 및 탄산세슘(243 mg)의 탈기된 혼합물에 XantPhos Pd G3(23.59 mg)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 다이클로로메탄(12 mL)으로 세척하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(0 내지 25% 아세토니트릴/다이클로로메탄)로 정제하여, 부분입체 이성질체들의 혼합물로서 표제 화합물을 얻었다. 부분입체 이성질체들의 혼합물을 40℃, 15 mL/분, 120 bar에서 CO_2 중 40% 에탄올(0.1% 암모니아)로 용리되는 CHIRALPAK® IG 컬럼(10 × 250 mm, 5 마이크로미터)을 사용하는 키랄 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)로 분리하여, 개별 부분입체 이성질체들로서 표제 화합물을 얻었다. 이들 표제 화합물의 절대 입체배치는 임의로 배정되었다. 고속-용리 부분입체 이성질체는 실시예 38G에 상응하고, 저속-용리 부분입체 이성질체는 실시예 39에 상응한다. 실시예 38G: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 90℃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.18 - 2.00 (m, 4H), 1.77 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 609.4 $(M+H)^+$. 실시예 39: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 90℃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.53 (dd, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 4H), 1.77 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 609.4 $(M+H)^+$.

[0599] 비교예 A

[0600] *N*-{(1*S*)-1-[4-({2-클로로-7-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-6-일}아미노)페닐]-2,2,2-트라이플루오로에틸}-*N*-메틸-1,1-다이옥소-1λ^{6}-티안-4-카르복스아미드

[0601] 실시예 1J 대신 (*S*)-2-클로로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-6-아민을 사용하여, 실시예 1K의 제조에 사용된 절차에 따라 표제 화합물을 제공함으로써 비교예 A를 제조하였다. (*S*)-2-클로로-7-(1-메톡시에틸)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-6-아민을 국제 특허 출원 공개 WO2018226150호(페이지 87, 중간체 I-2b)에 기재된 바와 같이 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.44 (q, J = 9.3 ㎐, 1H), 5.29 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 5H), 1.60 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). MS (ESI) *m*/*z* 574.1 (M+H)$^{+}$.

[0602] 비교예 B

[0603] (*S*)-1-(6-(*2H*-1,2,3-트라이아졸-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-3-(7-(1-메톡시에틸)-2-메틸티아졸로[5,4-*b*]피리딘-6-일)우레아

[0604] 국제 특허 출원 공개 WO2018020474호(화합물 142)에 기재된 바와 같이 비교예 B를 제조되었다.

[0605] **생물학적 검정**

[0606] **MALT-1 생화학적 검정**

[0607] 소광된 형광 공명 에너지 전달(Quenched Fluorescence Resonance Energy Transfer, Quench-FRET) 효소 검정을 사용하여, 예시적인 MALT-1 억제제 실시예 1 내지 실시예 39가 인간 MALT-1 단백질에 의한 서열 [TAMRA-PEG2-Leu-Val-Ser-Arg-Gly-Ala-Ala-Ser-PEG2-K(QSY7)]의 MALT1 특이적 소광된 형광 기질의 절단을 억제하는 능력을 시험하였으며; 여기서 TAMRA는 6-카르복시테트라메틸로다민이고, PEG2는 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시아미드 링커이고, QSY7은 비형광 켄칭 염료(Thermo-Fisher 카탈로그 #Q10193)이다. 화합물을 384웰 Proxiplates™(PE 6008289) 내로 사전분배함으로써 이 검정을 수행하였다. 검정 완충액(25 mM HEPES pH 7.5, 1 mM 에틸렌다이아민테트라아세트산, 0.8 M 소듐 시트레이트, 0.005% 소혈청 알부민(BSA), 2 mM 다이티오트레이톨(DTT))을 사용하여 인간 MALT-1(6 nM)을 제조하고, 화합물 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 기질(2 μM)을 플레이트에 첨가하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션함으로써 반응을 수행하였다. 이어서, PE EnVision® 판독기(Ex.535/Em.590)를 사용하여 형광 판독을 측정하였다. 후속으로, 효소 검정의 결과가 표 2에 제공되어 있으며, MALT-1 프로테아제 활성을 억제하는 본 개시내용의 화합물의 능력을 입증한다. EC_{50}은 MALT-1 프로테아제 활성을 억제하는 화합물의 반수 최대 유효 농도로 정의된다.

[0608] [표 2]

실시예	효소 활성 EC_{50} (μM)	실시예	효소 활성 EC_{50} (μM)
1	0.091	21	0.141
2	0.19	22	0.228
3	0.11	23	0.139
4	0.158	24	0.979
5	0.077	25	0.067
6	0.146	26	0.393
7	0.135	27	0.07
8	0.099	28	0.138
9	0.102	29	0.232
10	0.198	30	0.082
11	0.155	31	0.082
12	0.061	32	0.113
13	0.193	33	0.162
14	0.097	34	0.112
15	0.103	35	0.5
16	0.106	36	0.048
17	0.092	37	0.06
18	0.284	38	0.156
19	0.198	39	0.083
20	0.12		

[0609]

[0610] **MALT-1 세포 IL-6 AlphaLISA 검정**

[0611] Perkin Elmer® IL-6 AlphaLISA® 검출 키트(PE AL223)를 사용하여, 다음 MALT-1 세포 인터류킨-6(IL-6) AlphaLISA 검정을 수행하였다. IL-6 검출 검정은 MALT-1 의존성 인간 ABC-DLBCL 세포주, OCI-LY3에서 세포 배양 배지에 존재하는 인간 IL-6을 검출하는 균질 면역검정이다. 화합물을 30 μM부터 1.5 nM까지 흑색 384w 미세적정 플레이트(Greiner, 781090) 내로 사전분배하였다. 이어서, 생존가능한 OCI-LY3 세포를 50,000개의 세포/mL의 시딩 밀도로 화합물의 상부에 시딩하였다. 이어서, 플레이트를 48시간 동안 37℃ 인큐베이터 내에 넣어두었다. 48시간의 인큐베이션 후, 각 웰로부터의 2 μL의 세포 배지를 백색 ProxiPlates™(PE 6008289)에 옮겼다. AlphaLISA 수용체 비드(10 μg/mL)와 비오티닐화 IL-6 항체(1 nM)의 신선한 믹스를 AlphaLISA 면역검정 완충액에서 제조하고, 모든 웰(4 μL)에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 검정 완충액을 사용하여 스트렙타비딘 공여체 비드(40 μg/mL)를 제조하고, 모든 웰(5 μL)에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고, PE EnVision® 판독기를 사용하여 판독하였다. 결과는 표 3에 제시되어 있다.

[0612] [표 3]

실시예	OCI-LY3 IL6 48 시간 억제 EC_{50} (μM)	실시예	OCI-LY3 IL6 48 시간 억제 EC_{50} (μM)
1	0.2	21	0.67
2	0.11	22	0.38
3	0.14	23	0.21
4	1.33	24	12.2
5	0.34	25	0.25
6	0.21	26	1.15
7	0.14	27	0.41
8	0.07	28	0.42
9	0.14	29	0.3
10	0.23	30	0.71
11	0.39	31	0.44
12	0.2	32	0.25
13	0.42	33	0.18
14	0.2	34	0.19
15	0.3	35	7.3
16	0.47	36	0.27
17	0.58	37	0.21
18	1.15	38	0.19
19	0.95	39	0.04
20	0.18		

[0613]

[0614] **심혈관 검정**

[0615] 다음 심혈관 검정을 수컷 스프라그-돌리 래트를 사용하여 수행하였는데, 래트를 Inactin(티오부타바르비탈)으로 마취시키고, 기기장착시키고(대퇴부 동맥 및 정맥 둘 모두에 카테터를 삽입하였음; 좌심실에 카테터를 삽입함), 안정시켰다. 30분 기저선 기간 후에, 각각의 화합물을 저용량, 중간 용량, 고용량/30분으로 주입하였다. 혈장 샘플을 각 용량 주입의 종료 시점마다 채취하였다. 어떠한 시점에서도 동물의 평균 동맥압(MAP)이 70 mmHg 미만으로 감소되면, 주입을 즉시 정지하고, 최종 혈액 샘플을 채취하고, 그 동물에 대한 혈류역학적 데이터를 모든 후속 시점에 대해 군 평균으로부터 제거하였다. MAP 또는 심박수(HR) 각각에 대해 비히클로부터의 15% 변화는 생물학적으로 관련이 있는 것으로 간주된다. dP/dt@50에 대해 비히클로부터의 20% 변화는 생물학적으로 관련이 있는 것으로 간주된다. 결과는 표 4에 제시되어 있다.

[0616] [표 4]

실시예	용량 (mg/kg)	약물 (μg/mL SEM)	MAP (%)	HR (%)	dP/dt@50 (%)
1	3	2.32 ± 0.12	-5	-4	5
	10	9.36 ± 0.41	-8	-8	12
	30	24.00 ± 1.63	-16	-17	11
3	3	2.18 ± 0.10	1	-1	0
	10	8.34 ± 0.55	0	-3	3
	30	22.87 ± 2.67	-13	-12	-3
19	3	2.51 ± 0.29	0	-5	-5
	10	8.92 ± 0.73	-1	-5	-5
	30	25.13 ± 0.98	-2	-9	-3
33	3	2.52 ± 0.39	-5	-5	1
	10	11.20 ± 0.60	-5	-7	1
	30	34.10 ± 1.95	-9	-8	7
비교예 A	3	1.45 ± 0.06	-10	-7	-4
	10	5.15 ± 0.32	-14	-11	-7
	30	12.91 ± 1.71	-22	-18	-6

[0617]

[0618] **CYP3A4 유도 검정**

[0619] qPCR(정량적 폴리머라제 연쇄 반응) 검정을 사용하여 CYP 3A4 mRNA의 발현 수준을 결정함으로써, 실시예의 화합물에 의한 CYP 유도를 시험관내에서 평가하였다. 일수 1에서, 동결보존된 인간 간세포를 예비가온된(37℃) 해동 배지(동결보존된 간세포 회수 배지, Gibco™ CM 7000; Thermo Fisher Scientific) 중에서 해동시키고, 원심

분리하고(1000 g에서 10분 동안), 플레이팅 배지(Gibco™ CM3000 - 간세포 플레이팅 보충 팩(혈청 함유)이 보충된 Williams 배지 E; Thermo Fisher Scientific)) 중에 재현탁시켰다. 세포를 혈구계를 사용하여 트리판 블루 배제에 의해 계수하고, 1.2 x 10^6개의 세포/μL의 세포 밀도로 조정하였다. 이후에, 96웰 플레이트에서 웰당 0.05 μL의 세포 현탁액을 분취하여, 60,000개의 세포/웰을 얻었다. 플레이팅 동안 플레이트를 남북 방향과 동서 방향으로 진탕하였다. 플레이팅된 세포를 가습된 세포 배양 인큐베이터 내에서 37℃/5% CO_2에서 4 내지 6시간 동안 인큐베이션하였다. 이 시간 동안에, 인큐베이션 배지(Gibco™ CM4000, 세포 유지 보충 팩; Thermo Fisher Scientific)를 적절한 Geltrex™ 단백질 농도에서 Gibco™ Geltrex™(Thermo Fischer Scientific)와 혼합하였다. 회수 후, 배지를 세포로부터 제거하고, 새로 제조된 인큐베이션 배지로 교체하였다. 세포를 세포 배양 인큐베이터(37℃/5% CO_2)에서 하룻밤 인큐베이션하였다.

[0620] 다음날, 간세포 유지 보충 팩을 Williams 배지 E와 배합함으로써 인큐베이션 배지를 제조하였다. 배지를 37℃로 가온하였다. 실시예의 화합물의 1000x 다이메틸 설폭사이드 화합물 스톡을 원하는 농도로 제조하였다. 다이메틸 설폭사이드 중의 10 mM 화합물 스톡을 희석시켰다(1 μL를 1 mL의 CM4000에; 최종 농도 = 10 μM). 오버레이 배지를 흡인하고, 0.1 μL의 용량 용액을 원하는 라벨링된 96웰 플레이트에 첨가하였다. 이어서, 세포에 화합물(10 μM), 그리고 오메프라졸(Sigma 0104/로트 BCBF-2161V)의 경우 50 μM 또는 리팜피신의 경우 10 μM(Sigma R3501/로트 011M1159V) 중 어느 하나의 목표 농도로 전형적 유도제를 투여하였다. 음성 대조군인 프로베네시드를 10 μM로 투여하였다(Sigma P8761/로트 013K0148).

[0621] 일수 3에서, RNA 단리를 수행하였다. 모든 표면을 RNase RNAy를 사용하여 세정하였다. MagMAX Express 96 RNA 단리 시스템(Life Technologies, AM1830)을 사용하여 총 RNA를 단리하였다. 간략하게 말하면, 간세포를 1X PBS(인산염 완충 식염수)로 1회 세척하였다. 145 μL의 RNA 용해 완충액을 각 웰에 첨가하고, 각 웰을 수회 피펫팅함으로써 혼합하였다. 이어서, 용해물을 96웰 결합 플레이트의 웰에 옮겼다. 이어서, 샘플을 키트에서 제공된 20 μL의 자성 비드와 혼합하였다. 이어서, 비드에 결합된 RNA를 자성 팁 매니폴드에 의해 포획하고, 비드를 세척 용액으로 세척하였다. 샘플을 TURBO™ DNase로 처리하였다. TURBO™ DNase 처리 후에, RNA를 비드에 재결합시키고, 제공된 세척 완충액으로 추가 2회 세척하였다. 이어서, 비드를 건조시키고, RNA를 50 μL의 용리 완충액으로 용리하였다. 용리된 mRNA를 웰로부터 RNase-무함유 밀봉가능한 미세적정 플레이트에 옮기고, 사용 시까지 -80℃에서 저장하였다.

[0622] mRNA 단리 후, Taqman™ 역전사 시약(Reverse Transcription Reagent)(ThermoFisher Scientific)을 사용하여 역전사(RT) 반응을 수행하였다. 2.5 μL의 10X RT 완충액, 5.5 μL의 25 mM $MgCl_2$, 5 μL의 데옥시NTP 혼합물, 1.25 μL의 50 mM 랜덤 육량체, 0.5 μL의 2X RNAse 억제제, 0.625 μL의 멀티스크립트 RTase(50 U/μL) 및 0.625 μL의 물을 혼합하여 RT 마스터 믹스를 제조하였다. RT 믹스의 분취량(16 μL) 및 mRNA 샘플의 분취량(9 μL)을 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. Applied Biosystems로부터의 SimpliAmp™ 서멀 사이클러 PCR 시스템 VIIA7을 다음 조건 하에서 역전사에 사용하였다: 세그먼트 1: 10분 동안 25℃; 세그먼트 2: 45분 동안 45℃; 세그먼트 3: 5분 동안 95℃; 및 세그먼트 4: 4℃ 유지; 이때 각 세그먼트에 대해 1회 사이클을 수행함.

[0623] 이후에, Applied Biosystems QuantStudio 7 Flex System(Applied Biosystem, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)을 사용하여 TaqMan™ qPCR을 수행하였다. TaqMan™ Fast Advanced Master Mix 및 유전자 발현 검정 프라이머(CYP3A4의 경우 HS00604506_m1(ThermoFisher), 그리고 대조군으로서의 hGAPDH(글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제)의 경우 HS02758991_g1(ThermoFisher))를 Applied Biosystems로부터 구매하였다. PCR 반응 믹스는 희석된 cDNA(2 μL) 및 18 μL의 TaqMan™ qPCR 마스터 믹스(10 μL의 TaqMan™ Fast Advanced Master Mix, 1 μL의 유전자 발현 프라이머 프로브 믹스, 7 μL의 뉴클레아제-무함유 물)를 포함하였다. qPCR 열 사이클링 조건: 세그먼트 1: 10분 동안 50℃ 유지; 세그먼트 2: 3분 동안 95℃ 유지; 이어서 40회 사이클의 세그먼트 3: 15초 동안 95℃ 및 세그먼트 4: 1분 동안 60℃.

[0624] 화합물에 의한 처리에 의해 야기된 CYP 아이소형(isoform) mRNA의 배수 유도를 비교용 정량적 실시간 폴리머라제 연쇄 반응(qPCR)을 사용하여 결정하였다. 이 방법은 비히클(0.1% DMSO) 대비 CYP 배수 유도를 계산하고, 양성 대조군인 리팜피신의 반응의 백분율로서 나타내었다. 배수 유도 = 처리 시의 배수/비히클 대조군의 배수. 양성 대조군의 % = (처리 시의 배수 유도 - 1)/(리팜피신의 배수 유도 - 1)

[0625] [표 5]

실시예	양성 대조군(%)의 CYP3A4 배수 유도 %	실시예	양성 대조군(%)의 CYP3A4 배수 유도 %
1	1.45 (5.46)	21	1.29 (5.55)
2	1.13 (2.19)	22	1.09 (1.16)
3	1.12 (1.75)	23	0.677 (-4.35)
4	1.98 (16.1)	24	1.49 (7.62)
5	1.77 (15.3)	25	1.16 (2.45)
6	1.4 (5.46)	26	1.17 (2.57)
7	1.93 (12.7)	27	1.47 (7.55)
8	1.53 (9.23)	28	2.24 (15.1)
9	0.548 (-5.95)	29	3.29 (27.8)
10	8.24 (84.8)	30	1.49 (5)
11	2.59 (20)	31	1.37 (4.87)
12	3.65 (31)	32	1.2 (2.56)
13	3.19 (34.8)	33	2.72 (20.2)
14	2.71 (27.3)	34	2.11 (13)
15	0.413 (-4.74)	35	2.45 (17)
16	결정되지 않음	36	1.9 (14.4)
17	결정되지 않음	37	2.19 (19)
18	2.8 (16.5)	38	2.72 (19.9)
19	0.985 (-0.162)	39	2.29 (14.9)
20	1.38 (4.08)	비교예 B	2.32 (25.3)

[0626]

[0627] 전술한 상세한 설명 및 수반되는 실시예는 단지 예시적일 뿐이고 본 개시내용의 범주에 대한 제한으로서 간주되어서는 안 되며, 본 개시내용의 범주는 첨부된 청구범위 및 이의 등가물에 의해 정의된다는 것이 이해된다. 개시된 실시 형태에 대한 다양한 변경 및 변형이 당업자에게 명백할 것이다. 그러한 변경 및 변형은 이의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고서 이루어질 수 있다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적을 위하여 전체적으로 본 명세서에 인용되어 포함된다.