



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0034902
(43) 공개일자 2017년03월29일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7004192</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년07월15일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년02월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/040659</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/011209
국제공개일자 2016년01월21일</p> <p>(30) 우선권주장
62/025,203 2014년07월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
라이프에스씨아이 파마슈티컬스, 인크.
바베이도스, 세인트 마이클 11135, 브리지타운,
화이트 파크 로트, 화이트파크 하우스</p> <p>(72) 발명자
맥도날드 앤드류
미국 10019 뉴욕주 뉴욕 스윗 16비 웨스트 55번가
250
치엔 선
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 스윗 206
체스 드라이브 1175</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 치료적 억제 화합물

(57) 요약

본원은 혈장 칼리크레인을 억제하기 위해 유용한 복소환 유도체 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 또한, 대상 화합물 및 조성물은 혈장 칼리크리엔 억제의 억제가 연루된 질환, 예컨대 혈관부종 등의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

(30) 우선권주장

PCT/US2014/072851 2014년12월30일 미국(US)

62/187,786 2015년07월01일 미국(US)

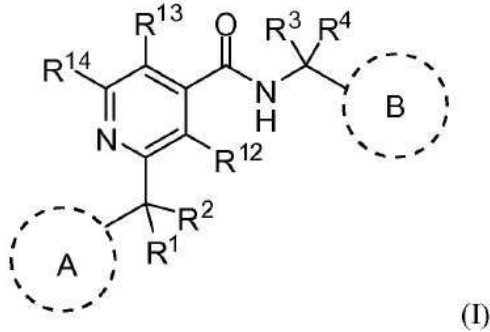
62/190,223 2015년07월08일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 단 화학식 (I)의 화합물은 2-[[4,5,6,7-테트라하이드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-1-일]메틸]-N-(2-티에닐메틸)-4-피리딘카복사미드가 아닌 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

고리 A는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이고;

고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리 또는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이고;

각각의 R^{12} , R^{13} , 또는 R^{14} 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 아지도, 아미노, 니트로, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되고;

각각의 R^1 또는 R^2 는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되거나; 또는 경우에 따라서, R^1 및 R^2 는 임의 치환된 C1-C5 알킬이고 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 경우에 따라서, R^1 및 R^2 는 함께 옥소를 형성하고;

각각의 R^3 또는 R^4 는 수소, $-CO_2H$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되거나; 또는 경우에 따라서, R^3 및 R^4 는 임의 치환된 C1-C5 알킬이고 연결되어 고리를 형성하고;

각각의 R^{20} 은 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고;

각각의 R^{21} 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또

는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고;

각각의 R^{22} 는 수소, -CN, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^{12} 는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{14} 는 $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, 또는 $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ 에서 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{14} 는 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{14} 는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{14} 는 임의 치환된 알킬, 또는 임의 치환된 시클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, 또는 $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ 에서 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 임의 치환된 알킬, 또는 임의 치환된 시클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 임의 치환된 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 임의 치환된 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 수소인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 임의 치환된 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 임의 치환된 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 임의 치환된 알콕시인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

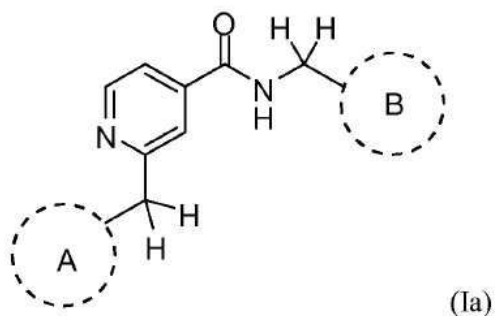
청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 임의 치환된 알콕시인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 단 화학식 (Ia)의 화합물

은 2-[[4,5,6,7-테트라하이드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-1-일]메틸]-N-(2-티에닐메틸)-4-피리딘카복사
미드가 아닌, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

고리 A는 임의 치환된 이환식 헥테로아릴 고리이고;

고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리 또는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이다.

청구항 24

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 A는 임의 치환된 퀴놀릴, 임의 치환된 인돌릴, 임의 치환된 인다졸릴, 임의 치환된 벤지미다졸릴, 임의 치환된 이소퀴놀릴, 임의 치환된 신노리닐, 임의 치환된 프탈라지닐, 임의 치환된 퀴나졸리닐, 임의 치환된 나프티리디닐, 또는 임의 치환된 벤조이소옥사졸릴에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 A는 임의 치환된 벤조[d]이소옥사졸-7-일, 임의 치환된 4-아미노퀴나졸린-5-일, 임의 치환된 인돌-5-일; 임의 치환된 퀴놀린-3-일; 퀴녹살린-2-일; 임의 치환된 이소퀴놀린-1(2H)-온-2-일; 또는 임의 치환된 퀴놀린-6-일에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 A는 임의 치환된 퀴놀린-6-일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염,

청구항 27

제26항에 있어서, 임의 치환된 퀴놀린-6-일은 임의 치환된 C1-C3 알킬, 할로젠, -CN, -SO₂Me, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CH₂NHAc, -CO₂Me, -CO₂H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -NH₂, -OH, 또는 -OMe에서 선택된 1 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 이의 약화적으로 허용되는 염.

청구항 28

제26항에 있어서, 임의 치환된 퀴놀린-6-일은 적어도 3-위치에서 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, 퀴놀린-6-일은 3-클로로퀴놀린-6-일, 3-메틸퀴놀린-6-일, 3-트리플루오로메틸퀴놀린-6-일, 3-플루오로퀴놀린-6-일, 또는 3-시아노퀴놀린-6-일에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 A는 임의 치환된 퀴놀린-3-일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제30항에 있어서, 임의 치환된 퀴놀린-3-일은 적어도 6-위치 또는 7-위치에서 치환되는 화합물, 또는 이의 약화

적으로 허용되는 염.

청구항 32

제30항에 있어서, 임의 치환된 퀴놀린-3-일은 임의 치환된 C1-C3 알킬, 할로젠, -CN, -SO₂Me, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CH₂NHAc, -CO₂Me, -CO₂H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -NH₂, -OH, 또는 -OMe에서 선택된 1 이상의 치환기로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제33항에 있어서, 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 이미다졸릴, 임의 치환된 피라졸릴, 임의 치환된 피리디닐, 임의 치환된 피리다지닐, 임의 치환된 피리미디닐, 또는 임의 치환된 피라지닐에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제33항에 있어서, 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 피리디닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제35항에 있어서, 임의 치환된 피리디닐은 임의 치환된 아미노피리디닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제36항에 있어서, 임의 치환된 아미노피리디닐은 임의 치환된 6-아미노피리딘-3-일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 B는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제38항에 있어서, 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 퀴놀리닐, 임의 치환된 이소퀴놀리닐, 임의 치환된 퀴나졸리닐, 임의 치환된 인돌릴, 임의 치환된 인다졸릴, 임의 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 임의 치환된 벤조옥사졸릴, 임의 치환된 벤조이소옥사졸릴, 또는 임의 치환된 벤지미다졸릴에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제38항에 있어서, 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 인돌릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제38항에 있어서, 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 인다졸릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

제40항에 있어서, 임의 치환된 인돌릴은 임의 치환된 인돌-5-일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

제41항에 있어서, 임의 치환된 인다졸릴은 임의 치환된 인다졸-5-일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제38항에 있어서, 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

제1항 또는 제23항에 있어서, 고리 A는 임의 치환된 퀴놀릴에서 선택되고, 고리 B는 임의 치환된 인돌릴, 임의 치환된 인다졸릴, 및 임의 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 46

제1항에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 47

칼리크레인 효소를 제1항에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 칼리크레인 효소의 억제 방법.

청구항 48

혈관부종의 치료를 필요로 하는 환자에서의 혈관부종의 치료 방법으로서, 제1항에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 49

제23항에 기술된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 50

칼리크레인 효소를 제23항에 기술된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 칼리크레인 효소의 억제 방법.

청구항 51

혈관부종의 치료를 필요로 하는 환자에서의 혈관부종의 치료 방법으로서, 제23항에 기술된 바와 같은 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 52

하기에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드;

6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드;

N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드,

6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드;

N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;

N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-아미노-5-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-6-메틸니코틴아미드;
N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;

2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드;
3-클로로-6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드;
3-클로로-6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드;
3-클로로-6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드;
6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드;
6-((4-(((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드;
6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드;
3-클로로-6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드;
3-클로로-6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;

6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((3-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드;
 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복실산;
 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드;
 2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 메틸 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트;
 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실산;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 메틸 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트;
 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실산;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 6-아미노-3-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-2,4-디메틸피리딘 1-옥시드;
 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥시드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;

N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-(퀴놀린-3-일메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-이소시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-이소시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드; 및
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드.

청구항 53

하기에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

- N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-시아노퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 3-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-6-카복사미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(하이드록시메틸)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(아미노메틸)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드;
 6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-3-카복사미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-설파모일퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-설파모일퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-플루오로퀴놀린-8-카르복실산;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;

N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;

N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노-1H-인다졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((2-아미노벤조[d]옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-설펜모일이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸이소퀴놀린-8-카르복실산;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸-8-설펜모일퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸퀴놀린-8-카르복실산;
 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;

N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((8-아미노이미다조[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노이미다조[1,5-a]피리미딘-2-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노이미다조[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((7-아미노이미다조[1,5-b]피리다진-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((8-아미노-6-메틸이미다조[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노-3-메틸-2H-이소인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노-1-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-아미노-8-메틸이미다조[1,5-a]피리미딘-2-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노-1-메틸이미다조[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((7-아미노-5-메틸이미다조[1,5-b]피리다진-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((2-아미노-3-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;

N-((2-아미노-3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-클로로피롤로[1,2-a]피리미딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-클로로이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((7-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-1-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((5-클로로-[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((1-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드;
 N-((3-아미노-1-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드; 및
 N-((3-클로로피롤로[1,2-a]피리미딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 기술된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 55

칼리크레인 효소를 제52항 또는 제53항에 기술된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 칼리크레인 효소의 억제 방법.

청구항 56

혈관부종의 치료를 필요로 하는 환자에서의 혈관부종의 치료 방법으로서, 제52항 또는 제53항에 기술된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2014년 7월 16일 출원된 미국 가출원 제62/025,203호, 2015년 7월 1일 출원된 미국 가출원 제62/187,786호, 2015년 7월 8일 출원된 미국 가출원 제62/190,223호, 및 2014년 12월 30일 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US2014/072851호의 혜택을 청구하며, 이들 각각을 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨다.

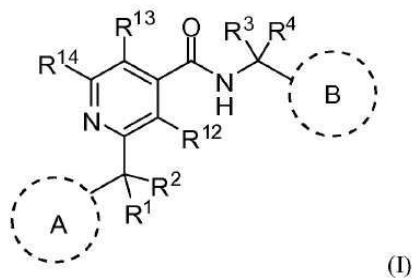
배경 기술

[0003] 혈관계와 관련된 질환 및 질병의 효과적인 치료를 위한 의학 분야의 요구가 존재한다. 그러한 질환 및 질병은 제한없이, 혈관부종, 황반 부종 및 뇌부종을 포함한다.

발명의 내용

[0004] 본원은 복소환 유도체 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 대상 화합물 및 조성물은 혈장 칼리크레인을 억제하는데 유용하다.

[0005] 일 실시형태는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0006]

[0007] 상기 식에서,

[0008] 고리 A는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이고;

[0009] 고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리 또는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이고;

[0010] 각각의 R^{12} , R^{13} , 또는 R^{14} 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 아지도, 아미노, 니트로, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되고;

[0011] 각각의 R^1 또는 R^2 는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되거나; 또는 경우에 따라서, R^1 및 R^2 는 임의 치환된 C1-C5 알킬이고 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 경우에 따라서, R^1 및 R^2 는 함께 옥소를 형성하고;

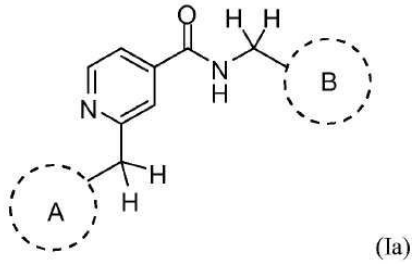
[0012] 각각의 R^3 또는 R^4 는 수소, $-CO_2H$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되거나; 또는 경우에 따라서, R^3 및 R^4 는 임의 치환된 C1-C5 알킬이고 연결되어 고리를 형성하고;

[0013] 각각의 R^{20} 은 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고;

[0014] 각각의 R^{21} 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고;

[0015] 각각의 R^{22} 는 수소, $-CN$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고; 단 화학식 (I)의 화합물은 2-[[4,5,6,7-테트라하이드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-1-일]메틸]-N-(2-티에닐메틸)-4-피리딘카복사미드는 아니다.

[0016] 일 실시형태는 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] 고리 A는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이고;

[0020] 고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리 또는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이고; 단 화학식 (Ia)의 화합물은 2-[[4,5,6,7-테트라하이드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-1-일]메틸]-N-(2-티에닐메틸)-4-피리딘카복사미드는 아니다.

[0021] 일 실시형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 일 실시형태는 칼리크레인 효소를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 칼리크레인 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0023] 일 실시형태는 치료를 필요로 하는 환자에서 혈관부종을 치료하기 위한 방법으로서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0024] 일 실시형태는 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0025] 일 실시형태는 칼리크레인 효소를 화학식 (Ia)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 칼리크레인 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0026] 일 실시형태는 치료를 필요로 하는 환자에서 혈관부종을 치료하기 위한 방법으로서, 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0027] **참조의 편입**

[0028] 본 명세서에서 언급한 모든 출판물, 특허, 및 특허 출원은 본원에서 확인되는 특정 목적을 위한 참조로 본원에 편입된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용시, 단수형 "한", "하나" 및 "그"는 달리 명확하게 명시하지 않으면 복수 참조를 포함한다. 따라서, 예를 들면, "한 작용제"에 대한 언급은 복수개의 그러한 작용제를 포함하고, "그 세포"에 대한 언급은 1 이상의 세포(또는 복수의 세포) 및 당업자에게 공지된 이의 균등물을 포함한다. 물리적 특성, 예컨대 분자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대해 본원에서 범위가 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합과 본원의 특정 실시형태를 포함시키고자 한다. 수치 또는 수치 범위에 관해 언급시 용어 "약"은 언급된 수치 또는 수치 범위가 실험 가변성 내(또는 통계적 실험 오류 내) 근사치임을 의미하며, 따라서 일례에서, 수치 또는 수치 범위는 명시된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 15%로 가변적일 수 있다. 용어 "포함하는"(및 관련 용어 예컨대 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "갖는" 또는 "포괄하는")은 다른 특정 실시형태에서, 예를 들면, 본원에 기술된, 임의의 대상 조성물, 방법, 또는 공정 등이 기술된 특징들로 "이루어지거나" 또는 "실질적으로 이루어지는" 것을 배제하려는 것이 아니다.

[0030] **정의**

[0031] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용시, 반대로 명시하지 않으면, 하기 용어들은 이하에 표시하는 의미를 갖는다.

- [0032] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 의미한다.
- [0033] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 의미한다.
- [0034] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 의미한다.
- [0035] "옥사"는 $-O-$ 라디칼을 의미한다.
- [0036] "옥소"는 $=O$ 라디칼을 의미한다.
- [0037] "티옥소"는 $=S$ 라디칼을 의미한다.
- [0038] "이미노"는 $=N-H$ 라디칼을 의미한다.
- [0039] "옥시모"는 $=N-OH$ 라디칼을 의미한다.
- [0040] "하이드라지노"는 $=N-NH_2$ 라디칼을 의미한다.
- [0041] "알킬"은 1개 내지 15개의 탄소 원자(예, C_1-C_{15} 알킬)를 갖는, 불포화를 함유하지 않는, 탄소 및 수소 원자 단독으로 이루어진 직선 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 일정 실시형태에서, 알킬은 1개 내지 13개의 탄소 원자(예, C_1-C_{13} 알킬)를 포함한다. 일정 실시형태에서, 알킬은 1개 내지 8개의 탄소 원자(예, C_1-C_8 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 1개 내지 5개 탄소 원자(예, C_1-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 1개 내지 4개의 탄소 원자(예, C_1-C_4 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 1개 내지 3개의 탄소 원자(예, C_1-C_3 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 1개 내지 2개의 탄소 원자(예, C_1-C_2 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자(예, C_1 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 5개 내지 15개의 탄소 원자(예, C_5-C_{15} 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 5개 내지 8개의 탄소 원자(예, C_5-C_8 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 2개 내지 5개의 탄소 원자(예, C_2-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬은 3개 내지 5개의 탄소 원자(예, C_3-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬 기는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(*o*/소-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*o*/소-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)에서 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않으면, 알킬 기는 다음의 치환기 중 1 이상에 의해 임의 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임), 여기서, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이다.
- [0042] "알콕시"는 식 $-O$ -알킬(여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같은 알킬 사슬임)의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미한다.
- [0043] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2개 내지 12개 탄소 원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자 단독으로 이루어진 직선 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼 기를 의미한다. 일정 실시형태에서, 알케닐은 2개 내지 8개 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알케닐은 2개 내지 4개 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들면, 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-에닐(즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 헥사-1,4-디에닐 등이다. 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않으면, 알케닐 기는 하기 치환기 중 1 이상에 의해 임의 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라

닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이다.

[0044]

"알킬닐"은 2개 내지 12개 탄소 원자를 갖는, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는, 탄소 및 수소 원자 단독으로 이루어진 직선 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼 기를 의미한다. 일정 실시형태에서, 알킬닐은 2개 내지 8개 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬닐은 2개 내지 6개 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬닐은 2개 내지 4개 탄소 원자를 포함한다. 알킬닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되고, 예를 들면, 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이다. 본 명세서에서 달리 특별히 명시하지 않으면, 알킬닐 기는 다음의 치환기 중 1 이상에 의해 임의 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이다.

[0045]

"알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 1개 내지 12개 탄소 원자를 가지고 불포화는 함유하지 않는, 탄소 및 수소 단독으로 이루어진, 라디칼 기에 분자의 나머지를 연결한 직선 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 의미하고, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n -부틸렌 등이다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 및 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 알킬렌 사슬의 부착 지점은 알킬렌 사슬의 하나의 탄소를 통하거나 또는 사슬 내 임의의 2개 탄소를 통한다. 일정 실시형태에서, 알킬렌은 1개 내지 8개의 탄소 원자(예, C_1-C_8 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1개 내지 5개 탄소 원자(예, C_1-C_5 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1개 내지 4개의 탄소 원자(예, C_1-C_4 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1개 내지 3개의 탄소 원자(예, C_1-C_3 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1개 내지 2개의 탄소 원자(예, C_1-C_2 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자(예, C_1 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 5개 내지 8개의 탄소 원자(예, C_5-C_8 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 2개 내지 5개의 탄소 원자(예, C_2-C_5 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 3개 내지 5개의 탄소 원자(예, C_3-C_5 알킬렌)를 포함한다. 본 명세서에서 달리 특별히 명시하지 않으면, 알킬렌 사슬은 하기 치환기 중 어느 하나에 의해 임의 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1

또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이다.

[0046] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2개 내지 12개 탄소 원자를 갖는, 탄소 및 수소 단독으로 이루어진, 라디칼 기에 분자의 나머지를 연결한 직선 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 및 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 일정 실시형태에서, 알키닐렌은 2개 내지 8개의 탄소 원자(예, C_2-C_8 알키닐렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐렌은 2개 내지 5개의 탄소 원자(예, C_2-C_5 알키닐렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐렌은 2개 내지 4개의 탄소 원자(예, C_2-C_4 알키닐렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐렌은 2개 내지 3개의 탄소 원자(예, C_2-C_3 알키닐렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐렌은 2개 탄소 원자(예, C_2 알킬렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐렌은 5개 내지 8개의 탄소 원자(예, C_5-C_8 알키닐렌)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐렌은 3개 내지 5개의 탄소 원자(예, C_3-C_5 알키닐렌)를 포함한다. 명세서에서 특별히 달리 명시하지 않으면, 알키닐렌 사슬은 하기 치환기 중 1 이상에 의해 임의 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이다.

[0047] "아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거하여 방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 고리계로부터 유도된 라디칼을 의미한다. 방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 고리계는 5개 내지 18개 탄소 원자로부터 탄소 및 수소만을 함유하고, 여기서 고리계의 고리들 중 적어도 하나는 완전 불포화되며, 다시 말해서, 휘켈 이론에 따라서 환형의, 비편재화된 $(4n+2)$ π -전자계를 함유한다. 아릴 기가 유도된 고리계는 제한없이, 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함한다. 본 명세서에서 특별하게 달리 언급하지 않으면, 용어 "아릴" 또는 (예컨대 "아르알킬"에서의) 접두사 "아르-"는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아르알케닐, 임의 치환된 아르알키닐, 임의 치환된 카르보시클릴, 임의 치환된 카르보시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임)에서 독립적으로 선택된 치환기 중 1 이상에 의해 임의 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알

킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 시클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이며, 상기 치환기 각각은 달리 언급하지 않으면 미치환된다.

[0048] "아르알킬"은 식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해 상기에 기술한 바와 같이 임의 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기에 기술한 바와 같이 임의 치환된다.

[0049] "아르알케닐"은 식 $-R^d$ -아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^d 는 상기에 정의된 바와 같이 알케닐렌 사슬이다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기에 기술한 바와 같이 임의 치환된다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐렌 사슬 부분은 알케닐렌 기에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0050] "아르알키닐"은 식 $-R^e$ -아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^e 는 상기 정의된 바와 같이 알키닐렌 사슬이다. 아르알키닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기에 기술한 바와 같이 임의 치환된다. 아르알키닐 라디칼의 알키닐렌 사슬 부분은 알키닐렌 사슬에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0051] "아르알콕시"는 식 $-O-R^f$ -아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^f 는 상기에 정의된 바와 같이 알킬렌 사슬이고, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해 상기에 기술된 바와 같이 임의 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기술된 바와 같이 임의 치환된다.

[0052] "카르보시클릴"은 3개 내지 15개 탄소 원자를 갖는 융합 또는 가교 고리계를 포함하는, 탄소 및 수소 원자 단독으로 이루어진 안정한 비방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일정 실시형태에서, 카르보시클릴은 3개 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 카르보시클릴은 5개 내지 7개의 탄소 원자. 카르보시클릴은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 카르보시클릴은 포화(즉, 단일 C-C 결합만 함유) 또는 불포화(즉, 1 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유)된다. 완전하게 포화된 카르보시클릴 라디칼은 또한 "시클로알킬"이라고 한다. 단환식 시클로알킬의 예에는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸이 포함된다. 불포화된 카르보시클릴은 또한 "시클로알케닐"이라고 한다. 단환식 시클로알케닐의 예는 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다. 다환식 카르보시클릴 라디칼은 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐(즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 특별히 명시하지 않으면, 용어 "카르보시클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아르알케닐, 임의 치환된 아르알키닐, 임의 치환된 카르보시클릴, 임의 치환된 카르보시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)에서 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기로 임의 치환된 카르보시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^a 는 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 시클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로

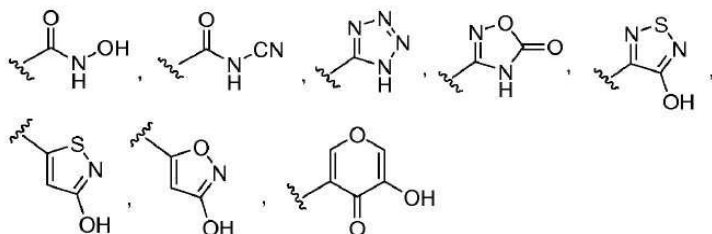
메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기 각각은 달리 표시하지 않으면 미치환된다.

[0053] "카르보시클릴알킬"은 식 $-R^c$ -카르보시클릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의한 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 카르보시클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0054] "카르보시클릴알킬닐"은 식 $-R^c$ -카르보시클릴의 라디칼이고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같이 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 카르보시클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0055] "카르보시클릴알콕시"는 식 $-O-R^c$ -카르보시클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같이 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 카르보시클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0056] 본원에서 사용시, "카르복실산 바이오이소스테르"는 카르복실산 모이어티와 유사한 물리적, 생물학적 및/또는 화학적 특성을 나타내는 작용기 또는 모이어티를 의미한다. 카르복실산 바이오이소스테르의 예는 제한없이, 하기 화학식을 포함한다:



[0057]

[0058] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도 치환기를 의미한다.

[0059] "플루오로알킬"은 상기에 정의된 바와 같이, 1 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은, 알킬 라디칼을 의미하고, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 일부 실시형태에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기에 정의한 바와 같이 임의 치환된다.

[0060] "헤테로시클릴"은 2개 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황에서 선택된 1개 내지 6개 이종원자를 포함하는 안정한 3원 내지 18원 비방향족 고리 라디칼을 의미한다. 본 명세서에서 달리 특별하게 명시하지 않으면, 헤테로시클릴 라디칼은 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계이고, 이는 경우에 따라 융합 또는 가교 고리계를 포함한다. 헤테로시클릴 라디칼의 이종원자는 경우에 따라 산화된다. 존재한다면, 1 이상의 질소 원자는 경우에 따라 4차화된다. 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전하게 포화된다. 헤테로시클릴은 고리(들)의 임의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예는 제한없이, 디옥소라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 몰폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로피릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오몰폴리닐, 티아몰폴리닐, 1-옥소-티오몰폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오몰폴리닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 특별히 명시하지 않으면, 용어 "헤테로시클릴"은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아르알케닐, 임의 치환된 아르알킬닐, 임의 치환된 카르보시클릴, 임의 치환된 카르보시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-$

$S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임)에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 임의 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 시클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기 각각은 달리 표시하지 않으면 미치환된다.

[0061] "*N*-헤테로시클릴" 또는 "*N*-부착된 헤테로시클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 분자의 나머지와 헤테로시클릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로시클릴 라디칼의 질소 원자를 통해서인 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 의미한다. *N*-헤테로시클릴 라디칼은 헤테로시클릴 라디칼에 대해 상기 기술된 바와 같이 임의 치환된다. 그러한 *N*-헤테로시클릴 라디칼의 예는 제한없이, 1-몰폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 및 이미다졸리디닐을 포함한다.

[0062] "*C*-헤테로시클릴" 또는 "*C*-부착된 헤테로시클릴"은 적어도 하나의 이중원자를 함유하고 분자의 나머지와 헤테로시클릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로시클릴 라디칼의 탄소 원자를 통해서인 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 의미한다. *C*-헤테로시클릴 라디칼은 헤테로시클릴 라디칼에 대해 상기에 기술한 바와 같이 임의 치환된다. 이러한 *C*-헤테로시클릴 라디칼의 예는 제한없이, 2-몰폴리닐, 2- 또는 3- 또는 4-피페리디닐, 2-피페라지닐, 2- 또는 3-피롤리디닐 등을 포함한다.

[0063] "헤테로시클릴알킬"은 식 $-R^c$ -헤테로시클릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같이 알킬렌 사슬이다. 헤테로시클릴이 질소 함유 헤테로시클릴이면, 헤테로시클릴은 경우에 따라서 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착된다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 헤테로시클릴 기에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0064] "헤테로시클릴알콕시"는 식 $-O-R^c$ -헤테로시클릴의 산소 원자를 통해서 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기에 정의된 바와 같이 알킬렌 사슬이다. 헤테로시클릴이 질소 함유 헤테로시클릴이면, 헤테로시클릴은 경우에 따라 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착된다. 헤테로시클릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다. 헤테로시클릴알콕시 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 헤테로시클릴 기에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0065] "헤테로아릴"은 2개 내지 17개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황에서 선택된 1개 내지 6개의 이중원자를 포함하는 3원 내지 18원 방향족 고리 라디칼에서 유도된 라디칼을 의미한다. 본원에서 사용시, 헤테로아릴 라디칼은 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계이고, 여기서 고리계의 고리들 중 적어도 하나는 완전 불포화되고, 다시 말해서, 휘켈 이론에 따라서 환형의, 비편재화된 $(4n+2)$ π -전자계를 함유한다. 헤테로아릴은 융합 또는 가교 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼의 이중원자(들)는 경우에 따라 산화된다. 존재하면, 1 이상의 질소 원자는 경우에 따라 4차화된다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤테로아릴의 예는 제한없이, 아제피닐, 아크리디닐, 벤지미다졸릴, 벤진돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토피라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오펜), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신노리닐, 시클로헵타[d]피리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-시클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]신노리닐, 6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]시클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조퓨라닐, 디벤조티오펜, 퓨라닐, 퓨라노닐, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로시클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이

소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이소옥사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프레리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-시클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]프리디닐, 및 티오펜일(즉, 티에닐)을 포함한다. 본 명세서에서 달리 특별히 언급하지 않으면, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아르알케닐, 임의 치환된 아르알키닐, 임의 치환된 카르보시클릴, 임의 치환된 카르보시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임)에서 선택된 1 이상의 치환기에 의해 임의 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함함을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 시클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의 치환됨)이고, 각각의 R^b 는 직접 결합 또는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직선 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기 각각은 달리 표시하지 않으면 미치환된다.

[0066] "*N*-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 분자의 나머지와 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로아릴 라디칼의 질소 원자를 통해서인 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. *N*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0067] "*C*-헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미하고 여기서 분자의 나머지와 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로아릴 라디칼의 탄소 원자를 통해서이다. *C*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0068] "헤테로아릴알킬"은 식 $-R^c$ -헤테로아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴이면, 헤테로아릴은 경우에 따라 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

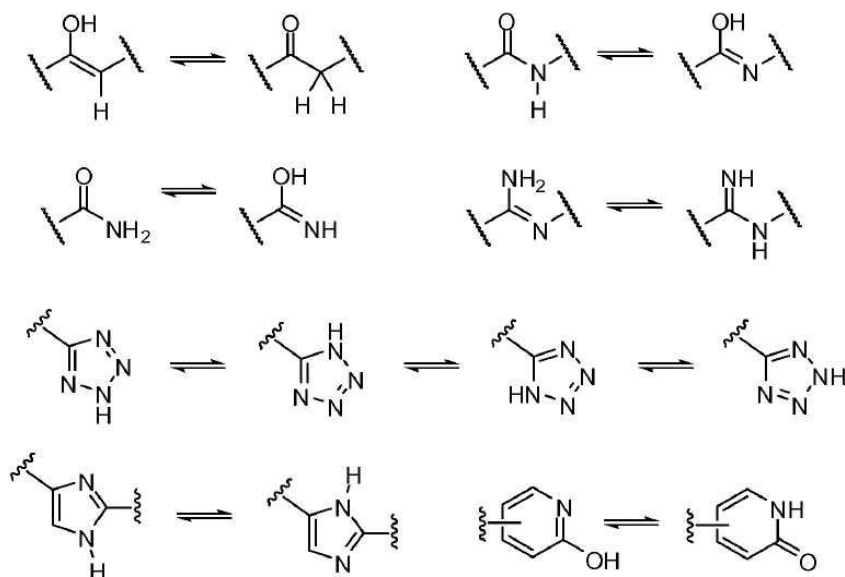
[0069] "헤테로아릴알콕시"는 식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해서 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴이면, 헤테로아릴은 경우에 따라 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0070] 본원에 개시된 화합물은, 일부 실시형태에서, 1 이상의 비대칭 중심을 함유하여 (*R*)- 또는 (*S*)-처럼, 절대 입체 화학 관점에서 정의된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태가 생성된다. 달리 명시하

지 않으면, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 본원에서 고려하고자 한다. 본원에 기술된 화합물이 알켄 이중 결합을 함유하는 경우에, 달리 명시하지 않으면, *E* 및 *Z* 기하 이성질체(예, 시스 또는 트랜스) 둘 모두를 포함하고자 한다. 유사하게, 모든 가능한 이성질체를 비롯하여 그들의 라세믹 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 호변이성질체 형태를 또한 포함하고자 한다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 *E* 또는 *Z* 기하 이성질체(예, 시스 또는 트랜스)를 의미한다. 용어 "위치 이성질체"는 중심 고리 주변의 구조 이성질체, 예컨대 벤젠 고리 주변의 오르쏘-, 메타-, 및 파라-를 의미한다.

[0071]

"호변이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 다른 원자로 양자 이동이 가능한 분자를 의미한다. 본원에서 제시된 화합물은, 일정 실시형태에서, 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성이 가능한 상황에서, 호변이성질체의 화학 평형이 존재하게 된다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매, 및 pH를 포함하는, 몇몇 인자들에 의존적이다. 호변이성질체 평형의 일정 예는 다음을 포함한다:



[0072]

[0073]

본원에 개시된 화합물은, 일부 실시형태에서, 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및/또는 ^{14}C 의 함량이 농축된, 상이한 농축 동위원소 형태로 사용된다. 일 특정 실시형태에서, 화합물은 적어도 하나의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기술된 절차에 의해 제조할 수 있다. 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기술된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및 효능을 개선시킬 수 있어서, 약물의 작용 지속기간을 증가시킨다.

[0074]

달리 명시하지 않으면, 본원에 도시된 구조들은 1 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재 만이 상이한 화합물을 포함하고자 한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소 수소의 치환 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축 탄소로 탄소의 치환을 제외한 본원의 구조를 갖는 화합물들은 본 발명의 범주에 속한다.

[0075]

본원의 화합물은 경우에 따라, 그러한 화합물을 구성하는 1 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유한다. 예를 들면, 화합물들은 동위원소, 예컨대 예를 들면, 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)로 표시될 수 있다. ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I 로의 동위원소 치환이 모두 고려된다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이는 방사능이건 또는 그렇지 않건 무관하게, 본 발명의 범주에 포함된다.

[0076]

일정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 ^2H 원자로 치환된 ^1H 원자의 일부 또는 전부를 갖는다. 중수소-함유 화합물의 합성 방법은 당분야에 공지이며, 단지 비제한적인 예로서, 하기의 합성 방법들을 포함한다.

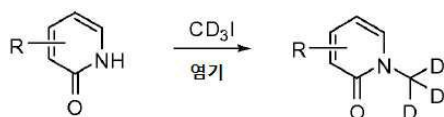
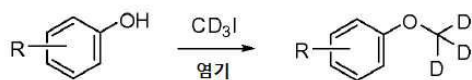
[0077]

중수소 치환된 화합물은 예컨대 하기 문헌들에 기술된 다양한 방법을 사용해 합성된다: [Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp]; [George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21),

6601-21]; 및 [Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32].

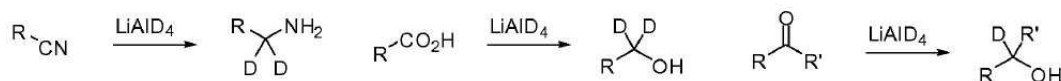
[0078] 중수소화 출발 물질은 쉽게 입수할 수 있고 중수소-함유 화합물의 합성에 제공되도록 본원에 기술된 합성 방법이 수행된다. 대량의 중수소-함유 시약 및 빌딩 블록은 Aldrich Chemical Co. 등과 같은 화학품 판매회사에서 상업적으로 입수할 수 있다.

[0079] 친핵성 치환 반응에 사용하기 적합한 중수소-전달 시약, 예컨대 요오도메탄- d_3 (CD_3I)은 쉽게 입수할 수 있으며, 반응 기질에 대한 친핵성 치환 반응 조건 하에서 중수소-치환된 탄소 원자를 전달하는데 적용할 수 있다. CD_3I 의 사용이 이하의 반응식에서 단지 예로서 예시되어 있다.



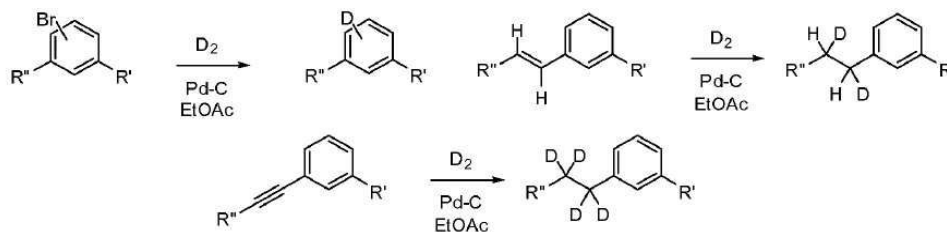
[0080]

[0081] 중수소-전달 시약, 예컨대 리튬 알루미늄 중수소화물($LiAlD_4$)은 반응 기질에 대한 환원 조건 하에서 중수소를 전달하는데 적용된다. $LiAlD_4$ 의 사용이 단지 예로서, 하기 반응식에 예시되어 있다.



[0082]

[0083] 중수소 가스 및 팔라듐 촉매를 적용하여 불포화된 탄소-탄소 연결을 환원시키고 이하의 반응 식에서, 단지 예로서 예시한 바와 같은 아릴 탄소-할로젠 결합의 환원적 치환을 수행한다.



[0084]

[0085] 일 실시형태는, 본원에 개시된 화합물은 1개의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 2개의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 3개의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 4개의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 5개의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 6개의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 6개 이상의 중수소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 중수소 원자로 완전하게 치환되고 비교환성 1H 수소 원자를 함유하지 않는다. 일 실시형태에서, 중수소 도입 수준은 중수소화 합성 빌딩 블록이 출발 물질로 사용되는 합성 방법에 의해 결정된다.

[0086] "약학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염을 포함한다. 본원에 기술된 칼리크레인 억제성 화합물 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염은 임의의 모든 약학적으로 적합한 염 형태를 포함하고자 한다. 본원에 기술된 화합물의 바람직한 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 산부가 염 및 약학적으로 허용되는 염기 부가 염을 포함한다.

[0087] "약학적으로 허용되는 산부가 염"은 생물학적이거나 또는 그렇지 않으면 비바람직하지 않고, 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 아인산 등으로 형성된, 자유 염기의 생물학적 효능 및 특성을 보유한 염을 의미한다. 또한 유기산 예컨대 모노디카르복실산 및 디카르복실산,

페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디오산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설펜산 등으로 형성된 염을 포함하고, 예를 들면, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, p-톨루엔설펜산, 살리실산 등을 포함한다. 따라서 예시적인 염은 설펜화이트, 파이로설펜화이트, 바이설펜화이트, 설펜화이트, 바이설펜화이트, 나이트레이트, 포스페이트, 모노수소포스페이트, 디수소포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트 수바레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설펜화이트, 톨루엔설펜화이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설펜화이트 등을 포함한다. 예컨대 알기네이트, 글루코네이트, 및 갈락투로네이트의 염을 또한 고려한다(예를 들면, 문헌 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)]을 참조함). 염기성 화합물의 부가 염은, 일부 실시형태에서, 당업자에게 친숙한 방법 및 기술에 따라서 염을 생산하는 바람직한 산의 충분한 양으로 제조된다.

[0088] "약학적으로 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 안정하거나 또는 아니면 비바람직하지 않은, 자유 산의 생물학적 효능 및 특성을 유지하는 염들을 의미한다. 이들 염은 자유산에 무기 염기 또는 유기 염기를 부가하여 제조된다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 일부 실시형태에서, 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 및 알칼리토 금속 또는 유기 아민으로 형성된다. 무기 염기에서 유도된 염은 제한없이, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기에서 유도된 염은 제한없이, 1차, 2차, 및 3차 아민의 염, 천연 발생 치환 아민을 포함한 치환 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, *N,N*-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, *N*-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 티오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 문헌 [Berge et al., 상동]을 참조한다.

[0089] 본원에서 사용시 "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화하는" 또는 "개선하는"은 상호교환적으로 사용된다. 이들 용어는 제한없이 치료적 이득 및/또는 예방적 이득을 포함하여 유익하거나 또는 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. "치료적 이득"이란 치료되는 근본적인 질병의 제거 또는 개선을 의미한다. 또한 치료적 이득은 근본 질병과 연관된 생리적 증상 중 1 이상의 제거 또는 개선으로 달성되어 환자가 여전히 근본 질병을 앓지만, 환자에서 호전이 관찰된다. 예방적 이득의 경우, 조성물은, 일부 실시형태에서, 특정 질환이 발병될 위험성이 있는 환자, 또는 그 질환으로 진단되지 않았더라도, 질환의 생리적 증상 중 1 이상이 보고된 환자에게 투여된다.

[0090] "프로드러그"는 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 생물학적 활성 화합물로 생리적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 전환되는, 화합물을 가리키는 의미이다. 따라서, 용어 "프로드러그"는 약학적으로 허용되는 생물학적 활성 화합물의 전구체를 의미한다. 프로드러그는 전형적으로 시험체에게 투여시 불활성이지만, 예를 들어 가수분해에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 전환된다. 프로드러그 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 가용성, 조직 상용성 또는 지연 방출의 장점을 제공한다(예를 들어, 문헌 [Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)]을 참조함).

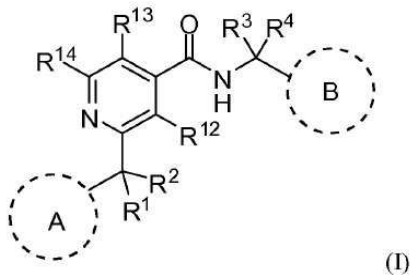
[0091] 프로드러그의 설명은 예를 들어, 문헌 [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.

[0092] 용어 "프로드러그"는 또한 그러한 프로드러그가 포유동물 시험체에게 투여될 때 생체내에서 활성 화합물을 방출하는, 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본원에 기술된 바와 같은, 활성 화합물의 프로드러그는 통상의 조작법 또는 생체내에서 개질부가 부모 활성 화합물로 절단되는 방식으로 활성 화합물에 존재하는 작용기를 개질하여 제조된다. 프로드러그는 활성 화합물의 프로드러그가 포유동물 시험체에게 투여될 때, 절단되어 자유 하이드록시, 자유 아미노 또는 자유 머캡토 기를 각각 형성하는, 임의의 기에 하이드록시, 아미노 또는 머캡토 기가 결합된 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예는 제한없이, 활성 화합물 등의 알콜 또는 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함한다.

[0093] **칼리크레인 억제 화합물**

[0094] 본원은 복소환 유도체 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 대상 화합물 및 조성물은 혈장 칼리크레인을 억제하는데 유용하다.

[0095] 일 실시형태는 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0096]

[0097] 상기 식에서,

[0098] 고리 A는 임의 치환된 이환식 복소환 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0099] 고리 B는 임의 치환된 단환식 복소환 또는 헤테로아릴 고리 또는 임의 치환된 이환식 복소환 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0100] 각각의 R^{12} , R^{13} , 또는 R^{14} 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 아지도, 아미노, 니트로, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되고;

[0101] 각각의 R^1 또는 R^2 는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, $-CO_2H$, $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되거나; 또는 경우에 따라서, R^1 및 R^2 는 임의 치환된 C1-C5 알킬이고 연결되어 고리를 형성하거나; 또는 경우에 따라서, R^1 및 R^2 는 함께 옥소를 형성하고;

[0102] 각각의 R^3 또는 R^4 는 수소, $-CO_2H$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택되거나; 또는 경우에 따라서, R^3 및 R^4 는 임의 치환된 C1-C5 알킬이고 연결되어 고리를 형성하고;

[0103] 각각의 R^{20} 은 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고;

[0104] 각각의 R^{21} 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되고;

[0105] 각각의 R^{22} 는 수소, $-CN$, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 또는 임의 치환된 헤테로시클릴에서 선택되며; 단 화학식 (I)의 화합물은 2-[[4,5,6,7-테트라하이드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-1-일]메틸]-N-(2-티에닐메틸)-4-피리딘카복사미드가 아니다.

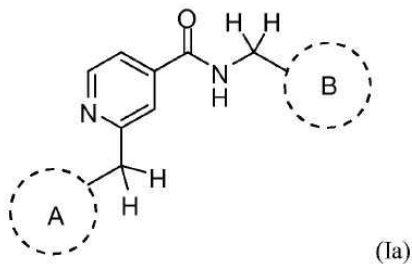
[0106] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고

리 A는 임의 치환된 이환식 복소환 고리이다.

- [0107] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이다.
- [0108] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 단환식 복소환 고리이다.
- [0109] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리이다.
- [0110] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 이환식 복소환 고리이다.
- [0111] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이다.
- [0112] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{12} 는 수소이다.
- [0113] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14} 는 $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, 또는 $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ 에서 독립적으로 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14} 는 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14} 는 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14} 는 임의 치환된 알킬, 또는 임의 치환된 시클로알킬이다.
- [0114] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{13} 은 $-S(O)-R^{20}$, $-S-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{20}$, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴옥시, 임의 치환된 헤테로아릴옥시, 임의 치환된 (헤테로시클릴)-O-, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알킬아미노, 임의 치환된 디알킬아미노, $-CO-R^{20}$, $-CO_2-R^{20}$, $-CO(NR^{21})_2$, $-SO_2(NR^{21})_2$, 또는 $-C(=NR^{22})-(NR^{21})_2$ 에서 독립적으로 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{13} 은 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 또는 임의 치환된 알킬닐에서 독립적으로 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{13} 은 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{13} 은 임의 치환된 알킬, 또는 임의 치환된 시클로알킬이다.
- [0115] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^3 및 R^4 는 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^3 은 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^4 는 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^3 은 임의 치환된 알킬이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^4 는 임의 치환된 알킬이다.

[0116] 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1 및 R^2 는 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1 은 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2 는 수소이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1 은 임의 치환된 알킬이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2 는 임의 치환된 알킬이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1 은 임의 치환된 알콕시이다. 다른 실시형태는 화학식 (I)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2 는 임의 치환된 알콕시이다.

[0117] 일 실시형태는 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0118] 상기 식에서,

[0119] 상기 식에서,

[0120] 고리 A는 임의 치환된 이환식 복소환 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0121] 고리 B는 임의 치환된 단환식 복소환 또는 헤테로아릴 고리 또는 임의 치환된 이환식 복소환 또는 헤테로아릴 고리이고, 단 화학식 (I)의 화합물은 2-[[4,5,6,7-테트라하이드로-3-(트리플루오로메틸)-1H-인다졸-1-일]메틸]-N-(2-티에닐메틸)-4-피리딘카복사미드가 아니다.

[0122] 다른 실시형태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 이환식 복소환 고리이다.

[0123] 다른 실시형태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[0124] 다른 실시형태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 단환식 복소환 고리이다.

[0125] 다른 실시형태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[0126] 다른 실시형태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 이환식 복소환 고리이다.

[0127] 다른 실시형태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[0128] 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 티오펜일이 아니다.

[0129] 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 테트라하이드로-1H-인다졸-1-일이 아니다.

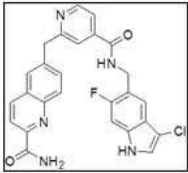
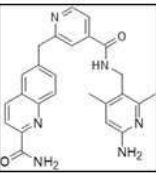
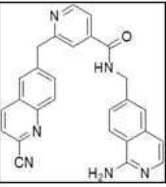
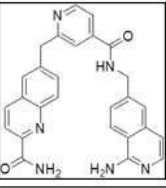
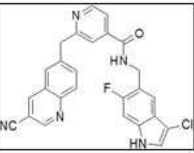
[0130] 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 퀴놀릴, 임의 치환된 인돌릴, 임의 치환된 인다졸릴, 임의 치환된 벤지미다졸릴, 임의 치환된 이소퀴놀릴, 임의 치환된 신노리닐, 임의 치환된 프탈라지닐, 임의 치환된 퀴나졸리닐, 임의 치환된

된 나프티리디닐, 또는 임의 치환된 벤조이소옥사졸릴에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 벤조[d]이소옥사졸-7-일, 임의 치환된 4-아미노퀴나졸린-5-일, 임의 치환된 인돌-5-일; 임의 치환된 퀴놀린-3-일; 퀴놀살린-2-일; 임의 치환된 이소퀴놀린-1(2H)-온-2-일; 또는 임의 치환된 퀴놀린-6-일에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 퀴놀린-6-일에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 퀴놀린-6-일은 임의 치환된 C1-C3 알킬, 할로젠, -CN, -SO₂Me, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CH₂NHAc, -CO₂Me, -CO₂H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -NH₂, -OH, 또는 -OMe에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 퀴놀린-6-일은 적어도 3-위치에서 치환된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 퀴놀린-6-일은 3-클로로퀴놀린-6-일, 3-메틸퀴놀린-6-일, 3-트리플루오로메틸퀴놀린-6-일, 3-플루오로퀴놀린-6-일, 또는 3-시아노퀴놀린-6-일에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 퀴놀린-3-일이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 퀴놀린-3-일은 적어도 6-위치 또는 7-위치에서 치환된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 퀴놀린-3-일은 임의 치환된 C1-C3 알킬, 할로젠, -CN, -SO₂Me, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CH₂NHAc, -CO₂Me, -CO₂H, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -NH₂, -OH, 또는 -OMe에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된다.

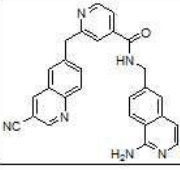
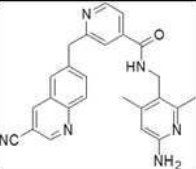
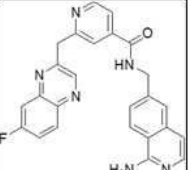
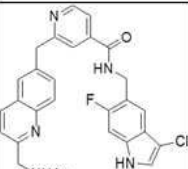
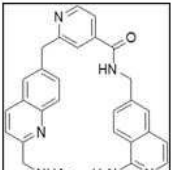
[0131] 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 이미다졸릴, 임의 치환된 피라졸릴, 임의 치환된 피리디닐, 임의 치환된 피리다지닐, 임의 치환된 피리미디닐, 또는 임의 치환된 피라지닐에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 단환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 피리디닐이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 피리디닐은 임의 치환된 아미노피리디닐이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 아미노피리디닐은 임의 치환된 6-아미노피리딘-3-일이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 B는 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 퀴놀리닐, 임의 치환된 이소퀴놀리닐, 임의 치환된 퀴나졸리닐, 임의 치환된 인돌릴, 임의 치환된 인다졸릴, 임의 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 임의 치환된 벤조옥사졸릴, 임의 치환된 벤조이소옥사졸릴, 또는 임의 치환된 벤지미다졸릴에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 인돌릴에서 선택된다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 인다졸릴이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 인돌릴은 임의 치환된 인돌-5-일이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 인다졸릴은 임의 치환된 인다졸-5-일이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 임의 치환된 이환식 헤테로아릴 고리는 임의 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐이다. 다른 실시형태는 화학식 (I) 또는 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 고리 A는 임의 치환된 퀴놀릴에서 선택되고; 고리 B는 임의 치환된 인돌릴, 임의 치환된 인다졸릴, 및 임의 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐에서 선택된다.

[0132] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)로 기술된 칼리크레인 억제 화합물은 하기 표 1에 제공된 구조를 갖는다.

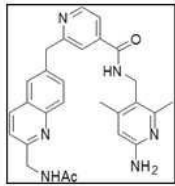
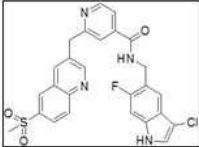
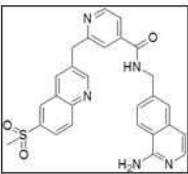
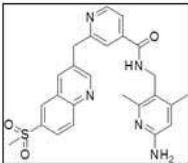
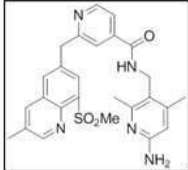
표 1

화학 합성 예	구조	명칭
1		6-((4-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드
2		6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드
3		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
4		6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드
5		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0133]

화학 합성 예	구조	명칭
6		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
7		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
8		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)이소니코틴아미드
9		2-((2-(아세트아미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드
10		2-((2-(아세트아미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

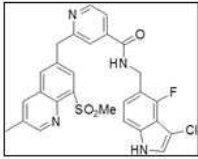
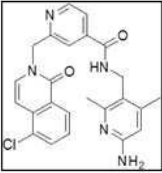
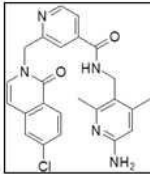
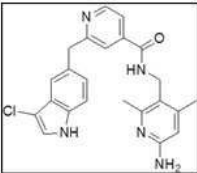
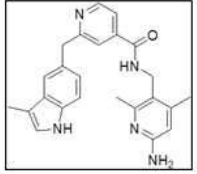
[0134]

화학 합성 예	구조	명칭
11		2-((2-(아세트아미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드
12		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
13		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
14		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
15		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0135]

화학 합성 예	구조	명칭
16		N-((1-아미노이 소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
17		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
18		N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
19		N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
20		N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0136]

화학 합성 예	구조	명칭
21		N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
22		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드
23		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드
24		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드
25		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드

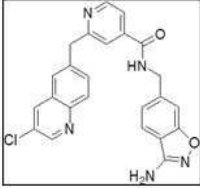
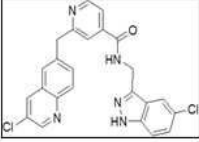
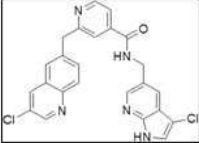
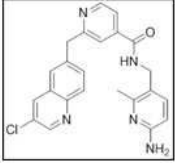
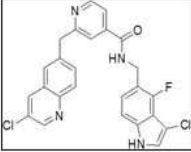
[0137]

화학 합성 예	구조	명칭
26		N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
27		2-아미노-5-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-6-메틸니코틴아미드
28		N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
29		N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
30		N-((6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

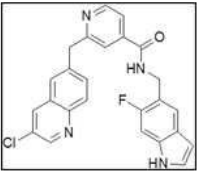
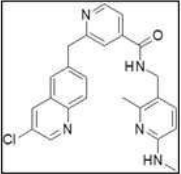
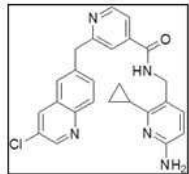
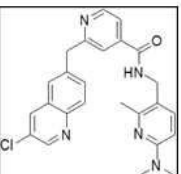
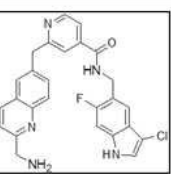
[0138]

화학 합성 예	구조	명칭
31		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소코틴아미드
32		2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소코틴아미드
33		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소코틴아미드
34		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소코틴아미드
35		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소코틴아미드

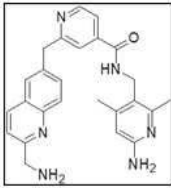
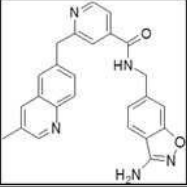
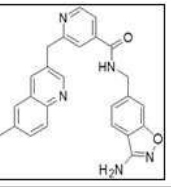
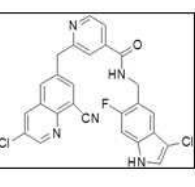
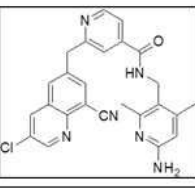
[0139]

화학 합성 예	구조	명칭
36		N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
37		N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
38		N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
39		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
40		N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0140]

화학 합성 예	구조	명칭
41		2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드
42		2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드
43		N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
44		2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디에틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드
45		2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드

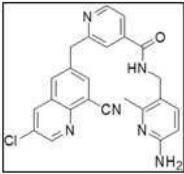
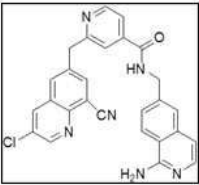
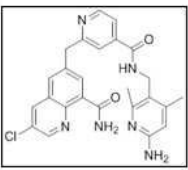
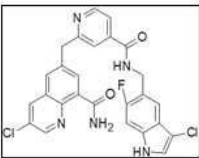
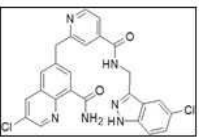
[0141]

화학 합성 예	구조	명칭
46		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
47		N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
48		N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
49		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
50		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0142]

화학 합성 예	구조	명칭
51		N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
52		2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드
53		N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
54		N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
55		N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

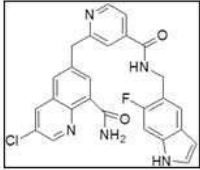
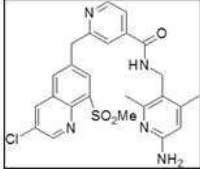
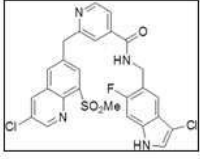
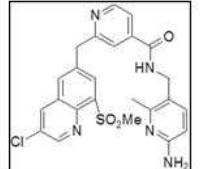
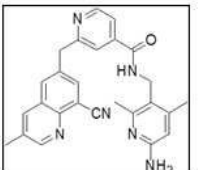
[0143]

화학 합성 예	구조	명칭
56		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
57		N-((1-아미노-6-메틸퀴놀린-2-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
58		6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드
59		3-클로로-6-((4-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드
60		3-클로로-6-((4-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드

[0144]

화학 합성 예	구조	명칭
61		3-클로로-6-((4-((3-클로로-1H- 피롤로[2,3-b] 피리딘-5- 일)메틸)카바모일)피리딘-2- 일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드
62		6-((4-((6-아미노-2-메틸피리딘-3- 일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)- 3-클로로퀴놀린-8-카복사미드
63		6-((4-((6-아미노-4-메틸피리딘-3- 일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)- 3-클로로퀴놀린-8-카복사미드
64		6-((4-((1-아미노이 소퀴 놀린-6- 일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)- 3-클로로퀴놀린-8-카복사미드
65		3-클로로-6-((4-((3-클로로-4- 플루오로-1H-인 돌-5- 일)메틸)카바모일)피리딘-2- 일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드

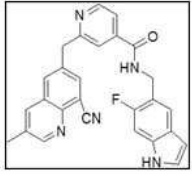
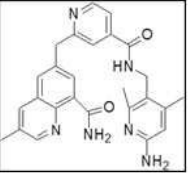
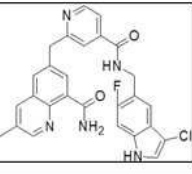
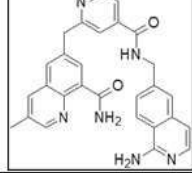
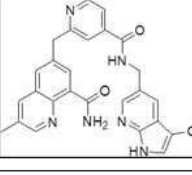
[0145]

화학 합성 예	구조	명칭
66		3-클로로-6-((4-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드
67		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
68		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
69		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
70		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

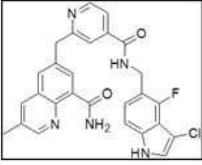
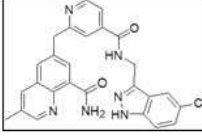
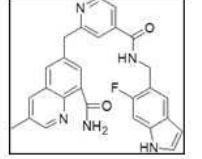
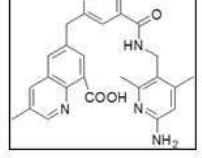
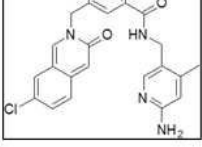
[0146]

화학 합성 예	구조	명칭
71		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
72		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
73		N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
74		N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
75		N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0147]

화학 합성 예	구조	명칭
76		2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드
77		6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드
78		6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드
79		6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드
80		6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드

[0148]

화학 합성 예	구조	명칭
81		6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드
82		6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드
83		6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드
84		6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산
85		N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드

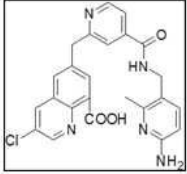
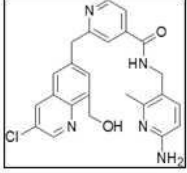
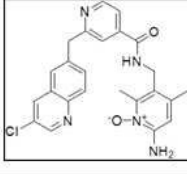
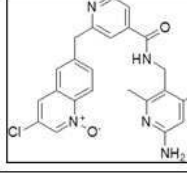
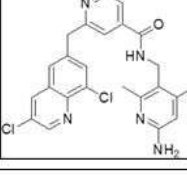
[0149]

화학 합성 예	구조	명칭
86		N-((6-아미노-2-메틸 피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드
87		N-((6-아미노-2,4-디 메틸 피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드
88		2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드
89		N-((6-아미노-2,4-디 메틸 피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
90		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

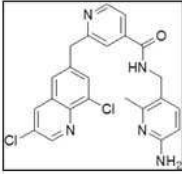
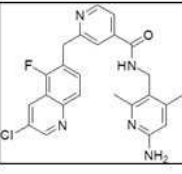
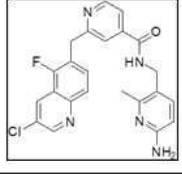
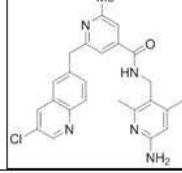
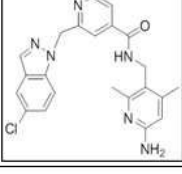
[0150]

화학 합성 예	구조	명칭
91		N-((6-아미노-2-메틸 피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
92		메틸 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트
93		6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산
94		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
95		메틸 6-((4-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트

[0151]

화학 합성 예	구조	명칭
96		6-((4-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산
97		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
98		6-아미노-3-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-2,4-디메틸피리딘 1-옥시드
99		6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥시드
100		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0152]

화학 합성 예	구조	명칭
101		N-((6-아미노-2-페틸피리딘-3-일)페틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
102		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
103		N-((6-아미노-2-페틸피리딘-3-일)페틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
104		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴아미드
105		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드

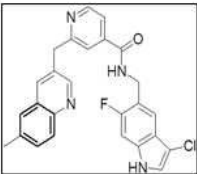
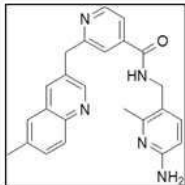
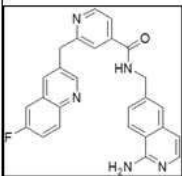
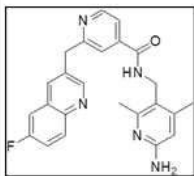
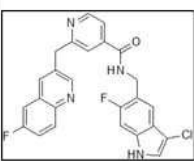
[0153]

화학 합성 예	구조	명칭
106		N-((6-아미노-2,4-디 메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드
107		N-((6-아미노-2,4-디 메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-2H-인 다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드
108		N-((6-아미노-2,4-디 메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-1H-인 다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드
109		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸-2-(메틸설풀)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
110		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0154]

화학 합성 예	구조	명칭
111		N-((1-아미노-6-에틸퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소시토탄아미드
112		N-((6-아미노-2-에틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소시토탄아미드
113		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소시토탄아미드
114		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드
115		N-((1-아미노-6-에틸퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드

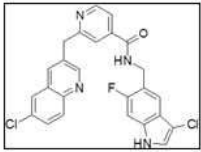
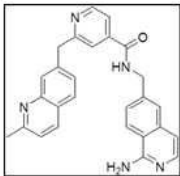
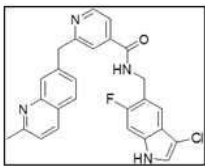
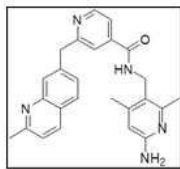
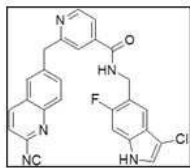
[0155]

화학 합성 예	구조	명칭
116		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드
117		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드
118		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드
119		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드
120		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소시토탄아미드

[0156]

화학 합성 예	구조	명칭
121		N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소옥탄아미드
122		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소옥탄아미드
123		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소옥탄아미드
124		N-((1-아미노-6-퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소옥탄아미드
125		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-(퀴놀린-3-일)메틸)이소옥탄아미드

[0157]

화학 합성 예	구조	명칭
126		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
127		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드
128		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드
129		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드
130		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-이소시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0158]

화학 합성 예	구조	명칭
131		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-이소시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
132		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
133		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
134		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
135		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0159]

화학 합성 예	구조	명칭
136		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
137		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
138		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드
139		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드
140		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드

[0160]

화학 합성 예	구조	명칭
141		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소닉오티아미드
142		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소닉오티아미드
143		N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소닉오티아미드
144		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소닉오티아미드
145		N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소닉오티아미드

[0161]

화학 합성 예	구조	명칭
146		N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-아미노에틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소닉오티아미드

[0162]

[0163] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 화합물은 하기 표 2에 제공된 구조를 갖는다.

표 2

명칭	구조
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((6-시아노퀴놀린-3-일)페틸)이소니코틴아미드	
3-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)카바모일)피리딘-2-일)페틸)퀴놀린-6-카복사미드	

[0164]

명칭	구조
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((6-(하이드록시페틸)퀴놀린-3-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((6-(아미노페틸)퀴놀린-3-일)페틸)이소니코틴아미드	
6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)카바모일)피리딘-2-일)페틸)퀴놀린-3-카복사미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((3-(하이드록시페틸)퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((3-(아미노페틸)퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	

[0165]

명칭	구조
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-설파모일퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산	
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0166]

명칭	구조
N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0167]

명칭	구조
N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-설파모일퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-플루오로퀴놀린-8-카르복실산	

[0168]

명칭	구조
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0169]

명칭	구조
N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0170]

명칭	구조
N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0171]

명칭	구조
N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0172]

명칭	구조
N-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0173]

명칭	구조
N-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0174]

명칭	구조
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0175]

명칭	구조
N-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0176]

명칭	구조
N-((1H-벤조[d]이미다조 1-5-일)페틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((3-아미노-1H-인다졸-6-일)페틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((2-아미노벤조[d]옥사졸-6-일)페틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)페틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)페틸)-2-((3-메틸-8-설파모일이소퀴놀린-6-일)페틸)이소니코틴아미드	

[0177]

명칭	구조
6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸이소퀴놀린-8-카르복실산	
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0178]

명칭	구조
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸-8-설파모일퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸퀴놀린-8-카르복실산	
N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0179]

명칭	구조
N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸-8-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0180]

명칭	구조
N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-4-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

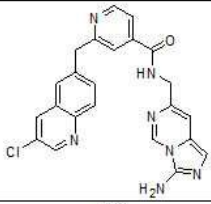
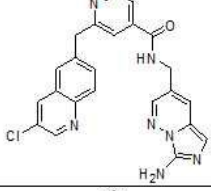
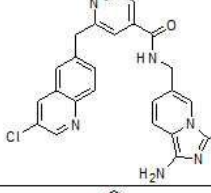
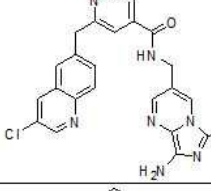
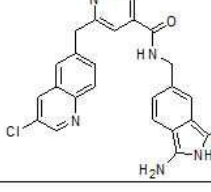
[0181]

명칭	구조
N-((6-아미노-2-메틸-4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-2-시아노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

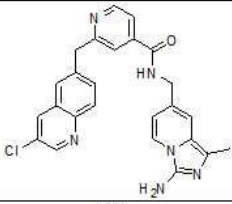
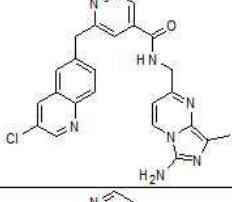
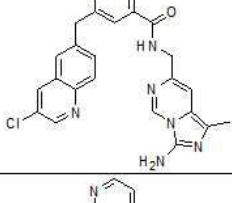
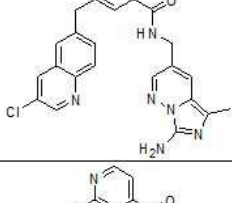
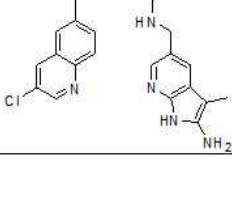
[0182]

명칭	구조
N-((6-아미노-4-페틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((8-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-2-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

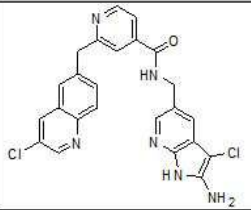
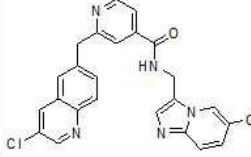
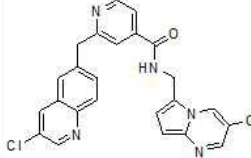
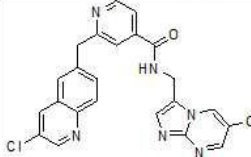
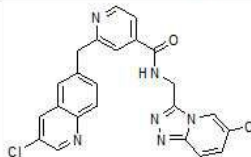
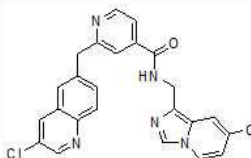
[0183]

명칭	구조
N-((3-아미노피리다조[1,5-c]피리미딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((7-아미노피리다조[1,5-b]피리다진-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노-3-메틸피리다조[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((8-아미노-6-메틸피리다조[1,5-a]피리미딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노-3-메틸-2H-이소인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

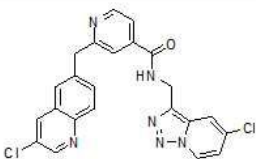
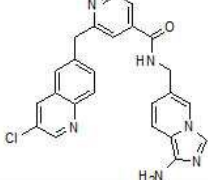
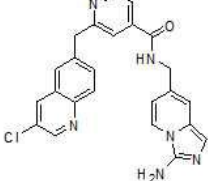
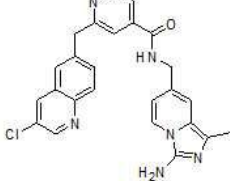
[0184]

명칭	구조
N-((3-아미노-1-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-아미노-8-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-2-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-아미노-1-메틸이미다조[1,5-c]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((7-아미노-5-메틸이미다조[1,5-b]피리다진-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((2-아미노-3-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0185]

명칭	구조
N-((2-아미노-3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로피롤로[1,2-a]피리미딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-클로로이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((7-클로로이미다조[1,5-a]피리딘-1-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0186]

명칭	구조
N-((5-클로로-[1,2,3] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((1-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-아미노이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-아미노-1-메틸이미다조[1,5-a]피리딘-7-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	
N-((3-클로로피롤로[1,2-a]피리미딘-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	

[0187] [0188] 화합물의 제조

[0189] 본원에 기술된 반응에서 사용된 화합물은 상업적으로 입수할 수 있는 화학물 및/또는 화학 문헌에 기술된 화학물에서 출발하여, 당업자에게 공지된 유기 합성 기술에 따라 제조된다. "상업적으로 입수할 수 있는 화학물"은 Acros Organics(Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical(Milwaukee, WI, Sigma Chemical 및 Fluka 포함), Apin Chemicals Ltd.(Milton Park, UK), Avocado Research(Lancashire, U.K.), BDH Inc.(Toronto, Canada), Bionet(Cornwall, U.K.), Chemservice Inc.(West Chester, PA), Crescent Chemical Co.(Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company(Rochester, NY), Fisher Scientific Co.(Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals(Leicestershire, UK), Frontier Scientific(Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc.(Costa Mesa, CA), Key Organics(Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis(Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd.(Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co.(Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc.(Waterbury, CN), Polyorganix(Houston, TX), Pierce Chemical Co.(Rockford, IL), Riedel de Haen AG(Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc.(New Brunswick, NJ), TCI America(Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc.(Rockville, MD), 및 Wako Chemicals USA, Inc.(Richmond, VA)를 포함한, 보통의 상업적 공급처에서 입수한다.

[0190] 본원에 기술된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 설명하거나, 또는 제조방법을 기술한 논문 참조를 제공하는 적합한 참고서 및 논문은 예를 들면, 하기 문헌들을 포함한다: "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. 본원에 기술된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 설명하거나, 또는 제조 방법을 설명한 문헌의 참조를 제공하는 추가의 적합한 참고서 및 논문은 예를 들면, 다음의 문헌들을 포함한다: Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting

Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 및 "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

[0191] 특별하고 유사한 반응물이 경우에 따라서 대부분의 공공 및 대학 도서관을 비롯하여, 온라인 데이터베이스를 통해서 입수할 수 있는, 미국 화학 학회의 화학 초록 서비스로 준비된 기지 화학물의 인덱스를 통해 식별된다(보다 상세하게는 American Chemical Society, Washington, D.C에 접속). 알려져 있지만 카탈로그에서 상업적으로 입수할 수 없는 화학물은 경우에 따라, 많은 일반 화학물 공급처(예를 들어, 상거 열거된 것들)가 고객 합성 서비스를 제공하는, 고객 화학 합성 공급처에서 제조한다. 본원에 기술된 칼리크레인 억제 화합물의 약학적 염의 제조 및 선택에 관한 참조는 문헌 [P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0192] 약학 조성물

[0193] 일정 실시형태에서, 본원에 기술된 칼리크레인 억제 화합물은 순수한 화합물로서 투여된다. 다른 실시형태에서, 본원에 기술된 칼리크레인 억제 화합물은 예를 들면, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기술된 바와 같은 선택 투여 경로 및 표준 제약 관행을 기반으로 선택된 약학적으로 적합하거나 또는 허용되는 담체(본원에서는 약학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 생리적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 또는 생리적으로 적합한(또는 허용되는) 담체)와 배합된다.

[0194] 본원은 적어도 하나의 칼리크레인 억제 화합물, 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-옥시드와 함께, 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 담체(들)(또는 부형제(들))는 그 담체가 조성물의 다른 성분들과 상용성이고 조성물의 수용자(즉, 피험체)에게 유해하지 않으면 허용되거나 또는 적합하다.

[0195] 일 실시형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일 실시형태는 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0196] 일정 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)로 표시된 칼리크레인 억제 화합물은 실질적으로 순수하며, 다시 말해 다른 유기 소형 분자, 예컨대 미반응된 중간체 또는 예를 들면 합성 방법의 1 이상의 단계에서, 생성된 합성 부산물을 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다.

[0197] 적합한 경구 제형은 예를 들면, 정제, 알약, 샷세, 또는 경질 또는 연질 젤라틴, 메틸셀룰로스, 또는 소화기에 쉽게 용해되는 다른 적합한 재료의 캡슐을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적합한 비독성 고형 담체가 사용되고, 예를 들면, 약학 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로스, 포도당, 수크로스, 마그네슘 카보네이트 등을 포함한다. (예를 들어, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]을 참조함).

[0198] 본원에 기술된 적어도 하나의 칼리크레인 억제 화합물을 포함하는 조성물의 용량은 환자(예, 인간)의 상태, 즉 질환 병기, 일반적 건강 상태, 연령, 및 다른 인자들에 따라서 상이하다.

[0199] 약학 조성물은 치료(또는 예방)하려는 질환에 적합한 방식으로 투여된다. 적절한 용량 및 적합한 지속기간 및 투여 빈도는 환자의 상태, 환자 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정 형태, 및 투여 방법 등과 같은 요인

들에 의해 결정된다. 대체로, 적절한 용량 및 치료 계획은 치료적 및/또는 예방적 이득(예를 들면, 호전된 임상 결과, 예컨대 보다 빈번한 완전 또는 부분 차도, 또는 보다 긴 무질환 및/또는 총 생존, 또는 증상 중증도 경감)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 대체로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용해 결정된다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액 부피에 따라 좌우된다.

[0200] 경구 용량은 전형적으로 1일 당 1 내지 4회, 또는 그 이상으로, 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg 범위이다.

[0201] 칼리크레인-키닌 시스템

[0202] 혈관 투과성의 조절은 혈관과 주변 조직 사이의 혈액 세포 또는 소형 분자의 통과를 조절하는데 중요하다. 혈관 투과성은 예컨대 염증 동안 조직의 생리적 상태, 혈압의 변화, 및 이온 및 영양 성분의 변동에 의존적이다. 혈관이 늘어선 내피 세포 사이의 접촉부는 혈관 투과성의 즉각적인 제어자이다. 이들 접촉부의 강도는 효소 및 폴리펩타이드의 키닌-칼리크레인 시스템에 의해 조절되게 조절된다. 키닌-칼리크레인 시스템의 이상은 혈관부종, 황반 부종 및 뇌부종을 포함한 다양한 병변을 초래한다. 혈관부종은 안면, 위장관, 사지, 생식기 및 상기도에서 발생할 수 있는 부종을 특징으로 하는 잠재적으로 치명적인 혈액 질환이다. 유전자 유전성 혈관부종 발발은 혈관 투과성이 비제어적으로 증가하는 칼리크레인 시스템의 비조절된 활성화로 인해 초래된다. 현재 혈관부종의 치료에 유용한 작용제 및 혈장 칼리크레인을 억제하는 작용제에 대한 요구가 존재한다.

[0203] 칼리크레인-키닌 시스템은 활성화시 혈관작용성 키닌의 방출을 촉발시키는 대사 캐스케이드를 의미한다. 키닌-칼리크레인 시스템(KKS)은 키닌, 주로 브래디키닌 및 Lys-브래디키닌(칼리딘)의 생산에 관여하는 세린 프로테아제로 이루어진다. KKS는 염증, 혈압 제어 및 응집을 포함한, 다양한 생리적 프로세스에 기여한다. 이 시스템의 활성화는 혈관 투과성을 상승시켜서 소화관, 대동맥, 자궁 및 요도의 동맥 및 정맥의 혈관확장을 야기시키는 브래디키닌의 능력에 기인하여, 혈압 조절 및 염증 반응에서 특히 중요하다. 접촉 시스템이라고도 하는, 키닌-칼리크레인 시스템은 3종의 세린 프로효소(인자 XII (FXII) 또는 하계만 인자, 인자 IX(FIX), 및 프리칼리크레인), 및 키닌 전구체 고분자량 키닌(HK)으로 이루어진다. 접촉 활성화는 음으로 하전된 표면에 FXII의 결합에 의해 촉발되고 자가촉매화를 통한 α -FXIIa의 형성이 관련된다. 결합된 α -FXIIa는 프리칼리크레인을 칼리크레인으로 전환시킨다. 칼리크레인은 하류 프로세스를 구동시키기에 충분한 칼리크레인 생산을 야기시키는 양성 피드백 기전으로, α -FXIIa를 β -FXIIa로 더욱 전환시킨다. α -FXIIa는 이황화 결합된 중쇄 및 경쇄로 구성되는 반면, β -FXIIa는 중쇄가 결여되어서 음으로 하전된 표면에 결합하는 그 능력을 상실한다(Stavrou E, Schmaier AH., *Thrombosis Research*, 2010, 125(3) pp. 210-215). FXII의 N-말단 영역(α -FXIIa 중쇄)은 피브로넥틴 I형, 상피 성장 인자, 및 크링글 도메인이 존재하는, 조직-유형 플라스미노겐 활성인자(tPA)와 강한 상동성을 보인다(Ny et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1984, 81(17) pp. 5355-5359; Cool DE, MacGillivray RT, *The Journal of Biological Chemistry*, 1987, 262(28) pp. 13662-13673). 칼리크레인은 고분자량 키닌(HK)을 절단하여 브래디키닌을 생성시키는 트립신-유사 세린 프로테아제 효소이다. 브래디키닌은 이어서 내피 세포 상의 브래디키닌 2R 수용체(BK2R)에 결합하여 혈관 투과성 증가를 촉발시킨다.

[0204] 프로테아제 억제제는 접촉 시스템의 활성화를 조절한다. 혈장의 몇몇 기지 세르핀은 C1-억제제(C1INH), 항트롬빈 III, α 2-마크로글로불린, α 1-프로테아제 억제제, 및 α 2-항플라스민이다(Kaplan et al., *Advances in Immunology*, 1997 (66) pp.225-72; Pixley et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1985, 260(3) pp. 1723-9). 그러나, C1INH는 인자 XIIa 및 칼리크레인의 활성을 방해하는, 고유 시스템의 주요 조절인자이다(Cugno et al., *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1993, 121(1) pp. 38-43). C1INH 및 α 2-마크로글로불린은 둘 모두 혈장의 칼리크레인 억제 활성의 90% 이상을 차지한다. 따라서, FXII-의존적 칼리크레인-키닌 시스템은 C1INH에 의해 조절되게 조절되고 FXII-의존적 칼리크레인-키닌 시스템의 조절이 피험체에서 실패한 경우, 피험체는 부종 발발을 무효화시키는 것을 특징으로 하는 유전적 혈관부종(HAE)을 앓고 있다고 여겨진다.

[0205] 혈관부종은 안면, 위장관, 사지, 생식기 및 상기도에서 발생할 수 있는 부종을 특징으로 하는 잠재적인 치명적 혈관 질환이다. 혈관부종 발발은 국소 혈관 팽창 및 높은 투과성으로 피부의 보다 깊은 층 및 점막에서 시작된다. 질환의 증상은 혈관에서 주변 조직으로 혈장의 누수에 의한다. 유전자 유전성 혈관부종 발발은 브래디키닌의 과생산 및 혈관 투과성의 비제어적 결과로 인한 칼리크레인 시스템의 비조절된 활성화로 인한다. 혈관 투과성이 정상 이상으로 상승하면, 혈장이 혈관구조에서 주변 조직으로 누수되어 부종이 야기된다(Mehta D and Malik AB, *Physiol. Rev.*, 86 (1), 279-367, 2006; Sandoval R et al., *J. Physiol.*, 533(pt 2), 433-45, 2001; Kaplan AP and Greaves MW, *Angioedema. J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005).

[0206] HAE는 응집 및 염증 경로 성분을 코딩하는 유전자의 돌연변이로 인해 야기된다. 3가지 형태의 HAE가 그들의 근

본적인 원인 및 혈장 칼리크레인의 활성을 억제하는, 혈중 C1-에스테라제 억제제(C1INH, 세르핀 펩티다제 억제제, 클래드 G, 구성원 1) 단백질 수준으로 구별된다. I형에서, 환자는, 기능성 C1INH 수준이 불충분한데 반해, II형 환자는 이상기능 C1INH를 갖는다. I형 및 II형이 동일한 수준으로 남성과 여성에게 영향을 미치는 한편, 주로 여성에게 영향을 미치는 III형은 응집 인자 XII(하계만 인자; HAE-FXII)의 돌연변이에 의존한다. I형 및 II형 HAE의 근본적 원인은 염색체 11(11q12-q13.1) 상의 C1INH 유전자(SERPING1 유전자)의 상염색체 우성 돌연변이이다.

[0207] C1INH는 FXIIa의 억제의 90% 및 혈장 칼리크레인 억제의 50%를 차지한다(Pixley RA et al., *J. Biol. Chem.*, 260, 1723-9, 1985; Schapira M et al., *Biochemistry*, 20, 2738-2743, 1981). 또한, C1INH는 프리칼리크레인을 불활성화시킨다(Colman RW et al., *Blood*, 65, 311-8, 1985). C1INH 수준이 정상일 때, 그의 활성은 프리칼리크레인에서 칼리크레인으로 전환시키는 FXIIa를 차단하고, 칼리크레인의 HK로의 전환을 차단하여, 브래디키닌 생성 및 부종 사건을 예방한다. C1INH 수준이 낮거나, 또는 이상기능성 C1INH의 수준이 높으면, 이러한 억제는 실패하고 병변 프로세스가 뒤따른다.

[0208] HAE뿐만 아니라, 혈장 칼리크레인이 또한, 비유전성 혈관부종, 혈관부종, 고소 뇌부종, 세포독성 뇌부종, 삼투압 뇌부종, 당뇨병 황반 부종(DME), 임상적으로 유의한 황반 부종, 낭포성 황반 부종(CME, Gao BB, *Nat Med.*, 13(2), 181-8, 2007), 망막 부종, 방사선 유도 부종, 림프 부종, 신경교종-연관 부종, 알레르기성 부종, 예를 들어 만성 알레르기성 부비동염 또는 연중 비염의 기도 폐색의 원인이다. 혈장 칼리크레인 시스템의 다른 질병은 예를 들어, 조직 및/또는 장기 이식과 연관된 다양한 상황에서, 망막병증 및 당뇨병 망막병증(Liu J and Feener EP, *Biol. Chem.* 394(3), 319-28, 2013), 증식성 및 비증식성 망막병증(Liu J et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54(2), 2013), 백내장 적출술 후 CME, 냉동요법으로 유도된 CME, 포도막염으로 유도된 CME, 혈관 폐색 후 CME(예, 중심성 망막 정맥 폐색, 분지 망막 정맥 폐색 또는 반망막 정맥 폐색), 당뇨병 망막병증의 백내장 적출술과 관련된 합병증, 고혈압성 망막병증(JA Phillips et al., *Hypertension*, 53, 175-181, 2009), 망막 외상, 건성 및 습성 나이-관련 황반 변성증(AMD), 허혈성 재관류 손상(C Storoni et al., *JPET*, 381, 849-954, 2006)을 포함한다.

[0209] 혈관부종, 및 발병 하의 질병에 대한 현행 치료법은 HAE 경로의 상이한 성분들을 표적으로 한다. 다음의 3가지 부류의 요법들이 현재 이용가능하다: (a) C1INH 농축물의 대체 요법(예, 신라이즈, 베리네르트), (b) 선택적 칼리크레인 억제제(예, 에칼란티드)의 투여, 및 (c) 브래디키닌 수용체 길항제(예, 파라지르).

[0210] 대체 요법은 응급 상황을 포함한 급성 발발, 예컨대 후두 부종(Bork K et al., *Transfusion*, 45, 1774-1784, 2005; Bork K and Barnstedt S E, *Arch. Intern. Med.*, 161, 714-718, 2001) 및 예방에 유용한 것으로 입증되었다. 선택적 C1INH 억제제는 칼리크레인의 생산을 촉매하는 HAE 경로의 초기에 활성화된 α -FXIIa 및 β -FXIIa 분자 둘 모두를 불활성화시킨다(Muller F and Renne T, *Curr. Opin. Hematol.*, 15, 516-21, 2008; Cugno M et al., *Trends Mol. Med.* 15(2):69-78, 2009). HAE 이외에도, 혈장 칼리크레인 억제제는 다른 부종 예컨대 황반 부종 및 뇌부종, 및 망막병증, 예를 들어, 당뇨병 및/또는 고혈압과 연관된 망막병증의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 혈장 칼리크레인 억제제가 또한 질환의 부종 형성, 예를 들어 허혈성 재관류 손상과 관련된 부종 형성의 치료에도 효과적이라는 증거가 존재한다. 브래디키닌 수용체 길항제는 브래디키닌이 혈관 투과성 경로를 활성화시키는 것을 방지하고 부종 개시를 중지시킨다.

[0211] 치료 방법

[0212] 본원은 혈장 칼리크레인의 억제를 의미하는 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 개시한다. 그러한 질환 및 질병은 제한없이, 유전성 및 비유전성을 포함하여, 혈관부종을 포함한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 혈관부종의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 혈관부종은 유전성 혈관부종(HAE)이다. 일 실시형태는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 혈관부종을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태는 혈관부종이 유전성 혈관부종인 방법을 제공한다.

[0214] 일 실시형태는 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 투여 단계를 포함하는 치료를 필요로 하는 환자에서 혈관부종을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태는 혈관부종이 유전성 혈관부종인 방법을 제공한다.

[0215] 다른 실시형태 및 용도는 본원의 개시 관점에서 당업자에게 자명하다. 이하의 실시예는 다양한 실시형태의 단지 예시로서 제공하며 임의 방식으로 본 발명을 제한하려는 것으로 이해해서는 안된다.

[0216]	실시예
[0217]	I. 화학 합성
[0218]	달리 언급하지 않으면, 시약 및 용매는 상업적 공급자로부터 입수한 대로 사용하였다. 무수 용매 및 오븐 건조된 유리 제품을 수분 및/또는 산소에 민감한 합성 변형에 사용하였다. 수율은 최적화되지 않았다. 반응 시간은 추산치이고 최적화되지 않았다. 컬럼 크로마토그래피 및 박층 크로마토그래피(TLC)가 달리 언급되지 않으면 실리카 겔 상에서 수행되었다. 스펙트럼은 ppm(δ) 및 결합 상수로 제공되며, J는 헤르츠(Hertz)로 기록한다. 양자 스펙트럼의 경우, 용매 피크는 기준 피크로서 사용되었다.
[0219]	하기 약어 및 용어는 전반에서 표시된 의미를 갖는다:
[0220]	AcOH = 아세트산
[0221]	B ₂ pin ₂ =비스(피나콜레이토)디보론
[0222]	Boc = tert-부톡시카보닐
[0223]	DCC = 디시클로헥실카르보디이미드
[0224]	DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민
[0225]	DMAP = 4-디메틸아미노피리딘
[0226]	EDC = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
[0227]	eq = 당량(들)
[0228]	Et = 에틸
[0229]	EtOAc 또는 EA = 에틸 아세테이트
[0230]	EtOH = 에탄올
[0231]	g = 그램
[0232]	h 또는 hr = 시간
[0233]	HBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0234]	HOBt = 하이드록시벤조트리아졸
[0235]	HPLC = 고압 액상 크로마토그래피
[0236]	kg 또는 Kg = 킬로그램
[0237]	L 또는 l = 리터
[0238]	LC/MS = LCMS = 액상 크로마토그래피-질량 분광법
[0239]	LRMS = 저해상 질량 분광법
[0240]	m/z = 질량 대 전하 비율
[0241]	Me = 메틸
[0242]	MeOH = 메탄올
[0243]	mg = 밀리그램
[0244]	min = 분
[0245]	mL = 밀리리터
[0246]	mmol = 밀리몰
[0247]	NaOAc = 나트륨 아세테이트
[0248]	PE = 페트롤륨 에테르

[0249] Ph = 페닐

[0250] Prep = 분취용

[0251] quant. = 정량

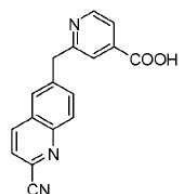
[0252] RP-HPLC = 역상-고압 액상 크로마토그래피

[0253] rt 또는 RT = 실온

[0254] THF = 테트라하이드로퓨란

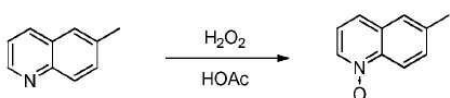
[0255] UV = 자외선

[0256] **중간체 1: 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조**



[0257]

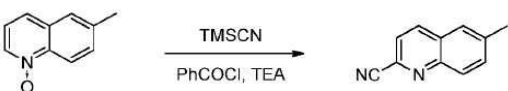
[0258] **단계 1: 6-메틸퀴놀린 1-옥시드의 제조**



[0259]

[0260] HOAc(150 mL) 중 6-메틸퀴놀린(10.0 g, 69.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 30% H₂O₂(100 mL)를 부가하고, 이 반응 혼합물을 70℃로 가열하고 밤새 교반한 후, 냉각시키고, 물(100 mL)을 부가한 후, 얼음조에서 냉각하면서 Na₂SO₃를 부분 적가하여 과량의 H₂O₂를 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고 유기층을 물, 염수로 세척하였으며, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 6-메틸퀴놀린 1-옥시드를 갈색 오일로서 얻었다(7.2 g, 64%).

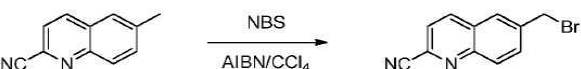
[0261] **단계 2: 6-메틸퀴놀린-2-카보니트릴의 제조**



[0262]

[0263] 트리메틸실리시아나이드(17.0 mL, 135.8 mmol, 3.0 eq) 중 6-메틸퀴놀린 1-옥시드(7.2 g, 45.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 빙수조에서 냉각하면서 벤조일 클로라이드(15.6 mL, 135.8 mmol, 3.0 eq)를 부가한 후 tri에틸아민(18.9 mL, 135.8 mmol, 3.0 eq)을 부가하였다. 반응물을 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1 회 포화 수성 NaHCO₃로 조심스럽게 세척한 후, 물, 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 실리카 겔 컬럼(PE/DCM/EtOAc= 10/1/1) 상에서 정제한 후, EtOH로부터 분쇄하여 6-메틸퀴놀린-2-카보니트릴을 노란색 고체로서 얻었다(6.0 g, 78%).

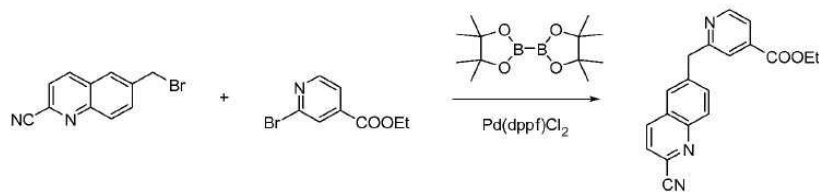
[0264] **단계 3: 6-(브로모메틸)퀴놀린-2-카보니트릴의 제조**



[0265]

[0266] 테트라클로라이드 탄소(100 mL) 중 6-메틸퀴놀린-2-카보니트릴(3.7 g, 22.0 mmol, 1.0 eq), NBS(3.9 g, 22.0 mmol, 1.0 eq) 및 AIBN(72 mg, 2 mol%)의 혼합물을 3 h 동안 환류시킨 후, 냉각시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM으로부터 분쇄하고, 여과시키고 건조하여 6-(브로모메틸)퀴놀린-2-카보니트릴을 백색 고체로서 얻었다(4.0 g, 74%).

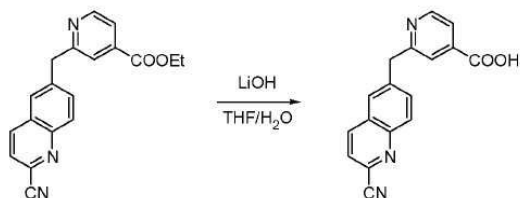
[0267] 단계 4: 에틸 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0268]

[0269] 에틸 2-브로모이소니코티네이트(1.86 g, 8.1 mmol, 1.0 eq), BPDB(2.06 g, 8.1 mmol, 1.0 eq), 칼륨 아세테이트(2.38 g, 24.3 mmol, 3.0 eq) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(296 mg, 5 mol%)의 혼합물을 1,4-디옥산(100 mL)에서 혼합하였다. 이 혼합물을 질소로 가스제거하고, 85℃로 가열시키고 16 h 동안 교반한 후, rt로 냉각시키고, 6-(브로모메틸)퀴놀린-2-카보니트릴(2.0 g, 8.1 mmol, 1.0 eq), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(296 mg, 5 mol%) 및 나트륨 카보네이트(2.57 g, 24.3 mmol, 3.0 eq, 30 mL의 물에 용해)를 추가하였다. 혼합물을 가스제거하고 95℃로 가열시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 물(100 mL) 및 DCM(100 mL)을 여과물에 추가하였다. DCM 층을 분리하고 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 에틸 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트를 적색 고체로서 얻었다(670 mg, 26%).

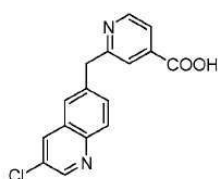
[0270] 단계 5: 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0271]

[0272] THF(6 mL) 중 에틸 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(670 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 물(3 mL) 중 리튬 하이드록사이드 1수화물(177 mg, 4.2 mmol, 2.0 eq)의 수용액을 추가하였다. 반응물을 2 h 동안 교반한 후, 2 N HCl을 사용해 pH 3으로 산성화시켰다. DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 추가하고, DCM 층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산을 갈색 고체로서 얻었다(250 mg, 80% 순도).

[0273] 중간체 2: 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0274]

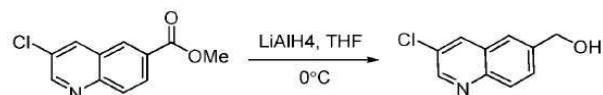
[0275] 단계 1: 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0276]

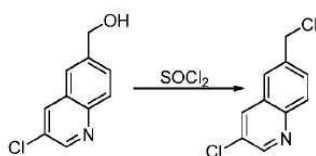
[0277] DMF(200 mL) 중 메틸 퀴놀린-6-카복실레이트(15.0 g, 80.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 N-클로로숙신이미드(21.4 g, 0.16 mol, 2.0 eq)를 추가하고 반응 혼합물을 120℃에서 20 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 염수를 처리하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(EtOAc/PE = 1/8, v/v)를 통해 정제하여 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(9.1 g, 51%)를 노란색 고체로서 얻었다.

단계 2: 메틸 (3-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



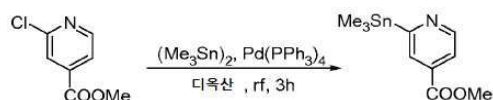
건조 THF 중 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(8 g, 36.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiAlH_4 (THF 중 2.5 M, 5.8 mL, 0.4 eq)를 부가하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반하였다. 이 기간 후, 추가의 LiAlH_4 (THF 중 2.5 M, 2.8 mL, 0.2 eq)를 부가하였다. 이 시스템을 추가 30분간 0°C에서 교반하고 1 N의 수성 NaOH를 서서히 부가하여 켄칭하였다. 얻어진 침전물을 여과하고 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 20/1~5/1, v/v)로 정제하여 (3-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올(4.8 g, 69%)을 백색 고체로서 얻었다.

단계 3: 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린의 제조



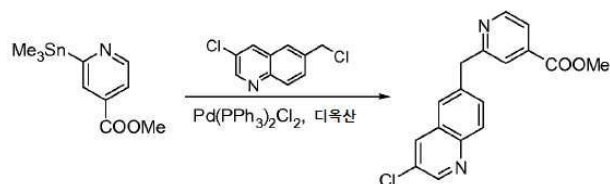
(3-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올(3.3 g, 17.1 mmol, 1.0 eq)에 SOCl_2 (50 mL)를 부가하고 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 휘발물을 이어 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에서 용해시켰다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO_3 로 세척하고, 건조하였으며 농축하여 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린(3.4 g, 94%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 4: 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트의 제조



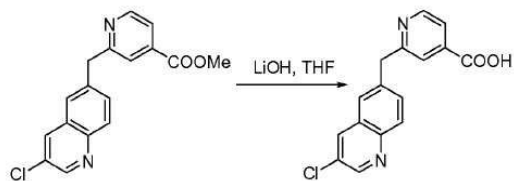
헥사메틸디스타난(0.21 mL, 334 mg, 1.02 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(70 mg, 0.06 mmol)을 건조 디옥산(10 mL) 중 메틸 2-클로로이소니코티네이트(100 mg, 0.58 mmol)의 용액에 부가하고 최종 혼합물을 N_2 하에서 3 h 동안 환류하였다. EtOAc(50 mL) 및 물(100 mL)을 이어서 부가하였다. 층을 분리하고 유기층을 물(5 X 100 mL)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)하였으며, 용매를 회전식 증발기에 의해 제거하여 미정제 잔류물을 남기고 후속 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

단계 4: 메틸 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



디옥산(10 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린(110 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq) 및 미정제 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트의 용액에 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (36 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90°C에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 용매를 스트리핑하고 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/PE = 10/1~5/1, v/v)로 정제하여 메틸 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(70 mg)를 노란색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (m, 2 H), 8.53 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H).

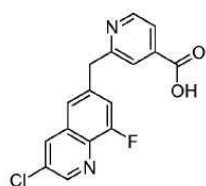
[0290] 단계 5: 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0291]

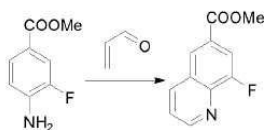
[0292] THF/H₂O(5 mL/1 mL) 중 메틸 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(70 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 LiOH(71 mg, 2.1 mmol, 10 eq.)를 부가하였다. 최종 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반하고, 모든 출발 물질을 소비하였다(TLC로 평가). 휘발성 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 수성 잔류물을 1 M HCl로 중화시키고 EtOAc(10 mL X 3)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 산(50 mg, 75%)을 얻고, 후속 정제없이 직접 사용하였다.

[0293] 중간체 3: 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0294]

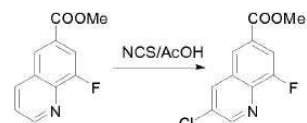
[0295] 단계 1: 메틸 8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0296]

[0297] 메틸 4-아미노-3-플루오로벤조에이트(35 g, 0.207 mmol, 1 eq), 아크롤레인(17.4 g, 0.311 mol, 1.5 eq) 및 6 N HCl(600 mL)의 혼합물을 100℃에서 10분간 교반하였다. 다음으로, 혼합물을 냉각시키고 pH ~5-6로 NaHCO₃(aq)를 사용해 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 여과하고 농축시켜 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE = 1/20, v/v)로 정제하여 메틸 8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(11 g, 21%)를 노란색 고체로서 얻었다.

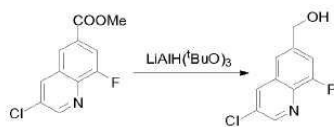
[0298] 단계 2: 메틸 3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0299]

[0300] DMF 중 메틸 8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(11 g, 53.7 mmol, 1 eq)의 용액에 NCS(21.4 g, 0.161 mol, 3 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고, 물로 처리하고, 고형 NaHCO₃로 중화시키고 rt에서 30분간 더욱 교반하였다. 마지막으로, 분말화된 나트륨 티오설파이트를 조심스럽게 부가하여 과량의 NCS를 제거하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 진공 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(11.5 g, 90%)를 노란색 고체로서 얻었다.

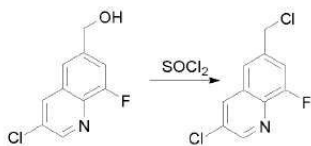
[0301] 단계 3: (3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0302]

[0303] 메틸 3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(4.5 g, 18.8 mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (12.0 g, 47.1 mmol, 2.5 eq)를 추가하였다. 최종 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 추가하여 키텡하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1, v/v)에 의해 정제하여 (3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-메탄올(2.1 g, 53%)을 노란색 고체로서 얻었다.

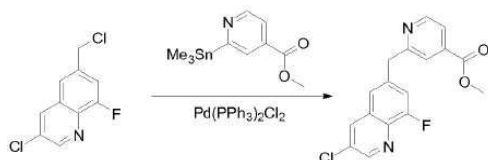
[0304] 단계 4: 3-클로로-6-클로로메틸-8-플루오로-퀴놀린의 제조



[0305]

[0306] SOCl_2 (50 mL) 중 3-클로로-8-플루오로-6-하이드록시메틸-퀴놀린(2.1 g, 9.95 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, sat. NaHCO_3 용액을 처리하여 3-클로로-6-클로로메틸-8-플루오로-퀴놀린(2.2 g, 96%)을 노란색 고체로서 얻었다.

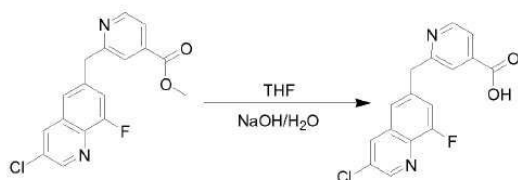
[0307] 단계 5: 메틸 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0308]

[0309] 디옥산(60 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-8-플루오로-퀴놀린(2.2 g, 9.61 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(3.18 g, 10.6 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (674 mg, 0.96 mmol, 0.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 200/1, v/v)로 정제하여 메틸 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.6 g, 50%)를 노란색 고체로서 얻었다.

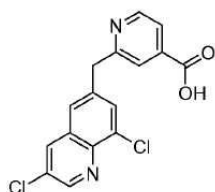
[0310] 단계 6: 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0311]

[0312] THF(20 mL)/물(10 mL) 중 메틸 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(800 mg, 2.4 mmol, 1eq)의 용액에 NaOH(116 mg, 0.29 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 수성 HCl(2 N)을 pH 6-7까지 반응 혼합물에 추가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 압력 하에 농축시켰다. 회색 화합물을 다음 단계에서 직접 사용하였다(500 mg, 76%).

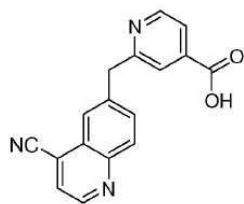
[0313] 중간체 4: 2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0314]

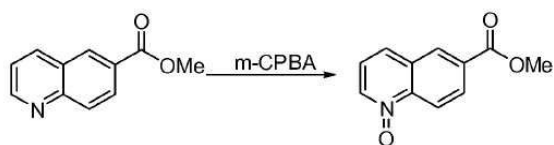
[0315] 표제 화합물은 출발 물질로서 메틸 4-아미노-3-클로로벤조에이트를 사용하여 중간체 3에 대해 기술된 대로 합성하였다.

[0316] 중간체 5: 2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0317]

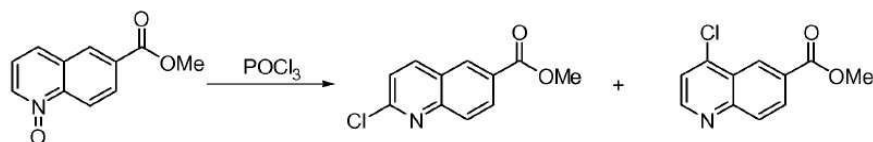
[0318] 단계 1: 6-(메톡시카보닐)퀴놀린 1-옥사이드의 제조



[0319]

[0320] DCM(50 mL) 중 메틸 퀴놀린-6-카복실레이트(10 g, 53.5 mmol, 1 eq) 및 m-CPBA(18.4 g, 0.106 mol, 2 eq)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 포화된 aq. NaHCO_3 (40 mL)를 반응 혼합물에 부가하고 30분간 교반하였다. 유기층을 분리, 건조, 여과하고 농축시켜서 잔류물을 얻고, 에틸 아세테이트(5 mL)로 재결정화하여 6-(메톡시카보닐)퀴놀린 1-옥사이드(8.0 g, 74%)를 연노란색 고체로서 얻었다.

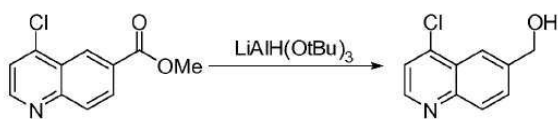
[0321] 단계 2: 메틸 2-클로로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0322]

[0323] 6-(메톡시카보닐)퀴놀린 1-옥사이드(4.0 g, 19.7 mmol, 1 eq)에 포스포릴 트리클로라이드(20 mL)를 부가하였다. 최종 혼합물을 rt에서 N_2 하에 2 h 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거시키고 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO_3 로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 10/1, v/v)로 정제하여 메틸 2-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(1.2 g, 28%) 및 메틸 4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(2.5 g, 57%)를 얻었다.

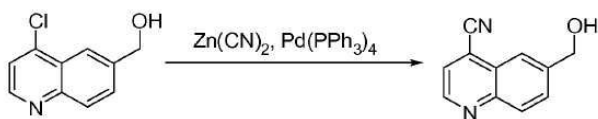
[0324] 단계 3: (4-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0325]

[0326] 메틸 4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(2.2 g, 10 mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (7.62 g, 30 mmol, 3 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 60°C에서 2 h 동안 교반한 후 물을 부가하여 토크하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 1/1, v/v)로 정제하여 (4-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올(1.54 g, 80%)을 노란색 고체로서 얻었다.

[0327] 단계 4: 6-하이드록시메틸-퀴놀린-4-카보니트릴의 제조

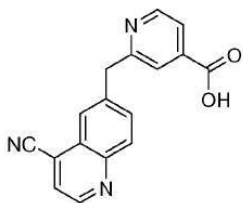


[0328]

[0329] DMF(30 mL) 중 (4-클로로퀴놀린-6-일)메탄올 및 아연 시아나이드의 혼합물에 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)를 부가하였다. 혼합물을 가스 제거한 후 90°C로 3 h 동안 가열하였다. 이 시간 후, 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고, 여과하였으며 최종 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 더욱 추출하였다. 배합된 추출물을 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시켰으며 용매를 진공 제거하였다. 최종 잔류물을

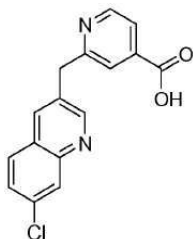
실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-하이드록시메틸-퀴놀린-4-카보니트릴을 회백색 고체로서 얻었다(1.1 g, 77%).

[0330] 단계 5: 2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조

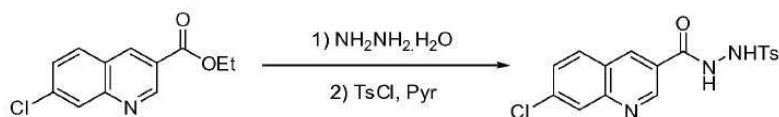


[0331]
[0332] 표제 화합물은 중간체 3, 단계 4, 5 및 6에 기술된 대로 합성하였다.

[0333] 중간체 6: 2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산의 제조

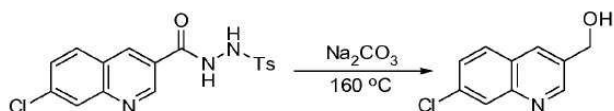


[0334]
[0335] 단계 1: N'-(7-클로로퀴놀린-3-카보닐)-4-메틸벤젠설포나이드의 제조



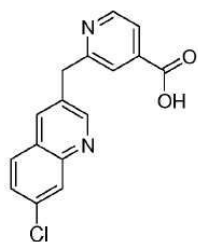
[0336]
[0337] EtOH(60 mL) 중 에틸 7-클로로퀴놀린-3-카복실레이트(3.5 g, 14.90 mmol, 1.0 eq)의 용액에 하이드라진 1수화물(7.2 mL, 149 mmol, 10 eq)을 부가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 물을 반응 플라스크에 부가하고 고체를 여과하고 냉수로 세척하였다. 고체를 공기 중에서 건조한 후 피리딘 (30 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TsCl(3.4 g, 17.90 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. rt에서 1 h 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 농축시켰다. 잔류물을 물에 붓고 최종 침전물을 여과 수집하여 N'-(7-클로로퀴놀린-3-카보닐)-4-메틸벤젠설포나이드(5.0 g, 90%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0338] 단계 2: (7-클로로-퀴놀린-3-일)-메탄올의 제조



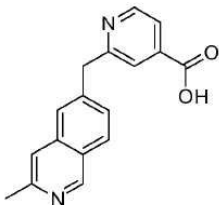
[0339]
[0340] 에틸렌 글리콜(30 mL) 중 N'-(7-클로로퀴놀린-3-카보닐)-4-메틸벤젠설포나이드(5.0 g, 13.30 mmol, 1.0 eq) 및 Na₂CO₃(4.24 g, 40 mmol, 3 eq)의 혼합물을 160℃에서 20분간 가열하였다. rt로 냉각 후 혼합물을 물로 희석하고 Et₂O로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 1/1, v/v) 상에서 정제하여 (7-클로로-퀴놀린-3-일)-메탄올(600 mg, 23%)을 노란색 고체로서 얻었다.

[0341] 단계 3: 2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산의 제조

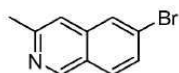


[0342] 표제 화합물은 중간체 3, 단계 4, 5 및 6에 기술된 대로 합성하였다.

[0344] 중간체 7: 2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조

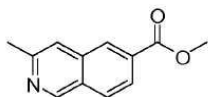


[0346] 단계 1: 6-브로모-3-메틸-이소퀴놀린의 제조



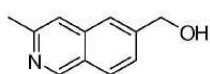
[0347] DCE(100 mL) 중 4-브로모-벤질아민(10.0 g, 54 mmol, 1.0 eq)의 용액에 1,1-디메톡시-프로판-2-온(7.0 g, 59 mmol, 1.1 eq) 및 $MgSO_4$ (20 g)를 추가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 다음으로 혼합물에 $NaBH_3CN$ (4.08 g, 64.8 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. rt에서 5 h 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축하여 노란색 오일을 얻었다. 클로로설폰산(30 mL)을 -10℃로 냉각시키고 위의 미정제 생성물을 점적하였다. 반응 혼합물을 100℃로 10분간 가열한 후, 냉각시키고 얼음에 부었다. 혼합물을 2 M NaOH로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 2/1, v/v)로 정제하여 6-브로모-3-메틸-이소퀴놀린(4.0 g, 3단계에 대해 34% 수율)을 노란색 고체로서 얻었다.

[0349] 단계 2: 메틸 3-메틸이소퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0350] 오토클레이브 용기를 40 mL의 메탄올 중 6-브로모-3-메틸-이소퀴놀린(4.0 g, 18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (735 mg, 0.9 mmol, 0.05 eq) 및 트리에틸아민(5.0 mL, 36 mmol, 2 eq)으로 충전하였다. 용기를 질소로 3회 및 일산화탄소로 3회 퍼징하였다. 용기를 3 MPa까지 일산화탄소로 가압시키고 100℃로 가열하였다. 반응물을 밤새 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 최종 용액을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= 1/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 3-메틸이소퀴놀린-6-카복실레이트(3.4 g, 94%)를 백색 고체로서 얻었다.

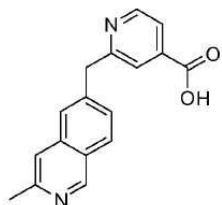
[0352] 단계 3: (3-메틸-이소퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0353] 건조 THF(100 mL) 중 메틸 3-메틸이소퀴놀린-6-카복실레이트(3.3 g, 16.42 mmol, 1 eq)의 용액에 $LiAlH_4(t-BuO)_3$ (12.5 g, 45.25 mmol, 3 eq)를 추가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 5 h 동안 교반한 후 물을 추가하여 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 실리카

겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 1/1, v/v)에 의해 정제하여 (3-메틸-이소퀴놀린-6-일)-메탄올(2.5 g, 89%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0355] 단계 4: 2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0356]

[0357] 표제 화합물을 중간체 3, 단계 4, 5 및 6에 대해 기술된 대로 합성하였다.

[0358] 중간체 8-14

[0359] 표제 화합물은 중간체 7에 대해 기술된 대로 합성하였다.

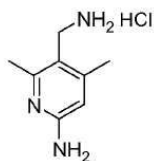
중간체	구조	명칭
8		2-((퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산
9		2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산
10		2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산
11		2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산
12		2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴산
13		2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산

[0360]

중간체	구조	명칭
14		2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산

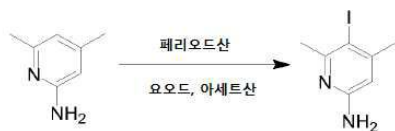
[0361]

[0362] 중간체 15: 5-(아미노메틸)-4,6-디메틸피리딘-2-아민 하이드로클로라이드의 제조



[0363]

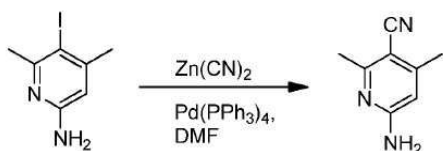
[0364] 단계 1: 5-요오도-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민의 제조



[0365]

[0366] 4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(6 g, 49.1 mmol, 1.0 eq), 페리오드산(1.6 g, 7.37 mmol, 0.15 eq) 및 요오드(6.2 g, 24.5 mmol, 0.5 eq)의 혼합물을 아세트산(120mL), H₂O₂(6 mL) 및 H₂SO₄(1 mL)의 혼합 용액에 80℃에서 4 h 동안 부가한 후, 반응 혼합물을 10% 수성 Na₂S₂O₃ 용액에 부어서 임의의 미소환된 요오드를 퀀칭하고 에테르로 추출하였다. 추출물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시키고, 최종 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)로 정제하여 5-요오도-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(10 g, 80%)을 노란색 고체로서 얻었다.

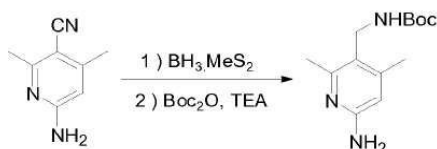
[0367] 단계 2: 6-아미노-2,4-디메틸-니코티노니트릴의 제조



[0368]

[0369] DMF(300 mL) 중 5-요오도-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(10 g, 40.3mmol, 1.0 eq)의 용액에 Zn(CN)₂(14g, 120.9 mmol, 3.0 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(4.65g, 4.03 mmol, 0.1 eq)를 조심스럽게 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 N₂ 하에서 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 부가하였다. 유기층을 분리 및 농축하였다. 최종 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)에 의해 정제하여 6-아미노-2,4-디메틸-니코티노니트릴(5 g, 84%)을 노란색 고체로서 얻었다.

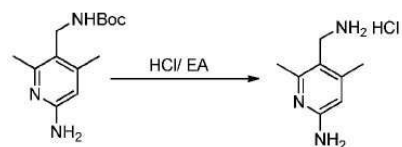
[0370] 단계 3: tert-부틸 (6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트의 제조



[0371]

[0372] THF(300 mL) 중 6-아미노-2,4-디메틸-니코티노니트릴(8.1 g, 55 mmol, 1.0 eq)의 용액에 BH₃.MeS₂(10 M, 55 mL, 550 mmol, 10.0 eq)를 rt에서 서서히 부가하였다. 혼합물을 환류 하에 48 h에서 교반하였다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 농축 HCl의 부가에 의해 퀀칭하였다. 혼합물을 pH 8로 sat. NaHCO₃ 용액을 사용해 염기화시켰다. 혼합물에 TEA(9.2 mL, 66 mmol, 1.2 eq) 및 Boc₂O(14.4 g, 66 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트를 추출하였다. 배합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc=1/1)에서 정제하여 tert-부틸 (6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(4.1 g, 30%)를 노란색 고체로서 얻었다.

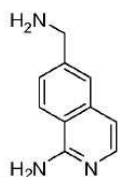
[0373] 단계 4: 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드의 제조



[0374]

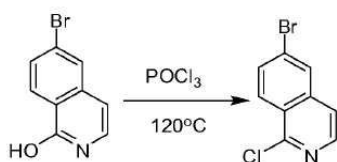
[0375] 에틸 아세테이트(20 mL) 중 tert-부틸 (6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(4.1 g, 16.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 에틸 아세테이트(10 M, 50 mL) 중 HCl의 용액을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(2.0 g, 66%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0376] 중간체 16: 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민의 제조



[0377]

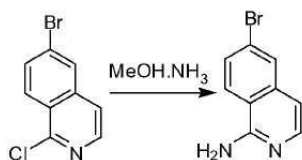
[0378] 단계 1: 6-브로모-1-클로로이소퀴놀린의 제조



[0379]

[0380] POCl₃(200 mL) 중 6-브로모이소퀴놀린-1-올(10 g, 44.4 mmol, 1.0 eq)의 용액에 부가하였다. 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 DCM으로 추출하고 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜서 6-브로모-1-클로로이소퀴놀린을 노란색 고체(10 g, 미정제)로서 얻었다.

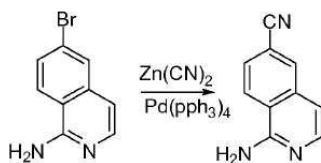
[0381] 단계 2: 6-브로모이소퀴놀린-1-아민의 제조



[0382]

[0383] MeOH/NH₃(500 mL) 중 6-브로모-1-클로로이소퀴놀린(10 g, 41.50 mmol, 1.0 eq)의 용액에서 30°C에서 48 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 6-브로모이소퀴놀린-1-아민을 노란색 고체(10 g, 미정제)로서 얻었다.

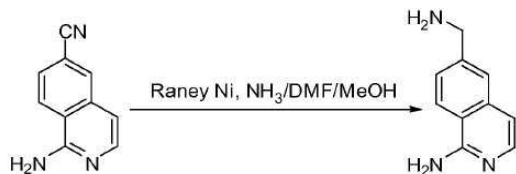
[0384] 단계 3: 1-아미노이소퀴놀린-6-카보니트릴의 제조



[0385]

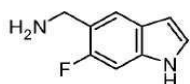
[0386] DMF(400 mL) 중 6-브로모이소퀴놀린-1-아민(10 g, 45.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Zn(CN)₂(13.22 g, 112.3 mmol, 2.5 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(5.2 g, 4.51 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 120°C에서 4 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 50/1, v/v) 상에서 정제하여 1-아미노이소퀴놀린-6-카보니트릴(4.5 g, 59%)을 노란색 오일로서 얻었다.

단계 4: 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민의 제조

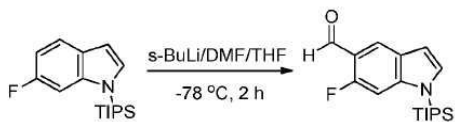


MeOH(200 mL), DMF(200 mL) 및 암모늄 하이드록사이드(100 mL) 중 1-아미노이소퀴놀린-6-카보니트릴(4.5 g, 26.47 mmol, 1 eq)의 용액에 Raney Ni(4.0 g)을 부가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 수소 분위기 하에서 교반하였다. Raney Ni를 여과해 내고 여과물을 진공 농축하여 6-(아미노메틸)이소퀴놀린-1-아민(3 g, 미정제)을 노란색 고체로서 얻었다.

중간체 17: (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민의 제조

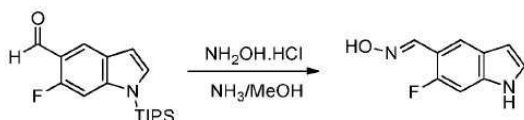


단계 1: 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드의 제조



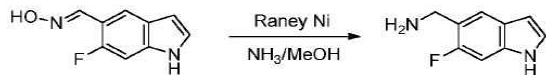
THF(30 mL) 중 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(2 g, 6.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 *s*-BuLi(6.3 mL, 1.3 M, 1.2 eq)을 -78℃에서 서서히 부가하였다. 다음으로 혼합물을 이 온도에서 1 h 동안 교반하였다. DMF(1.5 g, 20.7 mmol, 3.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1 h 동안 교반하였다. 다음으로 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하였다. 얻은 혼합물을 EtOAc(50 mLx3)로 추출하였다. 유기층을 배합하고 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 100/1) 상에서 정제하여 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드를 노란색 오일(950 mg, 57%)로서 얻었다.

단계 2: 6-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심의 제조



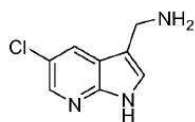
NH₃/MeOH(15% w/w, 10 mL) 중 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드(780 mg, 2.45 mmol, 1.0 eq) 및 NH₂OH·HCl(340 mg, 4.89 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 직접 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 50/1) 상에서 정제하여 6-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심을 노란색 고체(460 mg, 미정제)로서 얻었다.

단계 3: (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민의 제조



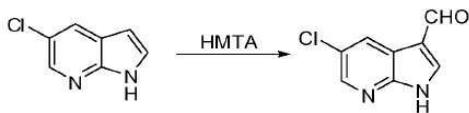
NH₃/MeOH(15% w/w, 10 mL) 중 6-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심(460 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq) 및 Raney Ni(100 mg)의 혼합물을 rt에서 H₂ 분위기(1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 다음으로 혼합물을 여과하고 농축하여 (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민을 회색 고체(420 mg, 95%)로서 얻었다. 고체를 다음 단계에 후속 정제없이 사용하였다.

[0401] 중간체 18: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메탄아민의 제조



[0402]

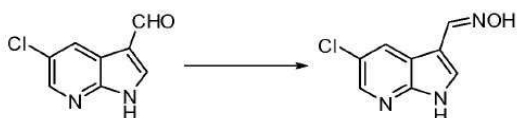
[0403] 단계 1: 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르발데하이드의 제조



[0404]

[0405] AcOH(56.7 mL) 및 물(28.3 mL) 중 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(10.0 g, 65.5 mmol, 1 eq)의 현탁물에 헥사메틸렌테트라아민(11.9 g, 85.2 mmol, 1.3 eq)을 추가하였다. 혼합물을 환류 하에 밤새 교반한 후, 200 mL의 물을 추가하였다. 30분간 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 회수한 후, 공기 하에 건조시켜서 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르발데하이드(6.2 g, 53%)를 노란색 고체로서 얻었다.

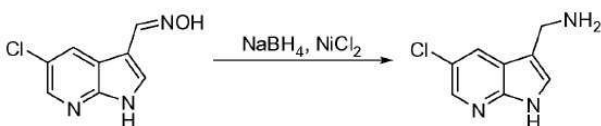
[0406] 단계 2: 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르발데하이드 옥심의 제조



[0407]

[0408] EtOH(40 mL) 및 물(10 mL) 중 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르발데하이드(1.0 g, 5.55 mmol, 1 eq)의 용액에 하이드록실암모늄 클로라이드(575 mg, 8.33 mmol, 1.5 eq) 및 Na₂CO₃(1.06 g, 10.0 mmol, 1.8 eq)를 추가하였다. 혼합물을 환류 하에 3 h 동안 교반한 후 rt로 냉각하였다. 침전물을 여과 수집하여 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르발데하이드 옥심(1.0 g, 92%)을 회백색 고체로서 얻었다.

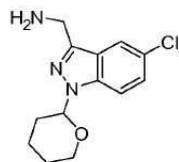
[0409] 단계 3: (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메탄아민의 제조



[0410]

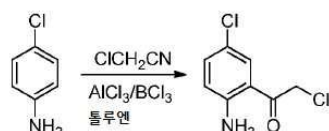
[0411] MeOH(5 mL) 중 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르발데하이드 옥심(200 mg, 2 mmol, 1 eq)의 용액에 NiCl₂(128 mg, 1 mmol, 1 eq) 및 NaBH₄(228 mg, 6 mmol, 6 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 5 h 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. NiCl₂를 여과하고 여과물을 진공 농축시켜 (5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메탄아민(65 mg, 30%)을 노란색 고체로서 얻었다.

[0412] 중간체 19: (5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)메탄아민의 제조



[0413]

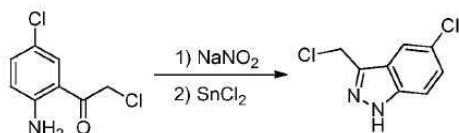
[0414] 단계 1: 1-(2-아미노-5-클로로페닐)-2-클로로에타논의 제조



[0415]

[0416] 톨루엔(200 mL, 1 M, 0.2 mol, 1.16 eq) 중 보론 트리클로라이드의 교반 용액에 건조 톨루엔(200 mL) 중 4-클로로아닐린 (22.0 g, 0.172 mol, 1.0 eq)의 용액을 질소 하에 5℃ 내지 10℃ 범위의 온도에서 점적하였다. 최종 혼합물에, 클로로아세트니트릴(15 mL, 0.237 mol, 1.38 eq) 및 알루미늄 트리클로라이드(29.0 g, 0.217 mol, 1.26 eq)를 연속적으로 부가하였다. 혼합물을 18 h 동안 환류하였다. 냉각 후, 빙냉 염산(2 N, 500 mL)을 부가하고 노란색 침전물을 형성시켰다. 혼합물을 침전물이 용해될 때까지, 교반하면서 80℃에서 승온시켰다. 냉각된 용액을 디클로로메탄(250 mL X 3)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조(Na_2SO_4), 및 농축시켰다. 최종 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 50/1 ~ PE/EtOAc/DCM = 1/8/1, v/v/v) 상에서 정제하여 1-(2-아미노-5-클로로페닐)-2-클로로에타논을 황갈색 고체로서 얻었다(18.3 g, 52 %).

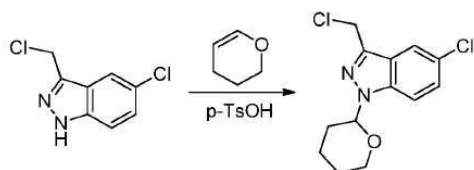
[0417] **단계 2: 5-클로로-3-(클로로메틸)-1H-인다졸의 제조**



[0418]

[0419] 농축 염산(120 mL) 중 1-(2-아미노-5-클로로페닐)-2-클로로에타논(16 g, 78 mmol, 1.0 eq)의 교반 현탁물에 물 (30 mL) 중 나트륨 나이트라이트(5.9 g, 86 mmol, 1.1 eq)의 용액을 0℃에서 부가하였다. 1 h 후, 농축 염산 (60 mL) 중 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (42.3 g, 187 mmol, 2.4 eq)의 용액을 반응 혼합물에 부가하고 1 h 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 부가하였다. 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하고 건조하여 미정제 5-클로로-3-(클로로메틸)-1H-인다졸을 얻고, 후속 정제없이 다음 단계에서 사용하였다(13.5 g, 86%).

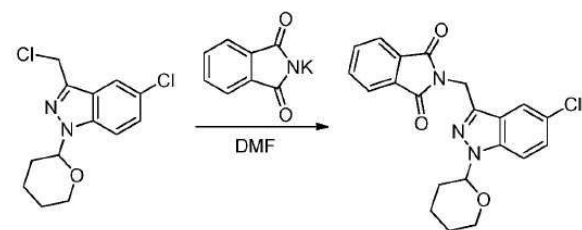
[0420] **단계 3: 5-클로로-3-(클로로메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸의 제조**



[0421]

[0422] THF(300 mL) 중 5-클로로-3-(클로로메틸)-1H-인다졸(13.5 g, 67 mmol, 1.0 eq), 3,4-디하이드로-2H-피란(11.3 g, 134 mmol, 2.0 eq) 및 p-톨루엔설폰산 1수화물(1.27 g, 6.7 mmol, 0.1 eq)의 용액을 70℃에서 12 h 동안 교반하였다. rt (~22℃)로 냉각 후, 반응 혼합물을 물(300 mL)과 혼합하고 에틸 아세테이트(200 mL X 2)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜서 5-클로로-3-(클로로메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸을 노란색 고체(16 g, 84%)로서 얻었다.

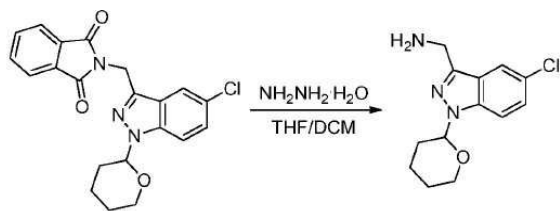
[0423] **단계 4: 2-((5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0424]

[0425] 무수 DMF(200 mL) 중 5-클로로-3-(클로로메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(18 g, 63 mmol, 1 eq)의 용액에 N_2 하에서, 칼륨 프탈이미드(17.5 g, 94 mmol, 1.5 eq)를 부가하고 최종 혼합물을 90℃에서 2 h 동안 가열하였다. 혼합물을 물에 붓고 DCM(200 mL X 2)으로 추출하였다. 배합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 EtOH로 세척하여 2-((5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온을 백색 고체로서 얻었다(15 g, 60%).

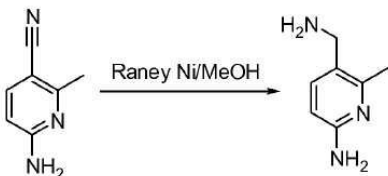
[0426] 단계 5: (5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)메탄아민의 제조



[0427]

[0428] THF(300 mL) 및 DCM(60 mL) 중 2-((5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온(15 g, 37.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 하이드라진 수화물(9.5 g, 189 mmol, 5 eq)을 추가하였다. 흰색 현탁물을 48℃에서 12 h 동안 교반하고 프탈릴 하이드라지드를 여과하여 제거하였다. 여과물을 진공 농축시키고 미정제 물질을 DCM에 용해시키고 1 N NaOH 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 (5-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)메탄아민을 노란색 고체로서 얻었다(9.9 g, 99%).

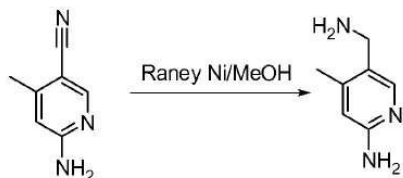
[0429] 중간체 20: 5-(아미노메틸)-6-메틸피리딘-2-아민의 제조



[0430]

[0431] MeOH(10 mL) 중 6-아미노-2-메틸니코티노니트릴(200 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) 및 Raney Ni(50 mg)의 용액을 rt에서 H₂(1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 다음으로, 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 5-(아미노메틸)-6-메틸피리딘-2-아민을 노란색 고체(210 mg, quant.)로서 얻었다. 고체를 후속 정제없이 사용하였다.

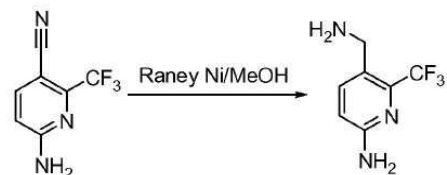
[0432] 중간체 21: 5-(아미노메틸)-4-메틸피리딘-2-아민의 제조



[0433]

[0434] MeOH(10 mL) 중 6-아미노-4-메틸니코티노니트릴(200 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) 및 Raney Ni(50 mg)의 용액을 rt에서 H₂(1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 다음으로, 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 5-(아미노메틸)-4-메틸피리딘-2-아민을 노란색 고체(210 mg, quant.)로서 제공하였다. 고체를 후속 정제없이 사용하였다.

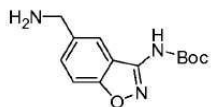
[0435] 중간체 22: 5-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민의 제조



[0436]

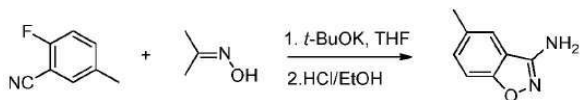
[0437] MeOH(10 mL) 중 6-아미노-2-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴(200 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq) 및 Raney Ni(50 mg)의 용액을 rt에서 H₂(1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 다음으로, 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 5-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 노란색 고체(204 mg, quant.)로서 얻었다. 고체를 후속 정제없이 사용하였다.

[0438] 중간체 23: *tert*-부틸 5-(아미노메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-일카바메이트의 제조



[0439]

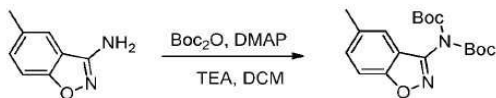
[0440] 단계 1: 5-메틸벤조[d]이소옥사졸-3-아민의 제조



[0441]

[0442] 칼륨 *tert*-부틸레이트(4.57 g, 40.8 mmol, 1.1 eq.)를 THF(40 mL)에 현탁하였다. 아세톤 옥심(2.97 g, 40.7 mmol, 1.1 eq.)을 부가하고 혼합물을 rt에서 20분간 교반하였다. THF(30 mL) 중 2-플루오로-5-메틸벤조니트릴(5.00 g, 37 mmol, 1.0 eq.)의 용액을 점적하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반한 후 밤새 환류하였다. 진갈색 용액을 물(10 mL)로 채칭하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액(50 mL) 및 에틸 아세테이트(150 mL)로 분할하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 미정제 오일을 EtOH(80 mL)에 용해시켰다. H₂O(53 mL) 및 농축 HCl(27 mL)을 부가하고 혼합물을 90℃에서 2 h 동안 교반하였다. rt로 냉각시키고 혼합물을 NaOH 수용액을 사용해 pH 10으로 염기화시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(100 mL X3)로 추출하였다. 배합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc= 5/1, v/v)를 통해 정제하여 5-메틸벤조[d]이소옥사졸-3-아민을 백색 고체(2.5 g, 45.6%)로서 얻었다.

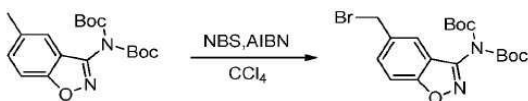
[0443] 단계 2: 5-메틸벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(*tert*-부틸 카바메이트)의 제조



[0444]

[0445] DCM(30 mL) 중 5-메틸벤조[d]이소옥사졸-3-아민(1.48 g, 10 mmol, 1.0 eq.), Boc₂O(6.54 g, 30 mmol, 3.0 eq.), DMAP(122 mg, 1.0 mmol, 0.1 eq.), TEA(4.2 mL, 30 mmol, 3.0eq.)의 혼합물을 18 h 동안 환류하였다. 혼합물을 물(30 mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc/DCM = 1/20/1-1/7/1, v/v/v)를 통해 정제하여 5-메틸벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(*tert*-부틸 카바메이트)를 백색 고체로서 얻었다(3.2 g, 92%).

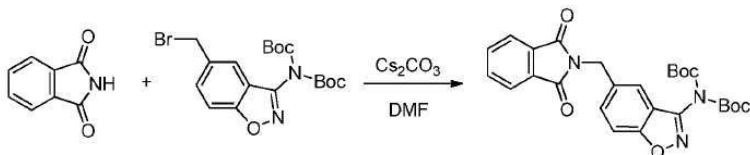
[0446] 단계 3: 5-(브로모메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(*tert*-부틸 카바메이트)의 제조



[0447]

[0448] CCl₄(30 mL) 중 5-메틸벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(*tert*-부틸 카바메이트)(1.04 g, 3 mmol, 1.0 eq.), NBS(536 mg, 3 mmol, 1.0 eq.), AIBN(53 mg, 0.32 mmol, 0.1 eq.)의 혼합물을 85℃에서 5 h 동안 교반하였다. rt로 냉각시키고 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc= 10/1, v/v)를 통해 정제하여 5-(브로모메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(*tert*-부틸 카바메이트)를 백색 고체로서 얻었다(970 mg, 75.8%).

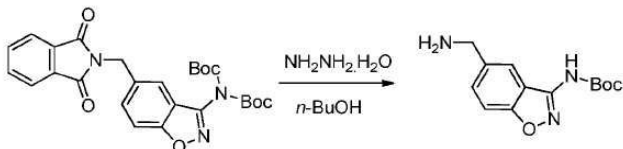
[0449] 단계 4: 2-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-5-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 디(*tert*-부틸 카바메이트)의 제조



[0450]

[0451] DMF(10 mL) 중 5-(브로모메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(tert-부틸 카바메이트)(602 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq.), 이소인돌린-1,3-디온(310 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq.), Cs₂CO₃(1.1 g, 3.4 mmol, 2.4 eq.)의 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(20 mL)로 분할하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(20 mL X 2)로 추출하였다. 배합된 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc= 5/1, v/v)를 통해 정제하여 2-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-5-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 디(tert-부틸 카바메이트)를 백색 고체로서 얻었다(616 mg, 88.8%).

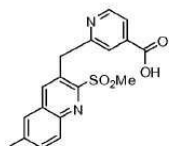
[0452] 단계 5: tert-부틸 5-(아미노메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-일카바메이트의 제조



[0453]

[0454] n-BuOH(10 mL) 중 2-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-5-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 디(tert-부틸 카바메이트)(320 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 NH₂NH₂.H₂O(0.20 mL)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 백색 슬러리를 DCM(10 mL)으로 희석하고 여과하였다. 여과물을 증발시키고 잔류물을 Et₂O로 분쇄하고 건조하여 tert-부틸 5-(아미노메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-일카바메이트를 백색 고체로서 얻었다(120 mg, 70.6%).

[0455] 중간체 24: 2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0456]

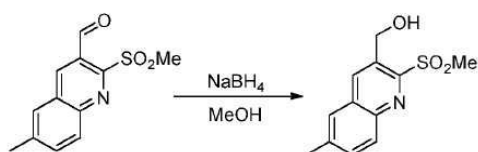
[0457] 단계 1: 2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린-3-카르발데하이드의 제조



[0458]

[0459] DMF(30 mL) 중 2-클로로-6-메틸-퀴놀린-3-카르발데하이드(1.0 g, 4.88 mmol, 1 eq)의 현탁물에 나트륨 메탄설포네이트(1.49 g, 14.6 mmol, 3 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1 h 동안 질소 하에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고 농축시키고, 최종 잔류물을 크로마토그래피를 통해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE= 1/2, v/v) 상에서 정제하여 2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린-3-카르발데하이드(1.1 g, 90%)를 노란색 고체로서 얻었다.

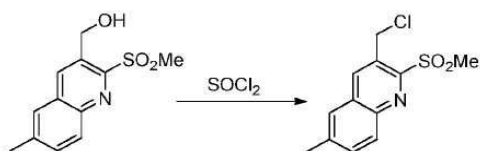
[0460] 단계 2: (2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린-3-일)-메탄올의 제조



[0461]

[0462] MeOH(20 mL) 중 2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린-3-카르발데하이드(400 mg, 1.61 mmol, 1 eq)의 용액에 NaBH₄(67 mg, 1.77 mmol, 1.1 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE= 1/2, v/v) 상에서 정제하여 (2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린-3-일)-메탄올(395 mg, 97%)을 노란색 고체로서 얻었다.

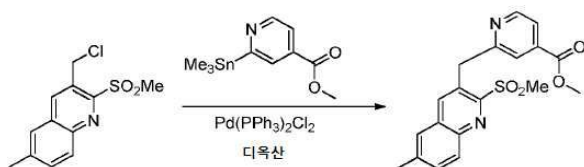
[0463] 단계 3: 3-클로로메틸-2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린의 제조



[0464]

[0465] SOCl_2 (10 mL) 중 (2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린-3-일)-메탄올 (395 mg, 1.57 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 최종 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 NaHCO_3 용액을 처리하였다. 유기층을 농축시켜 3-클로로메틸-2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린 (400 mg, 95 %)을 노란색 고체로서 얻었다.

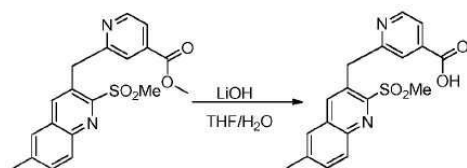
[0466] 단계 4: 메틸 2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0467]

[0468] 디옥산 (15 mL) 중 3-클로로메틸-2-메탄설포닐-6-메틸-퀴놀린 (400 mg, 1.49 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트 (492 mg, 1.64 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (105 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq)을 부가하였다. 혼합물을 90°C 에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 용매를 스트립핑하고 최종적으로 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼 (DCM/MeOH = 100/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코티네이트 (100 mg, 18%)를 노란색 고체로서 얻었다.

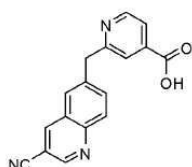
[0469] 단계 5: 2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0470]

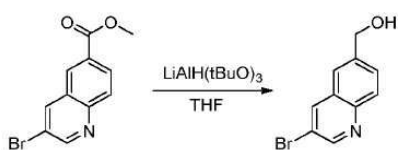
[0471] THF/ H_2O (5 mL, 1:1) 중 2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코티네이트 (100 mg, 0.27 mmol, 1eq)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 혼합물을 pH 3으로 1 N HCl 용액을 사용하여 산성화시켰다. 용매를 제거하여 2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴산을 노란색 고체로서 얻고 후속 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0472] 중간체 25: 2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0473]

[0474] 단계 1: (3-브로모-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조

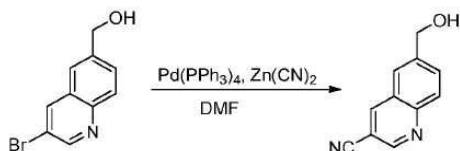


[0475]

[0476] THF (200 mL) 중 메틸 3-브로모퀴놀린-6-카복실레이트 (4.5 g, 17.0 mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (10.78

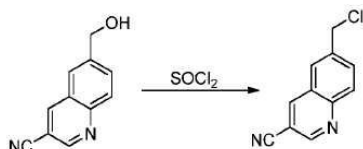
g, 42.5 mmol, 2.5 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 2/1, v/v) 상에서 정제하여 (3-브로모-퀴놀린-6-일)-메탄올(3.1 g, 78%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 2: 6-하이드록시메틸-퀴놀린-3-카보니트릴의 제조



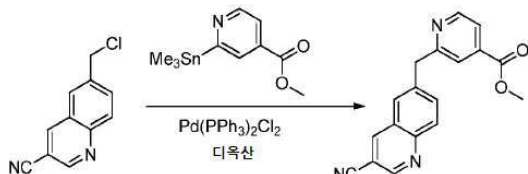
DMF(60 mL) 중 (3-브로모-퀴놀린-6-일)-메탄올(3.1 g, 13.1 mmol, 1 eq)의 용액에 $Zn(CN)_2$ (1.52 g, 13.1 mmol, 1 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (757 mg, 0.66 mmol, 0.05 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 교반한 후 rt로 냉각하였다. 침전물을 여과하고 여과물을 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 2/1, v/v) 상에서 정제하여 6-하이드록시메틸-퀴놀린-3-카보니트릴(1.95 g, 81%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 3: 6-클로로메틸-퀴놀린-3-카보니트릴의 제조



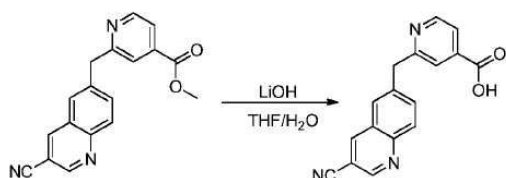
$SOCl_2$ (50 mL) 중 6-하이드록시메틸-퀴놀린-3-카보니트릴(1.95 g, 10.6 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM에서 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액을 처리하였다. 유기층을 농축하여 6-클로로메틸-퀴놀린-3-카보니트릴(2.0 g, 93 %)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 4: 메틸 2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



디옥산(60 mL) 중 6-클로로메틸-퀴놀린-3-카보니트릴(2.0 g, 10.9 mmol, 1 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(3.60 g, 12.0 mmol, 1.1 eq) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (770 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq)을 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 용매를 스트립핑하고 최종적으로 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 100/1, v/v) 상에서 메틸 2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(750 mg, 23%)를 노란색 고체로서 얻었다.

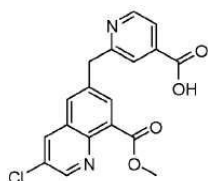
단계 5: 2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



THF/H₂O(20 mL, 1:1) 중 메틸 2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(750 mg, 2.47 mmol, 1 eq)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (156 mg, 3.71 mmol, 1.5 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반시킨 후, pH 3으로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켰다. 용매를 농축하여 2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산을 노란색 고

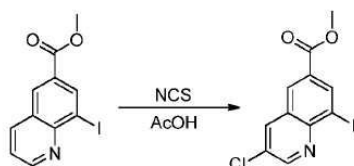
체로서 얻고 후속 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0489] **중간체 26: 2-((3-클로로-8-(메톡시카보닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조**



[0490]

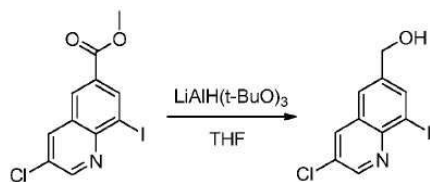
[0491] **단계 1: 메틸 3-클로로-8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트의 제조**



[0492]

[0493] AcOH(1.0 L) 중 메틸 8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트(30 g, 96 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NCS(38 g, 293 mmol, 3 eq)를 추가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였고, 혼합물을 진공 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/DCM = 1/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 3-클로로-8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트(15 g, 49%)를 노란색 고체로서 얻었다.

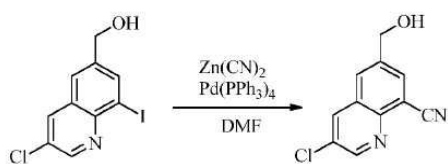
[0494] **단계 2: (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조**



[0495]

[0496] 건조 THF(200 mL) 중 메틸 3-클로로-8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트(12 g, 34.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 리튬 트리-*tert*-부톡시알루미늄 하이드라이드(22 g, 70 mmol, 3.4 eq)를 조심스럽게 추가하였다. 혼합물을 50℃에서 5 h 동안 N₂ 보호 하에서 교반하였다. 다음으로, EtOAc 및 물을 추가하였다. 유기층을 농축하고, 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/DCM = 1/1, v/v) 상에서 정제하여 (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올(7.6 g, 69%)을 백색 고체로서 얻었다.

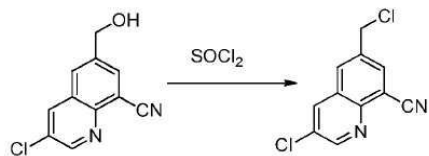
[0497] **단계 3: 3-클로로-6-하이드록시메틸-퀴놀린-8-카보니트릴의 제조**



[0498]

[0499] DMF(100 mL) 중 (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올(7.6 g, 23.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Zn(CN)₂(2.79 g, 23.8 mmol, 1.0 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(2.75g, 2.38 mmol, 0.1 eq)를 조심스럽게 추가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 N₂ 보호하에 교반하였다. 다음으로, EtOAc 및 물을 추가하였다. 유기층을 농축하고 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/DCM = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 3-클로로-6-하이드록시메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(5.0 g, 96%)을 노란색 고체로서 얻었다.

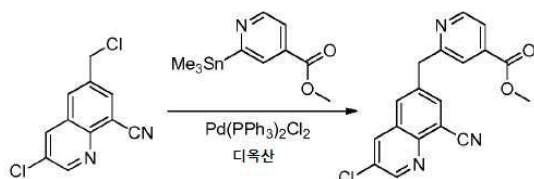
[0500] 단계 4: 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린-8-카보니트릴의 제조



[0501]

[0502] SOCl_2 (50 mL) 중 3-클로로-6-하이드록시메틸-퀴놀린-8-카보니트릴 (2.9 g, 13.3 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화된 NaHCO_3 용액을 처리하여 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린-8-카보니트릴 (2.2 g, 70 %)을 노란색 고체로서 얻었다.

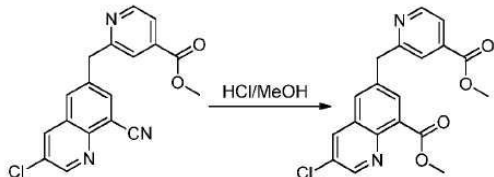
[0503] 단계 5: 메틸 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0504]

[0505] 디옥산 (40 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린-8-카보니트릴 (2.0 g, 8.47 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-((트리메틸스타닐)이소니코티네이트 (2.8 g, 9.32 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (597 mg, 0.85 mmol, 0.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90°C 에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축시키고 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼 (DCM/MeOH = 100/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트 (1.4 g, 49%)를 노란색 고체로서 얻었다.

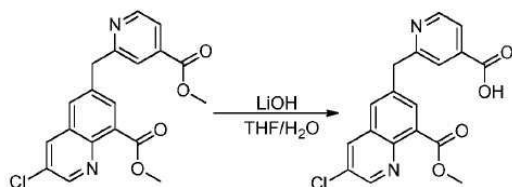
[0506] 단계 6: 메틸 3-클로로-6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복실레이트의 제조



[0507]

[0508] HCl/MeOH (10 N, 100 mL) 중 메틸 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트 (1.20 g, 3.56 mmol, 1 eq)의 혼합물을 80°C 하에서 7일 동안 가열한 후 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 NaHCO_3 용액을 처리하였다. 유기층을 농축하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼 (PE/EtOAc = 1/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 3-클로로-6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복실레이트 (900 mg, 68%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0509] 단계 7: 2-((3-클로로-8-(메톡시카보닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조

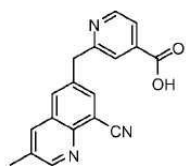


[0510]

[0511] $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL, 1:1) 중 메틸 3-클로로-6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복실레이트 (900 mg, 2.43 mmol, 1eq)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (102 mg, 2.43 mmol, 1.0 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 혼합물을 pH 3으로 1 N HCl 용액을 사용하여 산성화시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 배합된 유기층을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼 (DCM/MeOH = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 2-((3-클로로-8-(메톡시카보닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산 (400 mg, 46%)을 노란색 고체로서 얻었다.

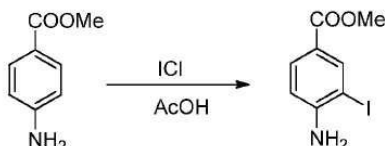
다.

[0512] 중간체 27: 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0513]

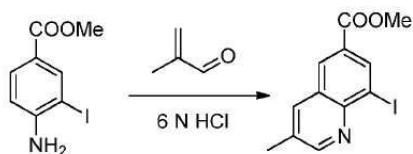
[0514] 단계 1: 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트의 제조



[0515]

[0516] AcOH(500 mL) 중 메틸 4-아미노벤조에이트(20 g, 0.132 mol, 1 eq)의 용액에 AcOH (500 mL) 중 ICl(23.6 g, 0.146 mol, 1.1 eq)의 용액을 0℃에서 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. AcOH를 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/15, v/v) 상에서 정제하여 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트(27.4 g, 75%)를 회백색 고체로서 얻었다.

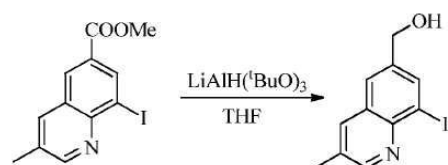
[0517] 단계 2: 메틸 8-요오도-3-메틸퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0518]

[0519] 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트(26 g, 93.5 mmol), 2-메틸-프로페날(24.5 g, 0.28 mol, 3 eq) 및 6 N HCl(95 mL)의 혼합물을 환류 온도까지 24 h 동안 가열하였다. 다음으로, 혼합물을 냉각시키고 포화 NaHCO₃를 사용하여 pH ~5-6로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축하고 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/20, v/v) 상에서 정제하여 메틸 8-요오도-3-메틸퀴놀린-6-카복실레이트(10.2 g, 33%)를 노란색 고체로서 얻었다.

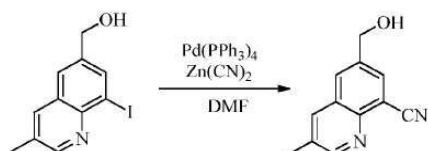
[0520] 단계 3: (8-요오도-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0521]

[0522] THF(200 mL) 중 메틸 8-요오도-3-메틸퀴놀린-6-카복실레이트(7.5 g, 22.9 mmol, 1 eq)의 용액에 LiAlH(t-BuO)₃(14.6 g, 57.3 mmol, 2.5 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 부가하여 키펅하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 2/1, v/v) 상에서 정제하여 (8-요오도-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올(6.5 g, 95%)을 노란색 고체로서 얻었다.

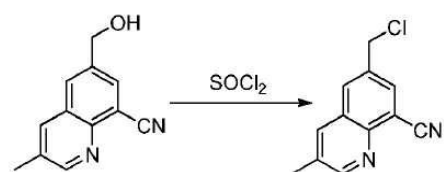
[0523] 단계 4: 6-하이드록시메틸-3-메틸-퀴놀린-8-카보니트릴의 제조



[0524]

[0525] DMF(50 mL) 중 (8-요오도-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올(2.1 g, 7.0 mmol, 1 eq)의 용액에 Zn(CN)_2 (815 mg, 7.0 mmol, 1 eq) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (404 mg, 0.35 mmol, 0.05 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 교반한 후 rt로 냉각하였다. 침전물을 여과하고 여과물을 농축하였다. 최종 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 2/1, v/v) 상에서 정제하여 6-하이드록시메틸-3-메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(1.2 g, 86%)을 노란색 고체로서 얻었다.

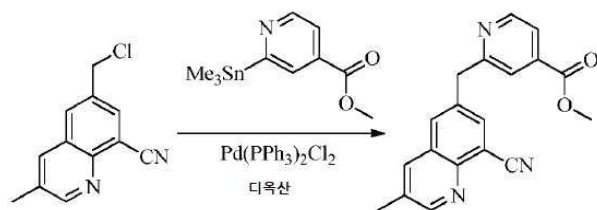
[0526] 단계 5: 6-클로로메틸-퀴놀린-3-카보니트릴의 제조



[0527]

[0528] SOCl_2 (30 mL) 중 6-하이드록시메틸-3-메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(1.2 g, 6.06 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 NaHCO_3 용액을 처리하였다. 유기층을 농축하여 6-클로로메틸-퀴놀린-3-카보니트릴(1.2 g, 92 %)을 노란색 고체로서 얻었다.

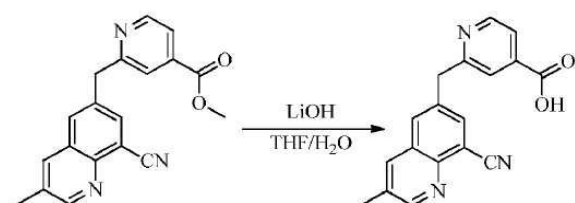
[0529] 단계 6: 메틸 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0530]

[0531] 디옥산(60 mL) 중 6-클로로메틸-퀴놀린-3-카보니트릴(1.2 g, 5.55 mmol, 1 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스탈닐)이소니코티네이트(1.84 g, 6.11 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (428 mg, 0.61 mmol, 0.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 용매를 스트리핑하고 최종적으로 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 100/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.1 g, 62%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0532] 단계 7: 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조

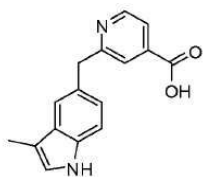


[0533]

[0534] THF/ H_2O (30 mL, 1:1) 중 메틸 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.1 g, 3.47 mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (219 mg, 5.21 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 혼합물을 pH 3로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 배합된 유기층을 건조시키고 농축하여 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산(950 mg, 91%)을 백색 고체로서 얻어 후속 정제없이 사

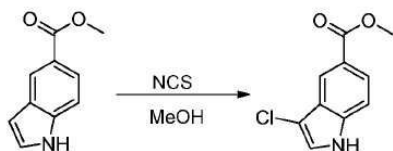
용하였다.

[0535] **중간체 28: 2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴산의 제조**



[0536]

[0537] **단계 1: 메틸 3-클로로-1H-인돌-5-카복실레이트의 제조**



[0538]

[0539] MeOH 중 메틸 1H-인돌-5-카복실레이트(10.0 g, 57.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NCS(8.4 g, 62.8 mmol, 1.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. MeOH을 제거하고, 최종 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. 혼합물을 염수로 2회 세척하였다. 유기층을 건조하고 농축시켜 메틸 3-클로로-1H-인돌-5-카복실레이트(quant.)를 노란색 고체로서 얻었다.

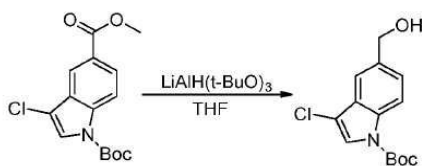
[0540] **단계 2: 1-tert-부틸 5-메틸 3-클로로-1H-인돌-1,5-디카복실레이트의 제조**



[0541]

[0542] MeOH 중 메틸 3-클로로-1H-인돌-5-카복실레이트(11.9 g, 57.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Boc₂O(18.7 g, 86.7 mmol, 1.5 eq) 및 DMAP(348 mg, 2.86 mmol, 0.05 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/10, v/v) 상에서 정제하여 1-tert-부틸 5-메틸 3-클로로-1H-인돌-1,5-디카복실레이트(13.4 g, 76%)를 회백색 고체로서 얻었다.

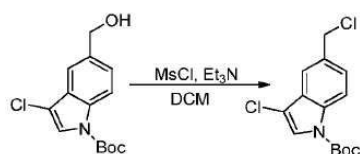
[0543] **단계 3: tert-부틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조**



[0544]

[0545] THF(100 mL) 중 1-tert-부틸 5-메틸 3-클로로-1H-인돌-1,5-디카복실레이트(7.0 g, 22.6 mmol, 1 eq)의 용액에 LiAlH(t-BuO)₃(14.4 g, 56.6 mmol, 2.5 eq)를 추가하였다. 최종 혼합물을 60℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 추가하여 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 2/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(4.3 g, 68%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0546] **단계 4: tert-부틸 3-클로로-5-(클로로메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조**

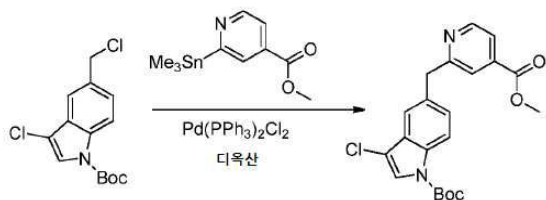


[0547]

[0548] 건조 DCM(30 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(1.5 g, 5.34 mmol, 1 e

q)의 용액에 Et₃N(1.5 mL, 10.68 mmol, 2 eq) 및 MsCl(0.62 mL, 8.01 mmol, 1.5 eq)을 부가하였다. 최종 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하고 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 20/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(1.17 g, 73%)를 백색 고체로서 얻었다.

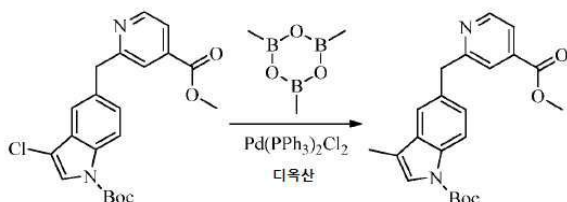
[0549] 단계 5: tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조



[0550]

[0551] 디옥산(20 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(1.1 g, 3.68 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(1.22 g, 4.05 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(260 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq)을 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축하였으며 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 20/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(690 mg, 47%)를 회백색 고체로서 얻었다.

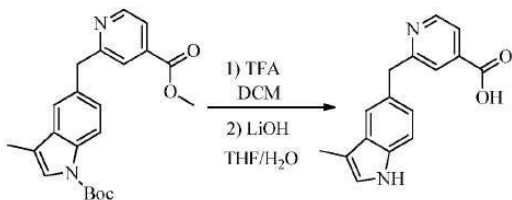
[0552] 단계 6: tert-부틸 5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조



[0553]

[0554] 1,4-디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(400 mg, 1.0 mmol, 1 eq)의 용액에 칼륨 포스페이트(424 mg, 2 mmol, 2 eq), 트리메틸보록신(504 mg, 2 mmol, 2 eq, THF 중 50% 순도), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(46 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐(X-Phos)(134 mg, 0.30 mmol, 0.30 eq)을 아르곤 하에서 부가하였고, 혼합물을 110℃로 가열하고 4 h 동안 교반하였다. 얼음 냉각된 물을 부가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/5, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트(280 mg, 74%)를 노란색 고체로서 얻었다.

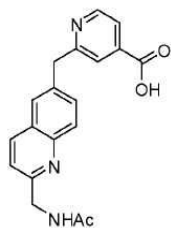
[0555] 단계 7: 2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0556]

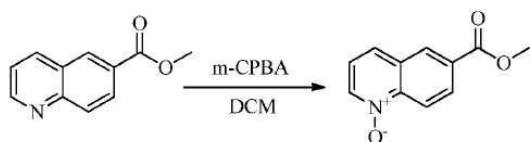
[0557] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-1H-인돌-1-카복실레이트(280 mg, 0.74 mmol, 1eq)의 용액에 TFA(3 mL)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 포화된 NaHCO₃로 세척하였다. 유기층을 농축하고 잔류물을 THF/H₂O(10 mL, 1:1)에 희석하였다. 혼합물에 LiOH·H₂O(47 mg, 1.11 mmol, 1.5 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 혼합물을 pH 3으로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 배합된 유기층을 건조하고 농축하여 2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴산(99 mg, 50%)을 노란색 고체로서 얻었다.

[0558] 중간체 29: 2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0559]

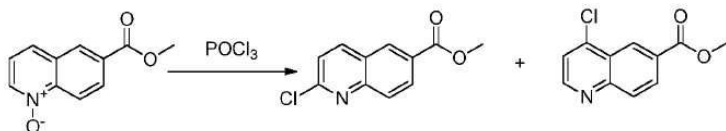
[0560] 단계 1: 6-(메톡시카보닐)퀴놀린 1-옥시드의 제조



[0561]

[0562] DCM(50 mL) 중 메틸 퀴놀린-6-카복실레이트(10 g, 53.5 mmol, 1 eq) 및 m-CPBA(18.4 g, 0.106 mol, 2 eq)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 포화된 aq. NaHCO_3 (40 mL)를 반응 혼합물에 부가하고, 최종 혼합물을 30분간 교반하였다. 유기층을 분리, 건조, 여과 및 농축하였다. 최종 잔류물을 EtOAc(5 mL)에서 재결정화하여 6-(메톡시카보닐)퀴놀린 1-옥시드(8.0 g, 74%)를 연노란색 고체로서 얻었다.

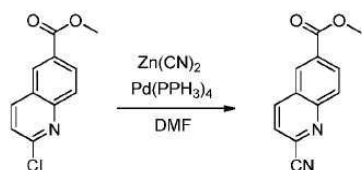
[0563] 단계 2: 메틸 2-클로로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0564]

[0565] 6-(메톡시카보닐)퀴놀린 1-옥시드(4.0 g, 19.7 mmol, 1 eq)에 포스포릴 트리클로라이드(20 mL)를 부가하였다. 최종 혼합물을 rt에서 N_2 하에 2 h 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에 용해하였다. 혼합물을 포화된 aq. NaHCO_3 로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 10/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(1.2 g, 28%) 및 메틸 4-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(2.5 g, 57%)를 얻었다.

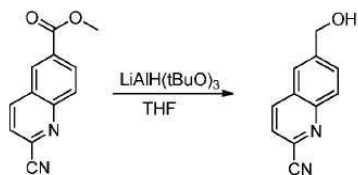
[0566] 단계 3: 메틸 2-시아노퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0567]

[0568] DMF(15 mL) 중 메틸 2-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(1.2 g, 5.43 mmol, 1 eq)의 현탁물에 Zn(CN)_2 (1.11 g, 10.86 mmol, 2 eq) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (628 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 3 h 동안 질소 하에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 2-시아노퀴놀린-6-카복실레이트(980 mg, 85%)를 노란색 고체로서 얻었다.

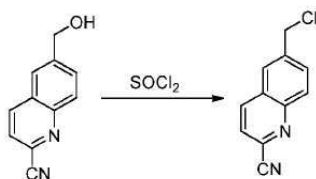
[0569] 단계 4: 6-하이드록시메틸-퀴놀린-2-카보니트릴의 제조



[0570]

[0571] 건조 THF (30 mL) 중 메틸 2-시아노퀴놀린-6-카복실레이트(980 mg, 4.62 mmol, 1 eq)의 현탁물에 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (2.94 g, 11.56 mmol, 2.5 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 60℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 부가하여 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 6-하이드록시메틸-퀴놀린-2-카보니트릴(722 mg, 83%)을 노란색 고체로서 얻었다.

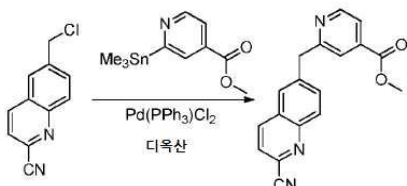
[0572] 단계 5: 6-클로로메틸-퀴놀린-2-카보니트릴의 제조



[0573]

[0574] 6-하이드록시메틸-퀴놀린-2-카보니트릴(2.1 g, 11.41 mmol, 1 eq)에 SOCl_2 (50 mL)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 40℃에서 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하고, 건조 및 농축하여 6-클로로메틸-퀴놀린-2-카보니트릴(2.10 g, 91%)을 노란색 고체로서 얻었다.

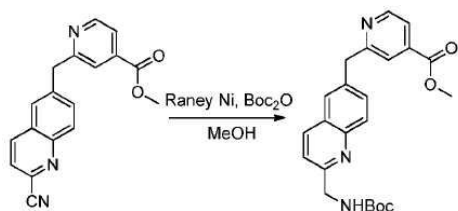
[0575] 단계 6: 메틸 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0576]

[0577] 디옥산(50 mL) 중 6-클로로메틸-퀴놀린-2-카보니트릴(2.10 g, 10.40 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(3.44 g, 11.44 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (730 mg, 1.04 mmol, 0.1 eq)을 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 하에 교반하고, 농축하였으며 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 100/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.42 g, 45%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0578] 단계 7: 메틸 2-((2-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조

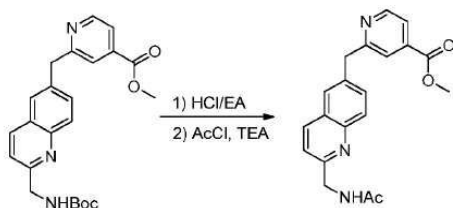


[0579]

[0580] MeOH(30 mL) 중 메틸 2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.0 g, 3.30 mmol, 1 eq)의 용액에 Boc_2O (1.08 g, 5.00 mmol, 1.5 eq) 및 Raney Ni(200 mg)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 5 h 동안 수소 하에서 교반하였다. Raney Ni을 여과에 의해 제거하고 여과물을 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 메틸

2-((2-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.1 g, 82%)를 노란색 고체로서 얻었다.

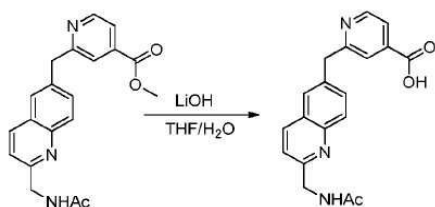
[0581] 단계 8: 메틸 2-((2-((아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0582]

[0583] EtOAc(5 mL) 중 메틸 2-((2-((tert-부톡시카보닐아미노)메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.1 g, 2.70 mmol, 1eq)의 용액에 HCl/EtOAc의 용액(30 mL, 10 N)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하였다. DCM(30 mL) 중 상기 얻어진 미정제 생성물의 현탁물에 TEA(818 mg, 8.10 mmol, 3 eq) 및 AcCl(316 mg, 4.05 mmol, 1.5 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 혼합물을 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((2-((아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(744 mg, 2 단계에 대해 79%)를 노란색 고체로서 얻었다.

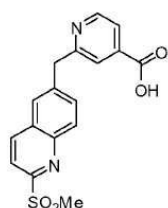
[0584] 단계 9: 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-이소니코틴산의 제조



[0585]

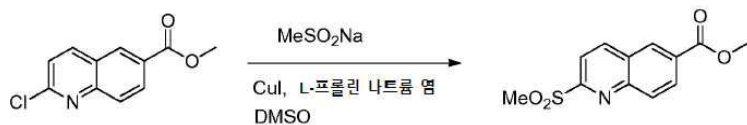
[0586] THF/H₂O(30 mL, 1:1) 중 메틸 2-((2-((아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(744 mg, 2.13 mmol, 1 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(134 mg, 3.20 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, pH 3으로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후 건조하고 농축하여 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-이소니코틴산(649 mg, 91%)을 노란색 고체로서 얻고 후속 정제없이 사용하였다.

[0587] 중간체 30: 2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0588]

[0589] 단계 1: 메틸 2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-카복실레이트의 제조

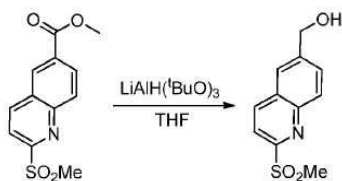


[0590]

[0591] 110 mL의 DMSO 중 메틸 2-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(1.2 g, 5.43 mmol, 1 eq), 나트륨 메탄설포네이트(665 mg, 6.51 mmol, 1.2 eq), 구리 요오다이드(103 mg, 0.54 mol, 0.1 eq), L-프롤린 나트륨 염(148 mg, 1.08 mol, 0.2 eq)의 혼합물을 110℃로 질소 하에서 가열하고 15 h 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-카복실레이트(830 mg, 58%)를 노란색 고

체로서 얻었다.

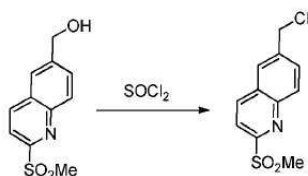
[0592] 단계 2: (2-메탄설폰닐-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0593]

[0594] THF(40 mL) 중 메틸 2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-카복실레이트(830 mg, 3.13 mmol, 1 eq)의 용액에 LiAlH(*t*-BuO)₃(2.0 g, 7.83 mmol, 2.5 eq)를 추가하였다. 최종 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 추가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc=1/1, v/v) 상에서 정제하여 (2-메탄설폰닐-퀴놀린-6-일)-메탄올(600 mg, 81%)을 노란색 고체로서 얻었다.

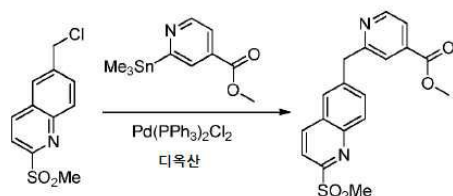
[0595] 단계 3: 6-클로로메틸-2-메탄설폰닐-퀴놀린의 제조



[0596]

[0597] SOCl₂(10 mL) 중 (2-메탄설폰닐-퀴놀린-6-일)-메탄올(580 mg, 2.48 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해하고 포화된 NaHCO₃ 용액으로 처리하였다. 유기층을 농축하여 6-클로로메틸-2-메탄설폰닐-퀴놀린(570 mg, 90%)을 노란색 고체로서 얻었다.

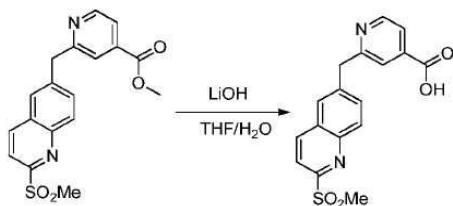
[0598] 단계 4: 메틸 2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0599]

[0600] 디옥산(15 mL) 중 6-클로로메틸-2-메탄설폰닐-퀴놀린(560 mg, 2.20 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(727 mg, 2.42 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(154 mg, 0.22 mmol, 0.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 하에서 교반하고, 농축하였으며 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 100/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(140 mg, 18%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0601] 단계 5: 2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[0602]

[0603] THF/H₂O(5 mL, 1:1) 중 메틸 2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(140 mg, 0.39 mmol, 1eq)의 용액에 LiOH·H₂O(25 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, pH 3으로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켰다. 용매를 제거하여 2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산을 노란색

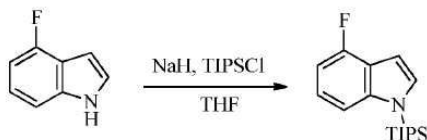
고체로서 얻어 다음 단계에서 후속 정제없이 사용하였다.

[0604] **중간체 31: (3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조**



[0605]

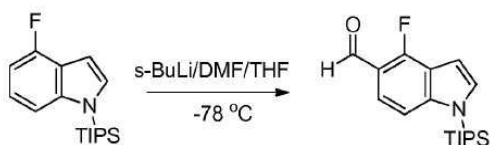
[0606] **단계 1: 4-플루오로-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌의 제조**



[0607]

[0608] 건조 THF(200 mL) 중 4-플루오로-1H-인돌(5.0 g, 37.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaH(1.63 g, 40.74 mmol, 1.1 eq, 60% 순도)의 용액을 0℃에서 부가하였다. 0.5 h 동안 교반한 후, TIPSCl(7.8 g, 40.74 mmol, 1.1 eq)을 부가하였다. 다음으로 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조 및 농축시켰다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 4-플루오로-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌(10.0 g, 84%)을 노란색 오일로서 얻었다.

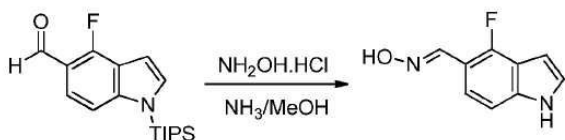
[0609] **단계 2: 4-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드의 제조**



[0610]

[0611] THF(30 mL) 중 4-플루오로-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌(10 g, 34.36 mmol, 1.0 eq)의 용액에 s-BuLi(27.5 mL, 41.24 mmol, 1.5 M, 1.2 eq)을 -78℃에서 서서히 부가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하였다. DMF(7.52 g, 103 mmol, 3.0 eq)를 점적하였다. 혼합물을 -78℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 aq. NH₄Cl로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 배합하고 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 100/1) 상에서 정제하여 4-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드(6.6 g, 60%)를 노란색 오일로서 얻었다.

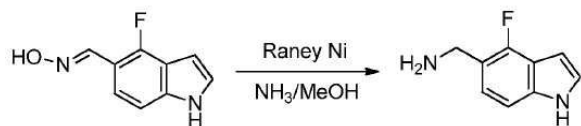
[0612] **단계 3: 4-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심의 제조**



[0613]

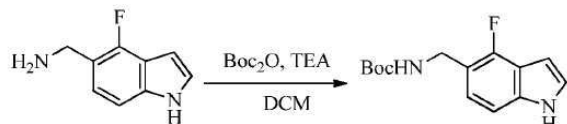
[0614] NH₃/MeOH(15% w/w, 200 mL) 중 4-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드(6.5 g, 20.4 mmol, 1.0 eq) 및 NH₂OH·HCl(2.82 g, 40.8 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 50/1) 상에서 정제하여 4-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심(3.6 g, 미정제)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 4: (4-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민의 제조



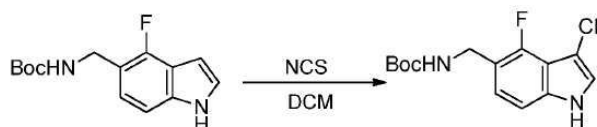
NH₃/MeOH(15% w/w, 200 mL) 중 4-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심(3.6 g, 20.2 mmol, 1.0 eq) 및 Raney Ni(600 mg)의 혼합물을 rt에서 H₂ 분위기(1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과 및 농축하여 (4-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민(3.0 g, 92%)을 회색 고체로서 얻고, 후속 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

단계 5: tert-부틸 (4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트의 제조



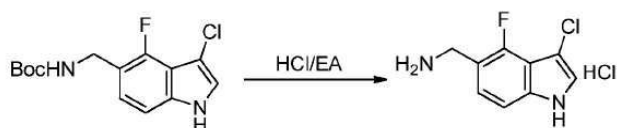
DCM(150 mL) 중 (4-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민(3.0 g, 18.3 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TEA(2.22 g, 22.0 mmol, 1.2 eq) 및 Boc₂O(4.80 g, 22.0 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸(4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(4.2 g, 87%)를 노란색 고체로서 얻었다.

단계 6: tert-부틸 (3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트의 제조



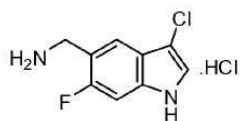
DCM(150 mL) 중 tert-부틸(4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(4.2 g, 15.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NCS(2.22 g, 16.7 mmol, 1.05 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸(3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(4.0 g, 85%)를 노란색 고체로서 얻었다.

단계 7: (3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조

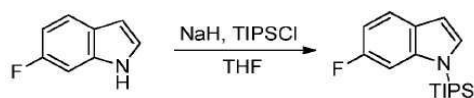


EtOAc(20 mL) 중 tert-부틸 (3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(4.0 g, 13.4 mmol, 1.0 eq)의 용액에 EtOAc(10 N, 80 mL) 중 HCl의 용액을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 (3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(2.57 g, 82%)를 노란색 고체로서 얻었다.

중간체 32: (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조

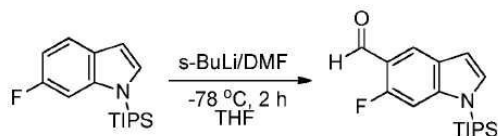


단계 1: 6-플루오로-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌의 제조



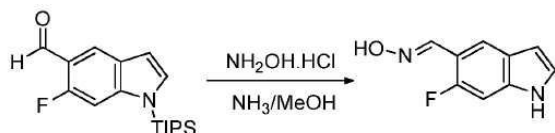
건조 THF(200 mL) 중 6-플루오로-1H-인돌(5.0 g, 37.04 mmol, 1.0 eq)의 용액에 THF(50 mL) 중 NaH(1.63 g, 40.74 mmol, 1.1 eq, 60% purity)의 용액을 0℃에서 부가하였다. 0.5 h 동안 교반한 후, TIPSCl(7.8 g, 40.74 mmol, 1.1 eq)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조 및 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 6-플루오로-1-트리이소프로필실라닐-1H-인돌(10.3 g, 87%)을 노란색 오일로서 얻었다.

단계 2: 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드의 제조



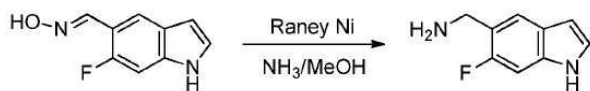
THF(30 mL) 중 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌(2 g, 6.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 s-BuLi(6.3 mL, 1.3 M, 1.2 eq)을 -78℃에서 서서히 부가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1 h 동안 교반하였다. DMF(1.5 g, 20.7 mmol, 3.0 eq)를 점적하였다. 혼합물을 -78℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 배합하고 염수로 세척하였으며, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 100/1) 상에서 정제하여 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드(950 mg, 57%)를 노란색 오일로서 얻었다.

단계 3: 6-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심의 제조



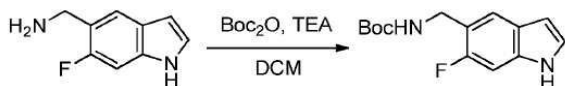
NH₃/MeOH(15% w/w, 10 mL) 중 6-플루오로-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-카르발데하이드(780 mg, 2.45 mmol, 1.0 eq) 및 NH₂OH·HCl(340 mg, 4.89 mmol, 2.0 eq)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 50/1) 상에서 정제하여 6-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심(460 mg, 미정제)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 4: (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민의 제조



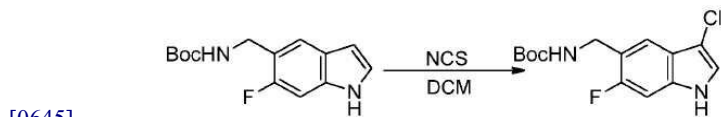
NH₃/MeOH(15% w/w, 10 mL) 중 6-플루오로-1H-인돌-5-카르발데하이드 옥심(460 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq) 및 Raney Ni(100 mg)의 혼합물을 rt에서 H₂ 분위기(1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과 및 농축하고 (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민(420 mg, 95%)을 회색 고체로서 얻었고 후속 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

단계 5: tert-부틸 (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트의 제조



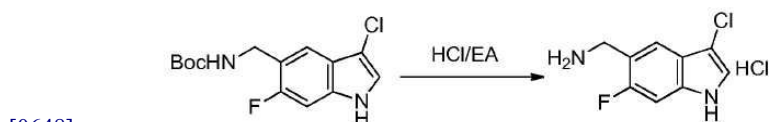
[0643] DCM(25 mL) 중 (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민(420 mg, 2.56 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TEA(0.43 mL, 3.07 mmol, 1.2 eq) 및 Boc₂O(670 mg, 3.07 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸(6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(608 mg, 90%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0644] 단계 6: tert-부틸 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트의 제조



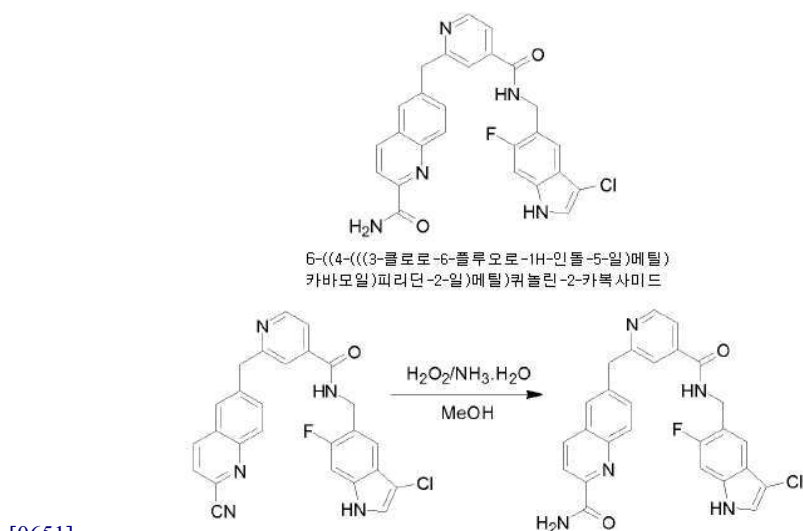
DCM(20 mL) 중 tert-부틸 (6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(600 mg, 2.27 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NCS(317 mg, 2.39 mmol, 1.05 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 최종 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(547 mg, 81%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0647] 단계 7: (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조



EtOAc(5 mL) 중 tert-부틸 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸카바메이트(547 mg, 1.84 mmol, 1.0 eq)의 용액에 EtOAc(10 N, 10 mL) 중 HCl의 용액을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하여 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드를 노란색 고체로서 얻었다.

[0650] 실시예 1: 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드의 제조

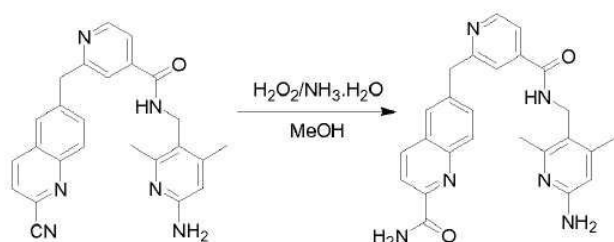


MeOH(1.5 mL)/H₂O(0.6 mL) 중 N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2- (2-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 3에 기술된 대로 합성, 70 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)의 용액에 암모늄 하이드록사이드(2.1 mL) 및 과산화수소(0.1 mL)를 추가하였다. 혼합물을 30℃에서 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일) 메틸) 카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드(18 mg, 25%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 488.1, 실측치 487.8.

[0653] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.41 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.26 (s, 1

H), 8.13 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.78 (d, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 4.40 (s, 2 H).

[0654] 실시예 2: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드의 제조

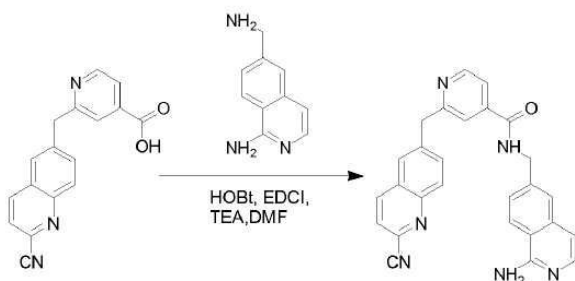
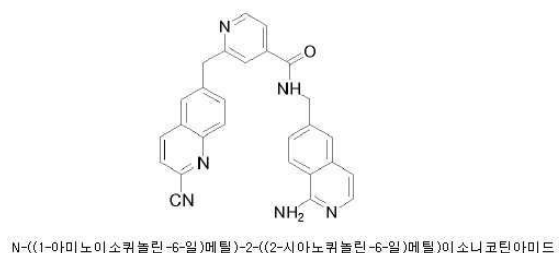


[0655]

[0656] 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드(18 mg, 19%)를 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸) 카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드(실시예 1)에 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 측정치 441.2, 실측치 440.9.

[0657] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.66-8.61 (m, 2 H), 8.49 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 4.38 (s, 1 H), 4.35 (d, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[0658] 실시예 3: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



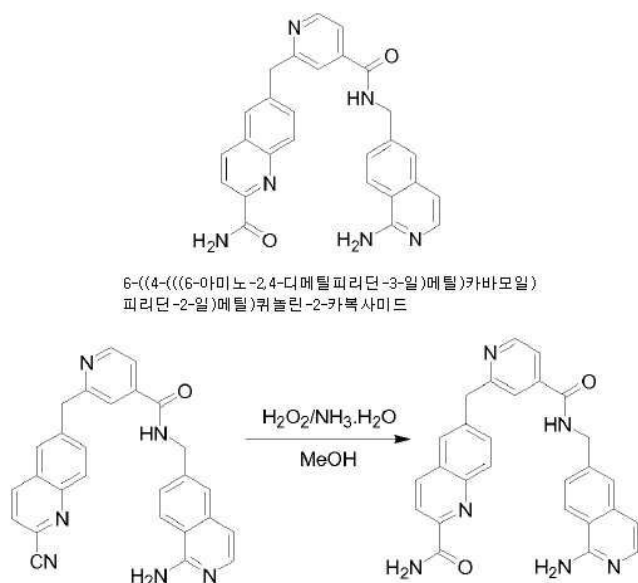
[0659]

[0660] DMF(10 mL) 중 2-(2-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(250 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq)의 용액에 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민(148.7 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq)을 부가한 후 EDCI(280.7 mg, 1.46 mmol, 1.7 eq), HOBT(174.2 mg, 1.29 mmol, 1.5 eq) 및 TEA(0.47 mL, 3.4 mmol, 4.0 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 45°C로 가열하였다. 물을 부가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4

상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(95 mg, 25%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 445.2, 실측치 445.2.

[0661] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.41 (t, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.01 (t, 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.76 (s, 2 H), 4.62 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

[0662] 실시예 4: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드의 제조

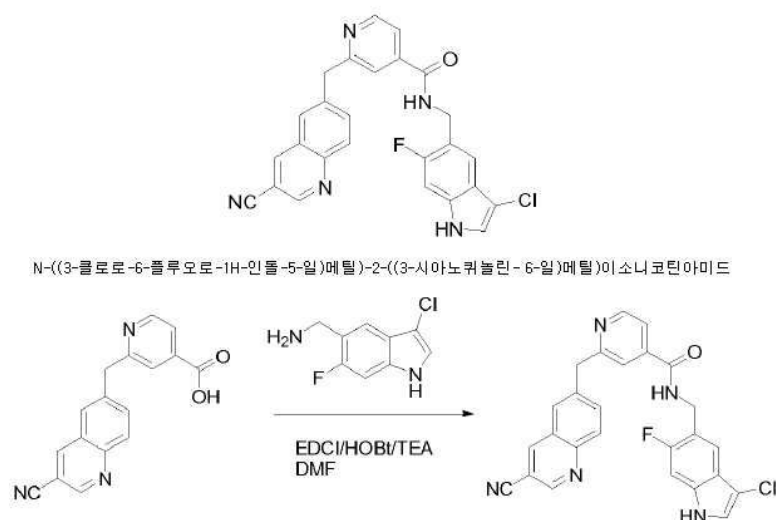


[0663]

[0664] 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드(17mg, 23%)는 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드(실시예 1)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 463.2, 실측치 462.8.

[0665] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.43 (t, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.16 (t, 2 H), 8.07 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.84-7.76 (m, 4 H), 7.71 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 4.63 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[0666] 실시예 5: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

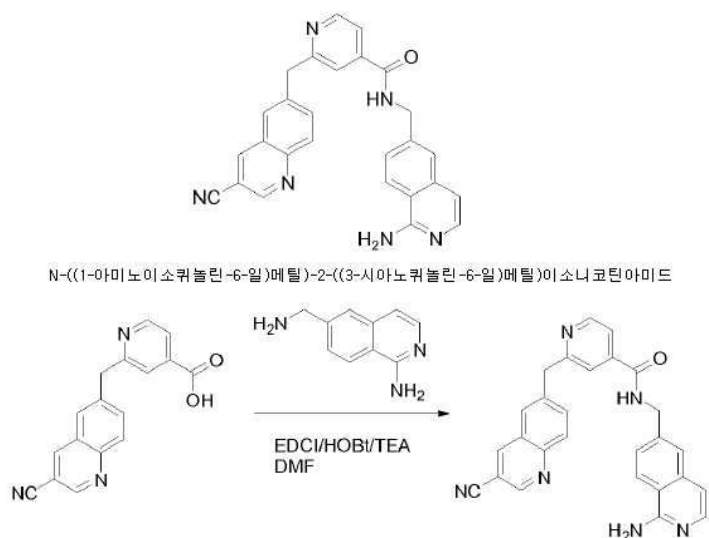


[0667]

[0668] DMF(8 mL) 중 2-((3-이소시아노-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산(100 mg, 0.346 mmol, 1.0 eq) 및 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)-메틸아민(81 mg, 0.346 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HOBt(70 mg, 0.519 mmol, 1.5 eq), EDCI(99.5 mg, 0.519 mmol, 1.5 eq) 및 Et₃N(140 mg, 1.384 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 15 h 동안 교반하고 물을 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(15 mg, 9%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 470.1, 실측치 470.1.

[0669] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.37 (s, 1 H), 9.23 (t, 1 H), 9.07 (d, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 4.54 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H).

[0670] 실시예 6: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



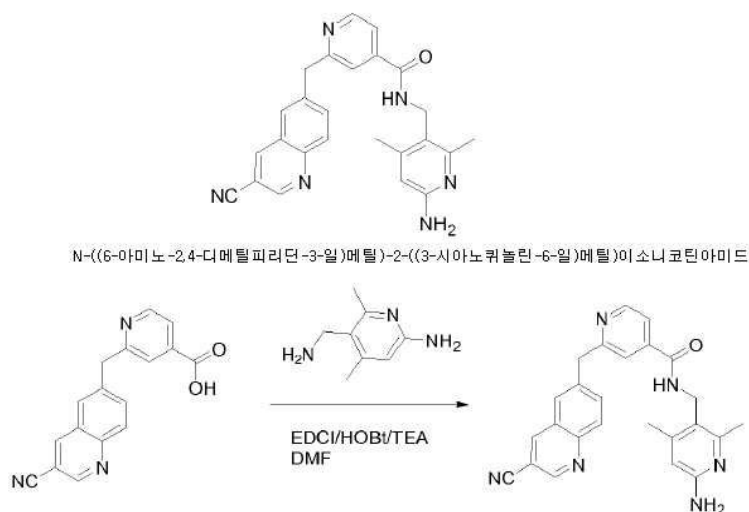
[0671]

[0672] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(58 mg, 23.7%)를 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 5)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 445.2, 실측치 444.9.

[0673] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.20-13.12 (m, 1 H), 9.51 (t, 1 H), 9.12 (d, 1 H), 9.06-8.99 (m, 2 H), 8.69 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.83 (s, 2 H), 7.73-7.71

(m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 4.68 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

[0674] 실시예 7: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0675]

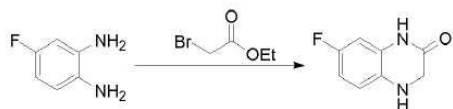
[0676] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 32.3%)를 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 5)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 423.2, 실측치 422.9. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.69-8.65 (m, 1 H), 8.61-8.59 (m, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.96-7.89 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.61-7.60 (m, 1 H), 6.16 (d, 1 H), 5.91-5.87 (m, 2 H), 4.38-4.33 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H).

[0677] 실시예 8: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0678]

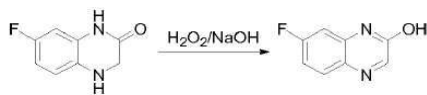
[0679] 단계 1: 7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-퀴놀살린-2온의 제조



[0680]

[0681] DMF(150 mL) 중 4-플루오로-벤젠-1,2-디아민(20 g, 0.159 mol, 1 eq)의 용액에 Et_3N (44 mL, 0.318 mol, 2 eq)을 부가한 후, 에틸 2-브로모아세테이트(29 g, 0.175 mol, 1.1 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반한 후, 80°C에서 3 h 동안 교반하였다. DMF를 증류에 의해 증발시켰다. 반응 혼합물을 H_2O 및 $EtOAc$ 로 분할하였다. 유기층을 sat. $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 원하는 생성물을 CH_2Cl_2 및 헥산의 혼합물(1 대 1 비율)에서 침전시켰다. 여과시키고 여과물을 건조 농축하여 7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-퀴놀살린-2-온(22 g, 83%)을 얻었다.

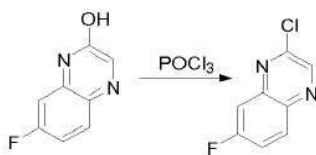
[0682] 단계 2: 7-플루오로-퀴녹살린-2-올의 제조



[0683]

[0684] 7-플루오로-3,4-디하이드로-1H-퀴녹살린-2-온(4.0 g, 24 mmol, 1.0 eq), 나트륨 하이드록사이드(1.93 g, 48 mmol, 2.0 eq) 및 3% 과산화수소 용액(50 mL)의 혼합물을 2 h 동안 환류시킨 후, 아세트산을 서서히 추가하여 산성화시켰다. 최종 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 침전된 고체를 여과 회수하고 얼음수로 세척하고, 진공 건조하였다. 최종 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50:1, v/v)에 의해 정제하여 7-플루오로-퀴녹살린-2-올(2.60 g, 69%)을 얻었다.

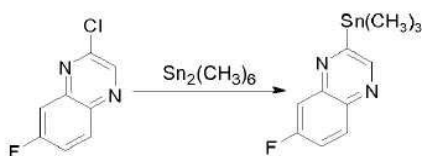
[0685] 단계 3: 2-클로로-7-플루오로-퀴녹살린의 제조



[0686]

[0687] 순수한 포스포러스 옥시클로라이드(10 mL) 중 7-플루오로-퀴녹살린-2-올(2 g, 12 mmol, 1 eq)의 현탁물에 DMF(2 액적)를 추가하였다. 혼합물을 100℃로 3 h 동안 가열하였다. 다음으로, 실온으로 냉각하였다. 포스포러스 옥시클로라이드를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 교반하면서 얼음물에 점적하였다. 혼합물을 3 회 EtOAc로 추출하고, 배합된 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기층을 농축하여 2-클로로-7-플루오로-퀴녹살린(1.7 g, 77%)을 얻었다.

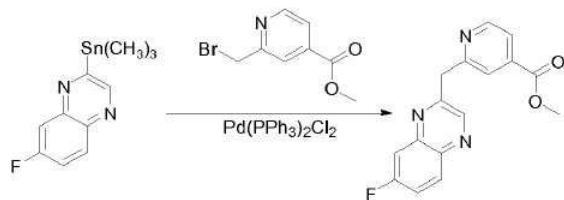
[0688] 단계 4: 7-플루오로-2-(트리메틸스타닐)퀴녹살린의 제조



[0689]

[0690] 톨루엔(50 mL) 중 2-클로로-7-플루오로-퀴녹살린(2.0 g, 11 mmol, 1 eq)의 용액에 헥사메틸디틴(7.2 g, 22 mmol, 2 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(635 mg, 0.55 mmol, 0.05 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 h 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고, 최종 잔류물을 후속 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

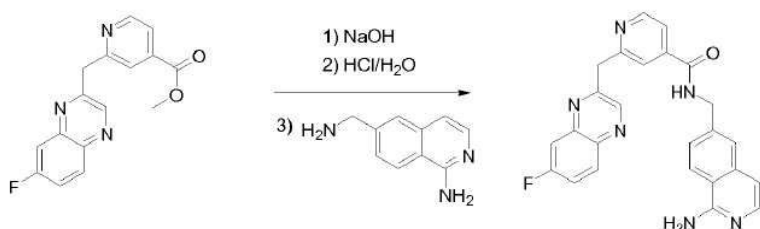
[0691] 단계 5: 메틸 2-((7-플루오로퀴녹살린-2-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0692]

[0693] 디옥산(60 mL) 중 7-플루오로-2-트리메틸스타닐-퀴녹살린(3.43 g, 11 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(브로모메틸)이소니코티네이트(2.5 g, 11 mmol, 1.0 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(386 mg, 0.55 mmol, 0.05eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축하였으며 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((7-플루오로퀴녹살린-2-일)메틸)이소니코티네이트(300 mg, 2 단계에 대해 9%)를 회백색 고체로서 얻었다.

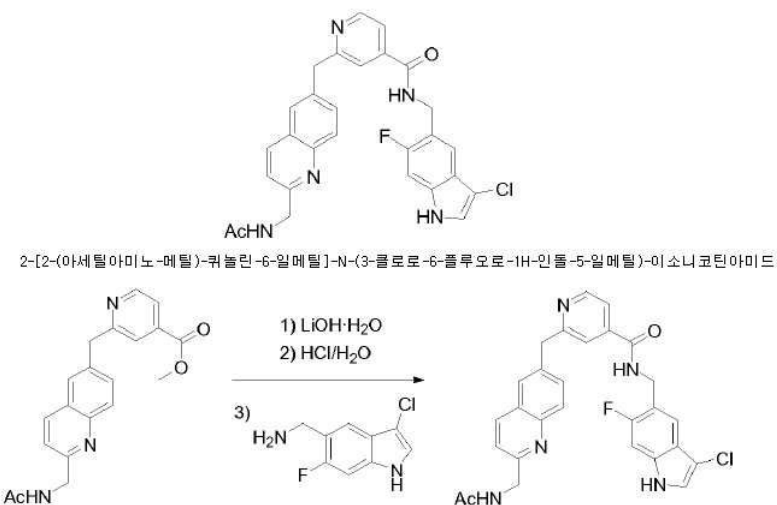
[0694] 단계 6: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일) 메틸)-2-((7-플루오로퀴녹살린-2-일) 메틸) 이소니코틴아미드의 정제



[0695]

[0696] THF(10 mL)/H₂O(2 mL) 중 메틸 2-((7-플루오로퀴녹살린-2-일)메틸)이소니코티네이트(70 mg, 0.235 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(11.3 mg, 0.282 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 45℃에서 2 h 동안 교반하고 pH 5~6로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화하였다. 혼합물을 진공 농축하고, 최종 잔류물을 후속 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. DMF(8 mL) 중 이 미정제 생성물 및 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민(55.2 mg, 0.235 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HOBt(47.6 mg, 0.352 mmol, 1.5 eq), EDCI(67.5 mg, 0.352 mmol, 1.5 eq) 및 Et₃N(95.1 mg, 0.940 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 45℃에서 15 h 동안 교반한 후, 농축하였다. 최종 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일) 메틸)-2-((7-플루오로퀴녹살린-2-일) 메틸) 이소니코틴아미드(15 mg, 14.6%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 439.2, 실측치 438.8. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.79 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.95-7.89 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.58-7.47 (m, 5 H), 7.36 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H)

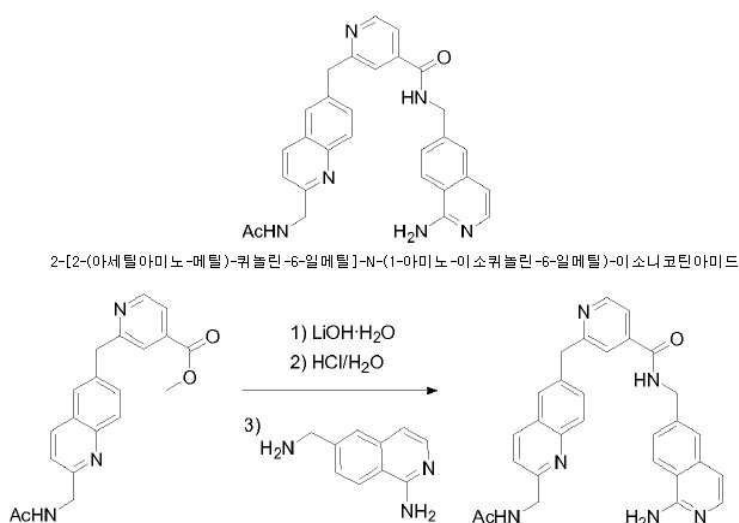
[0697] 실시예 9: 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[0698]

[0699] THF(10 mL)/H₂O(2 mL) 중 메틸 2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(100 mg, 0.287 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(14.4 mg, 0.344 mmol, 1.2 eq)을 추가하였다. 혼합물을 45℃에서 2 h 동안 교반하였고, pH 5~6로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화하였다. 혼합물을 진공 농축하였고, 잔류물을 후속 정제없이 직접 사용하였다. DMF(8 mL) 중 이 미정제 생성물 및 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)-메틸아민(67.3 mg, 0.287 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HOBt(58 mg, 0.430 mmol, 1.5 eq), EDCI(82.4 mg, 0.430 mmol, 1.5 eq) 및 Et₃N(116 mg, 1.146 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 45℃에서 15 h 동안 교반한 후 농축하였다. 최종 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴아미드(15 mg, 10.2%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 516.2, 실측치 515.8. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.43 (s, 1 H), 9.30 (t, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.69-8.64 (m, 2 H), 8.48 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.84-7.78 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.56-7.51 (m, 3 H), 7.45 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.60-4.56 (m, 4 H), 4.41 (s, 2 H), 1.94 (s, 3 H).

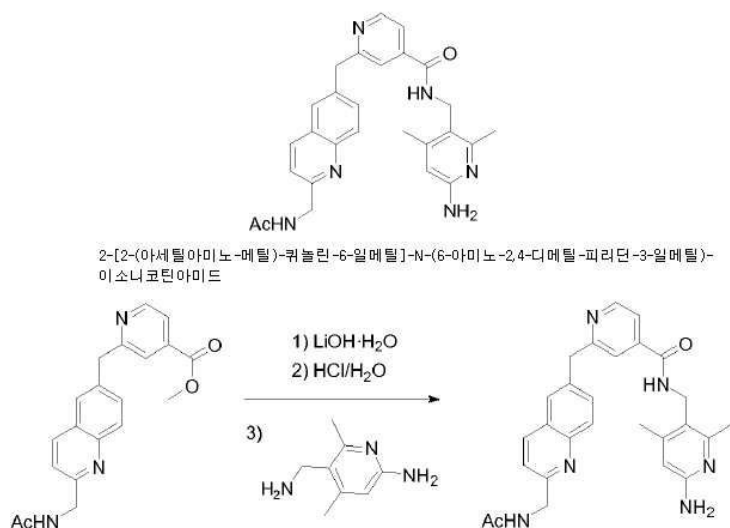
[0700] 실시예 10: 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[0701]

[0702] 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(15 mg, 10.7%)를 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 9)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 491.2, 실측치 490.9. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.97 (d, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.24-8.20 (m, 2 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.94-7.87 (m, 3 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 2.13 (s, 3 H).

[0703] 실시예 11: 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[0704]

[0705] 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-이소니코틴아미드(10 mg, 7.46%)를 2-[2-(아세틸아미노-메틸)-퀴놀린-6-일메틸]-N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 9)에 기술된 대로 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 469.2, 실측치 469.2.

[0706] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.48 (m, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H).

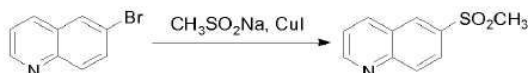
[0707] 실시예 12: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미

드의 제조



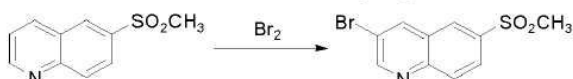
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)아소니코틴아미드

단계 1: 6-메탄설포닐-퀴놀린의 제조



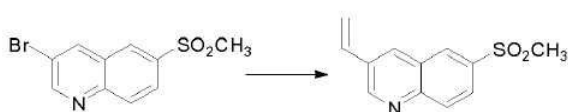
200 mL의 DMSO 중 6-브로모-퀴놀린(20.7 g, 0.1 mol, 1 eq), 나트륨 메탄설포네이트(12.2 g, 0.12 mol, 1.2 eq), 구리 요오다이드(1.9 g, 0.01 mol, 0.1 eq), L-프롤린 나트륨 염(2.74 g, 0.02 mol, 0.2 eq)의 혼합물을 110℃로 질소 하에서 15 h 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공 농축하였다. 최종 잔류물을 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v)에 의해 정제하여 6-메탄설포닐-퀴놀린(13.5 g, 65%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 2: 3-브로모-6-메탄설포닐-퀴놀린의 제조



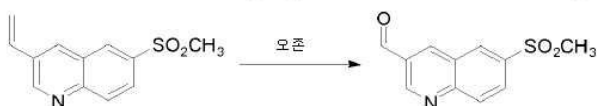
CCl₄(250 mL) 중 6-메탄설포닐-퀴놀린(6.0 g, 29.0 mmol, 1 eq) 및 피리딘(4.7 mL, 58.0 mmol, 2 eq)의 혼합물에 Br₂(0.9 mL, 34.8 mmol, 1.2 eq)를 점적하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하기 전에 환류 온도로 2 h 동안 가열하였다. 플라스크 내 액체를 디캔팅하고 포화된 수성 NaHCO₃ 및 물로 세척하였다. 플라스크 바닥의 어두운 색 고체를 수성 NaHCO₃ 및 디클로로메탄으로 분할하였다. 배합된 유기층을 물로 다시 세척하고 진공 건조 증발하기 전에 건조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/10, v/v)에 의해 정제하여 3-브로모-6-메탄설포닐-퀴놀린(6.2 g, 75%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 3: 6-메탄설포닐-3-비닐-퀴놀린의 제조



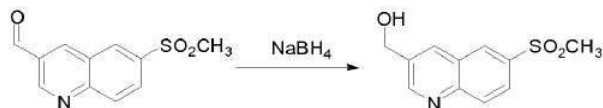
디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 3-브로모-6-메탄설포닐-퀴놀린(2.9 g, 10.2 mmol, 1 eq) 및 비닐보론산 피나콜 환형 에스테르(2.1 g, 12.2 mmol, 1.2 eq)의 용액에 Na₂CO₃(3.24 g, 30.6 mmol, 3 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(833 mg, 1.02 mmol, 0.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 95℃에서 3 h 동안 교반하였다. rt로 냉각한 후, 용매를 진공 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/10, v/v) 상에서 정제하여 6-메탄설포닐-3-비닐-퀴놀린을 노란색 고체(2.1 g, 88%)로서 얻었다.

단계 4: 6-메탄설포닐-퀴놀린-3-카르발데하이드의 제조



[0720] 3구 원형 바닥 플라스크를 6-메탄설폰닐-3-비닐-퀴놀린(2.1 g, 9.0 mmol, 1 eq) 및 디클로로메탄(40 mL)으로 충전시키고 -78℃로 냉각하였다. 푸른색이 지속될 때까지(30분) 반응 혼합물을 오존을 비등시켰다. 반응 혼합물을 푸른색이 없어질 때까지 산소를 스파징하고 메틸 설파이드(6 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반한 후, 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE = 1/8, v/v)에 의해 정제하여 6-메탄설폰닐-퀴놀린-3-카르발데하이드(1.0 g, 47%)를 백색 고체로서 얻었다.

[0721] 단계 5: (6-메탄설폰닐-퀴놀린-3-일)-메탄올의 제조



[0722]

[0723] 건조 MeOH(20 mL) 중 6-메탄설폰닐-퀴놀린-3-카르발데하이드(1.0 g, 4.25 mmol, 1 eq)의 용액에 NaBH₄(162 mg, 4.25 mmol, 1 eq)를 0℃에서 부가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분간 교반하였다. 반응물을 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 (6-메탄설폰닐-퀴놀린-3-일)-메탄올을 노란색 고체(290 mg, 29%)로서 얻었다.

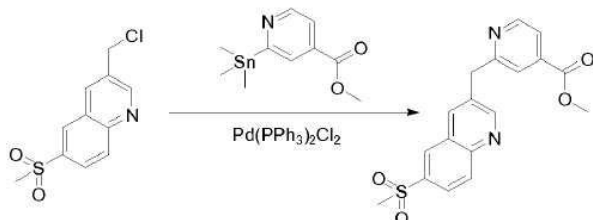
[0724] 단계 6: 3-클로로메틸-6-메탄설폰닐-퀴놀린의 제조



[0725]

[0726] (6-메탄설폰닐-퀴놀린-3-일)-메탄올(290 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq)에 SOCl₂(5 mL)를 부가하고 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 휘발물을 이어 40℃에서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃로 세척하고, 건조 및 농축하여 3-클로로메틸-6-메탄설폰닐-퀴놀린(310 mg, 99%)을 노란색 고체로서 얻었다.

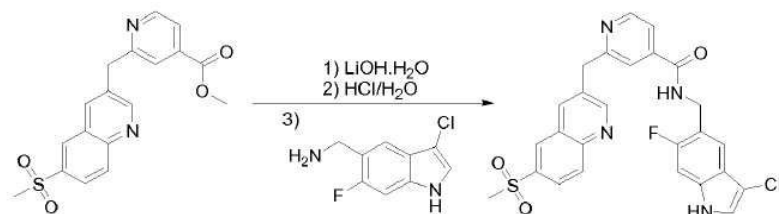
[0727] 단계 7: 메틸 2-((6-(메틸설폰닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0728]

[0729] 디옥산(20 mL) 중 3-클로로메틸-6-메탄설폰닐-퀴놀린(310 mg, 2.61 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(864 mg, 2.87 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(183 mg, 0.26 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에 교반하고, 농축하였으며, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((6-(메틸설폰닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코티네이트(290 mg, 67%)를 노란색 고체로서 얻었다.

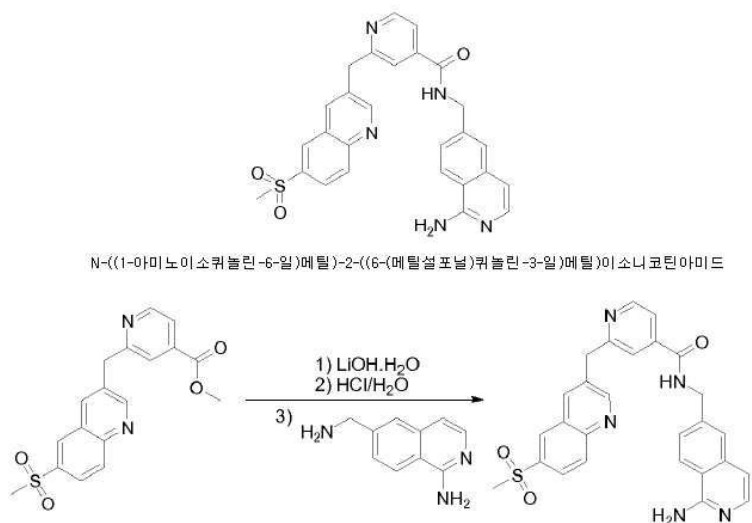
[0730] 단계 8: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설폰닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0731]

[0732] THF(3 mL)/H₂O(2 mL) 중 메틸 2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코티네이트(85 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(15 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq)를 부가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 h 동안 교반하고 pH 5로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켰다. 혼합물을 진공 농축하고 잔류물을 직접 후속 정제없이 사용하였다. DMF(5 mL) 중 상기 미정제 생성물 및 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드(68 mg, 0.29 mmol, 1.2 eq)의 용액에 HATU(137 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq) 및 Et₃N(97 mg, 0.96 mmol, 4 eq)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(53 mg, 2 단계에 대해 43%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 523.1, 실측치 522.8. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.90 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.37(s, 3 H).

[0733] 실시예 13: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

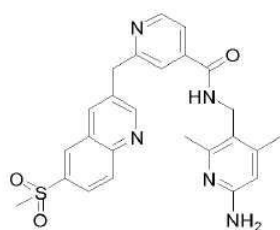


[0734]

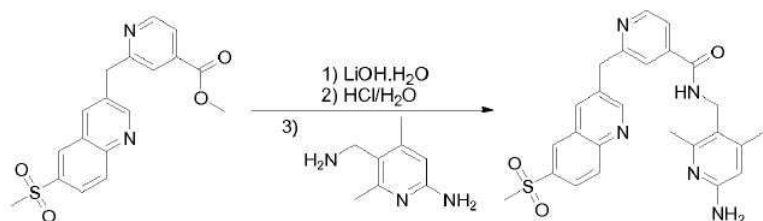
[0735] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(56 mg, 2 단계에 대해 46%)는 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 12)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 498.2, 실측치 497.9.

[0736] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.85 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.07(s, 3 H).

[0737] 실시예 14: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드



[0738]

[0739] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 2 단계에 대해 32%)를 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 12)에 대해 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 476.2, 실측치 476.0.

[0740] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.91 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

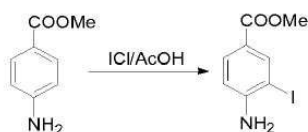
[0741] 실시예 15: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0742]

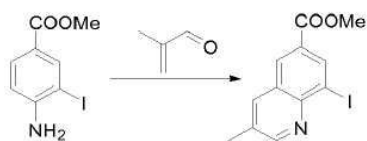
[0743] 단계 1: 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트의 제조



[0744]

[0745] AcOH(500 mL) 중 메틸 4-아미노벤조에이트(20 g, 0.132 mol, 1 eq)의 용액에 AcOH(500 mL) 중 ICl(23.6 g, 0.146 mol, 1.1 eq)의 용액을 0°C에서 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. AcOH를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 sat. NaHCO₃로 세척하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/15, v/v) 상에서 정제하여 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트(27.4 g, 75%)를 회백색 고체로서 얻었다.

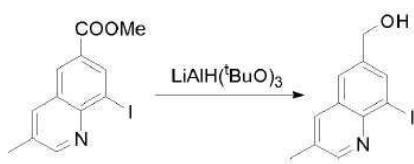
[0746] 단계 2: 메틸 8-요오도-3-메틸퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[0747]

[0748] 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트(26 g, 93.5 mmol), 2-메틸-프로페날(24.5 g, 0.28 mol, 3 eq) 및 6 N HCl(95 mL)의 혼합물을 환류 온도로 24 h 동안 가열하였다. 다음으로, 혼합물을 냉각시키고 pH ~5-6으로 NaHCO₃(aq)을 사용해 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과한 후 농축하였으며 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE = 1/20, v/v)에 의해 정제하여 메틸 8-요오도-3-메틸퀴놀린-6-카복실레이트(10.2 g, 33%)를 노란색 고체로서 얻었다.

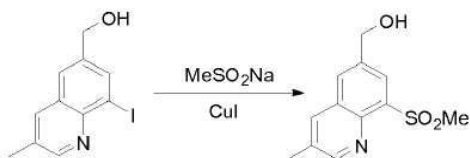
[0749] 단계 3: (8-요오도-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0750]

[0751] 메틸 8-요오도-3-메틸퀴놀린-6-카복실레이트(7.5 g, 22.9 mmol, 1 eq)의 용액에 LiAlH(t-BuO)₃(14.6 g, 57.3 mmol, 2.5 eq)를 추가하였다. 최종 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 추가하여 쉼팅하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 2/1, v/v)에 의해 정제하여 (8-요오도-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올 (6.5 g, 95%)을 노란색 고체로서 얻었다.

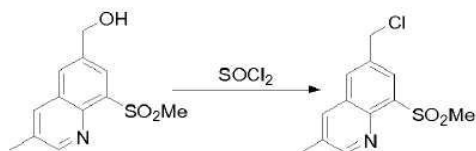
[0752] 단계 4: (8-메탄설폰닐-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[0753]

[0754] 100 mL의 DMSO 중 (8-요오도-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올(6.5 g, 21.7 mmol, 1 eq), 나트륨 메탄설폰네이트(2.66 g, 26.1 mmol, 1.2 eq), 구리 요오다이드(412 mg, 2.17 mol, 0.1 eq), L-프롤린 나트륨 염(594 mg, 4.34 mol, 0.2 eq)의 혼합물을 110 ℃로 질소 하에서 15 h 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v)에 의해 정제하여 (8-메탄설폰닐-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올(3.3 g, 60%)을 노란색 고체로서 얻었다.

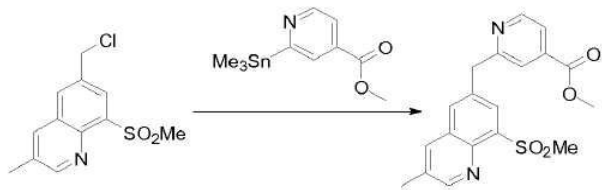
[0755] 단계 5: 6-클로로메틸-8-메탄설폰닐-3-메틸-퀴놀린의 제조



[0756]

[0757] (8-메탄설폰닐-3-메틸-퀴놀린-6-일)-메탄올(3.3 g, 13.1 mmol, 1.0 eq)에 SOCl₂(50 mL)을 추가하고 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃로 세척하고, 건조시키고 농축하여 6-클로로메틸-8-메탄설폰닐-3-메틸-퀴놀린(3.4 g, 96%)을 노란색 고체로서 얻었다.

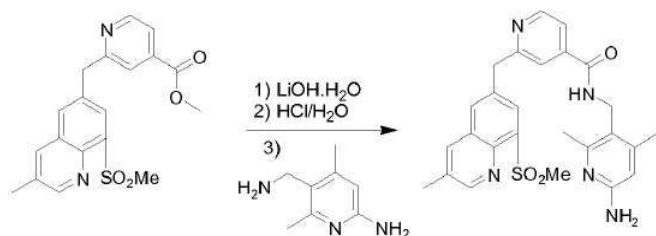
[0758] 단계 6: 메틸 2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0759]

[0760] 디옥산(60 mL) 중 6-클로로메틸-8-메탄설포닐-3-메틸-퀴놀린(3.0 g, 11.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(3.70 g, 12.3 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(779 mg, 1.11 mmol, 0.1 eq)을 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에 교반하고, 농축시켰으며 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(2.26 g, 55%)를 노란색 고체로서 얻었다.

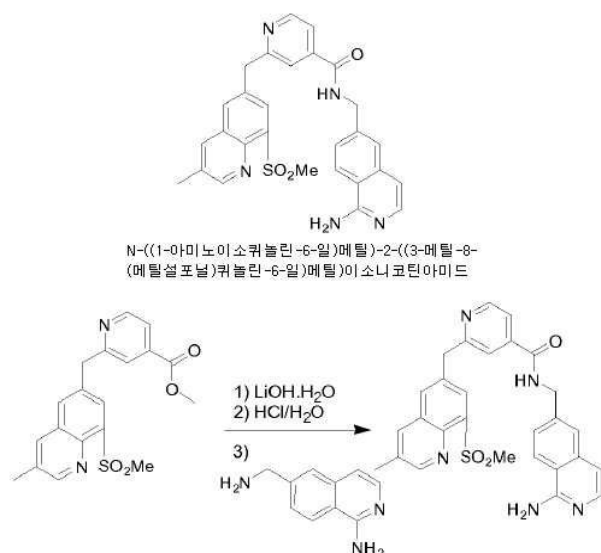
[0761] 단계 7: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0762]

[0763] THF(3 mL)/H₂O(2 mL) 중 메틸 2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(120 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(26.88 mg, 0.64 mmol, 2.0 eq)를 부가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 h 동안 교반하였고 pH 5로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고 잔류물을 후속 정제없이 직접 사용하였다. DMF(5 mL) 중 상기 미정제 생성물 및 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(96.64 mg, 0.64 mmol, 2.0 eq)의 용액에 HOBt(64.8 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq), EDCI(104.45 mg, 0.54 mmol, 1.7 eq) 및 Et₃N(0.17 mL, 1.28 mmol, 4 eq)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 2 단계에 대해 18%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 490.2, 실측치 490.0. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.93 (s, 1 H), 8.67(d, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[0764] 실시예 16: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0765]

[0766]

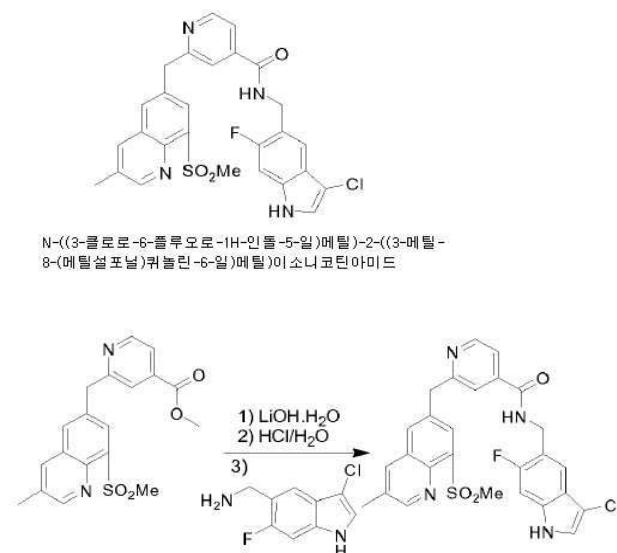
N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(60 mg, 2 단계에 대해 35%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 512.2, 실측치 512.0.

[0767]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.85 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.05 (d, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.69 (d, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 6.91(d, 1 H) , 4.69 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.52(s, 3 H).

[0768]

실시예 17: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0769]

[0770]

[0771]

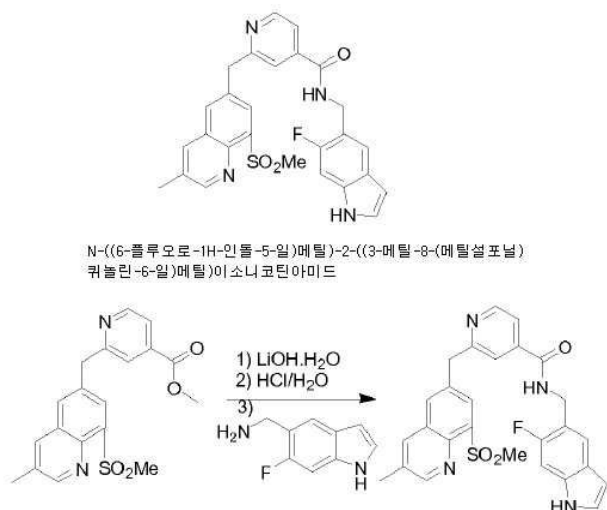
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 2 단계에 대해 17%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 537.1, 실측치 537.1.

[0772]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.40 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.28 (d, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H) , 7.24 (d, 1 H), 4.60

(d, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H).

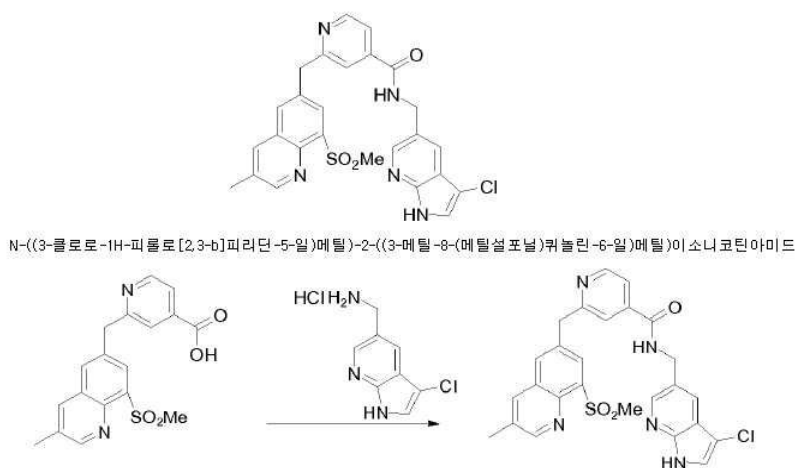
[0773] 실시예 18: N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0774]

[0775] N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(40 mg, 2 단계에 대해 28%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 회색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 503.2, 실측치 503.0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.12 (s, 1 H), 9.24 (t, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.28 (d, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[0776] 실시예 19: N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0777]

[0778] N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(55 mg, 38%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 520.1, 실측치 519.8.

[0779] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.35 (t, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.26-8.32 (m, 3 H), 8.16 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.65-7.68 (m, 2 H), 4.59 (d, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H),

2.51 (s, 3 H).

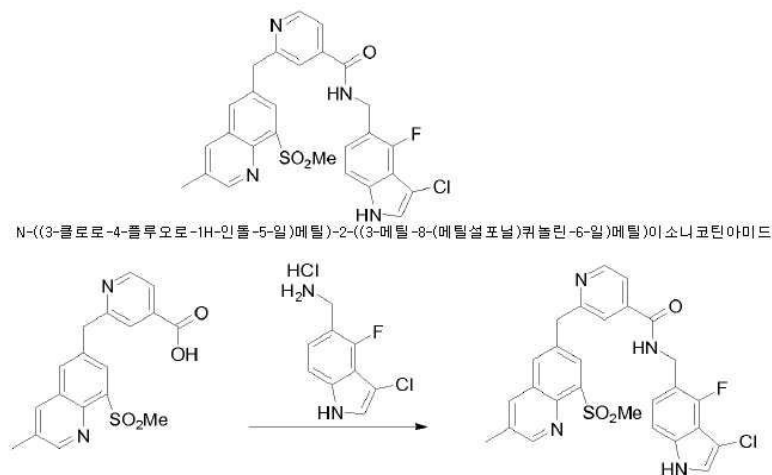
[0780] 실시예 20: N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0781]

[0782] N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 21%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 520.1, 실측치 519.8. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.41 (t, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.27 (d, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[0783] 실시예 21: N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



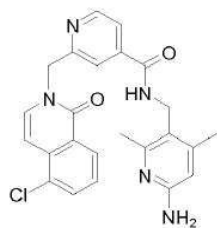
[0784]

[0785] N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(40 mg, 27%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 537.1, 실측치 536.7.

[0786] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.60 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.27 (d, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.12-7.21 (m, 2 H), 4.58 (d, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

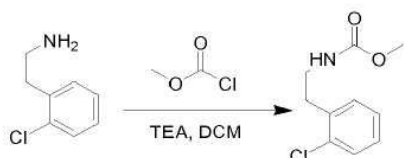
[0787] 실시예 22: N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(5-클로로-1-옥소-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-이소니코틴

아미드의 제조



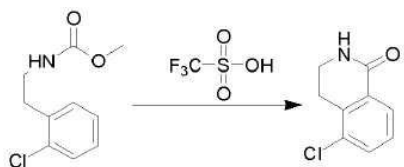
N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(5-클로로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-이소니코틴아미드

단계 1: 메틸 2-클로로벤에틸카바메이트의 제조



DCM(150 mL) 중 2-(2-클로로-페닐)-에틸아민(10 g, 64 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TEA(12.9 g, 128 mmol, 2.0 eq)를 추가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반하고, 메틸 클로로포르메이트(9.07 g, 96 mmol, 1.5 eq)를 질소 분위기 하에서 추가하였다. 혼합물을 rt로 승온시키고 1 h 동안 교반하고, 농축하였으며 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 5/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로벤에틸카바메이트(9.0 g, 66%)를 무색 오일로서 얻었다.

단계 2: 5-클로로-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1온의 제조



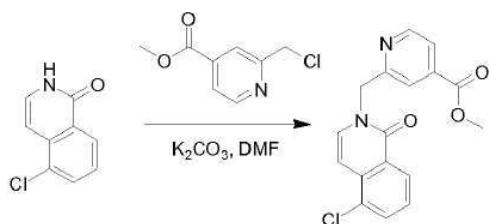
트리플루오로메탄설폰산(170 mL, 2.2 mol, 50 eq)을 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(5-클로로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-이소니코틴아미드(9.0 g, 44.2 mmol, 1.0 eq)에 0℃에서 추가하였다. 혼합물을 70℃에서 24 h 동안 질소 하에서 교반하였다. 다음으로 혼합물을 얼음물에 부어서 5-클로로-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(5.1 g, 67%)을 노란색 오일로서 얻었다.

단계 3: 5-클로로-2H-이소퀴놀린-1온의 제조



디옥산(150 mL) 중 5-클로로-3,4-디하이드로-2H-이소퀴놀린-1-온(5.1 g, 28 mmol, 1.0 eq)의 용액에 DDQ(22 g, 70 mmol, 3.4 eq)를 추가하였다. 혼합물을 100℃에서 72 h 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 EtOAc를 추가하였다. 다음으로, 10% NaOH로 세척하고, 유기층을 농축하였으며, 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 3/1, v/v)에 의해 정제하여 5-클로로-2H-이소퀴놀린-1-온(1.3 g, 25%)을 오렌지색 오일로서 얻었다.

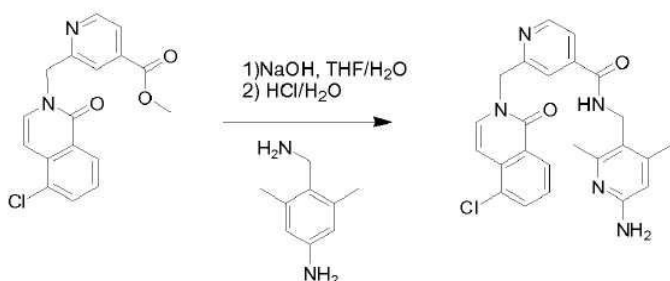
[0798] 단계 4: 메틸 2-((5-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[0799]

[0800] DMF(10 mL) 중 5-클로로-2H-이소퀴놀린-1-온(470 mg, 2.6 mmol, 1.0 eq)의 용액에 K₂CO₃(723 mg, 5.2 mmol, 2.0 eq) 및 메틸 2-(클로로메틸)이소니코티네이트(722 mg, 3.9 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 혼합물을 30℃에서 4 h 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 3/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((5-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코티네이트(710 mg, 83%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0801] 단계 5: N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-((5-클로로-1-옥소-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



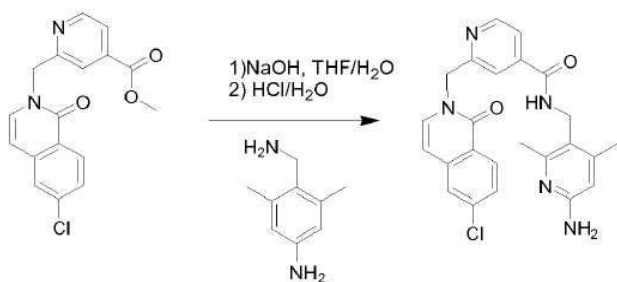
[0802]

[0803] THF(5 mL)/H₂O(5 mL) 중 메틸 2-((5-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코티네이트(210 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(43 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq)를 추가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 h 동안 교반하고 pH 5로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 직접 후속 정제없이 사용하였다. DMF(8 mL) 중 상기 미정제 생성물 및 4-아미노메틸-3,5-디메틸-페닐아민(122 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq)의 용액에 HATU(230 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq) 및 Et₃N(0.3 mL, 1.62 mmol, 3 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 농축하였으며 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-((5-클로로-1-옥소-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-이소니코틴아미드(31 mg, 2 단계에 대해 13%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 측정치 448.2, 실측치 448.0. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.71 (m, 1 H), 8.56-8.57 (d, 1 H), 8.16-8.18 (d, 1 H), 7.88-7.90 (d, 1 H), 7.74-7.76 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64-7.65 (d, 1 H), 7.48-7.52 (t, 1 H), 6.81-6.83 (d, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.80 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 4.33-4.34 (d, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[0804] 실시예 23: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0805]



[0806]

[0807]

N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 33%)를 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(5-클로로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 22)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 448.2, 실측치 447.8.

[0808]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.71 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.68-7.65 (m, 3 H), 7.54 (dd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.74 (br, 2 H), 4.35 (d, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[0809]

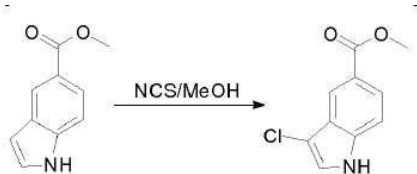
실시예 24: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0810]

[0811]

단계 1: 메틸 3-클로로-1H-인돌-5-카복실레이트의 제조



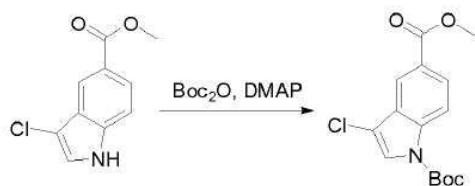
[0812]

[0813]

MeOH 중 메틸 1H-인돌-5-카복실레이트(10.0 g, 57.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NCS(8.4 g, 62.8 mmol, 1.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. MeOH를 증발에 의해 제거하고 잔류물을 EtOAc에 재용해시켰다. 혼합물을 염수로 2회 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축하여 메틸 3-클로로-1H-인돌-5-카복실레이트(quant.)를 노란색 고체로서 얻었다.

[0814]

단계 2: 1-tert-부틸 5-메틸 3-클로로-1H-인돌-1,5-디카복실레이트의 제조



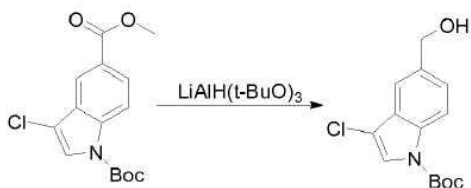
[0815]

[0816]

MeOH 중 메틸 3-클로로-1H-인돌-5-카복실레이트(11.9 g, 57.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Boc₂O(18.7 g, 86.7

mmol, 1.5 eq) 및 DMAP(348 mg, 2.86 mmol, 0.05 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/10, v/v) 상에서 정제하여 1-tert-부틸 5-메틸 3-클로로-1H-인돌-1,5-디카복실레이트(13.4 g, 76%)를 회백색 고체로서 얻었다.

[0817] 단계 3: tert-부틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조



[0818]

[0819] THF(100 mL) 중 1-tert-부틸 5-메틸 3-클로로-1H-인돌-1,5-디카복실레이트(7.0 g, 22.6 mmol, 1 eq)의 용액에 LiAlH(t-BuO)₃ (14.4 g, 56.6 mmol, 2.5 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 60℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 2/1, v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(4.3 g, 68%)를 백색 고체로서 얻었다.

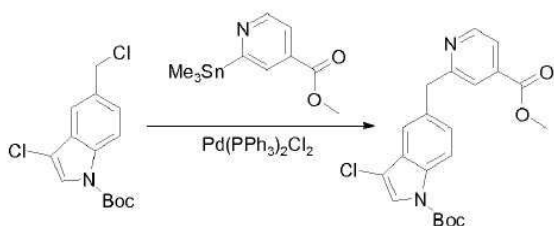
[0820] 단계 4: tert-부틸 3-클로로-5-(클로로메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조



[0821]

[0822] 건조 DCM(30 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(1.5 g, 5.34 mmol, 1 eq)의 용액에 Et₃N(1.5 mL, 10.68 mmol, 2 eq) 및 MsCl(0.62 mL, 8.01 mmol, 1.5 eq)을 부가하였다. 최종 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반한 후 물을 부가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 20/1, v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-클로로-5-(클로로메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(1.17 g, 73%)를 백색 고체로서 얻었다.

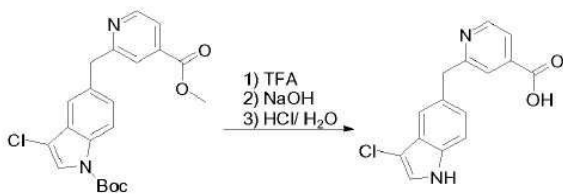
[0823] 단계 5: tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트의 제조



[0824]

[0825] 디옥산(20 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-5-(클로로메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(1.1 g, 3.68 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(1.22 g, 4.05 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(260 mg, 0.37 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축하였으며, 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 20/1, v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(690 mg, 47%)를 회백색 고체로서 얻었다.

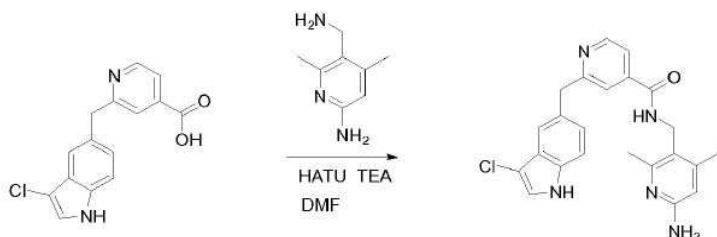
[0826] 단계 6: 2-(3-클로로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴산의 제조



[0827]

[0828] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 3-클로로-5-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(690 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq)의 용액에 TFA(5 mL)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 다음으로 혼합물을 농축하고 잔류물을 DCN에 재용해시키고 sat. NaHCO₃ aq.로 세척하였다. 유기층을 농축하였다. 잔류물을 THF/H₂O(5 mL, v/v=1:1)에 용해시켰다. 혼합물에 NaOH를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 0.5 h 동안 교반하였다. 다음으로, 혼합물을 pH 5로 1N HCl을 사용해 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조하고 농축하여 2-(3-클로로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴산(220 mg, 45%)을 노란색 고체로서 얻었다.

[0829] 단계 7: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-1H-인돌-5-일) 메틸)이소니코틴아미드의 제조

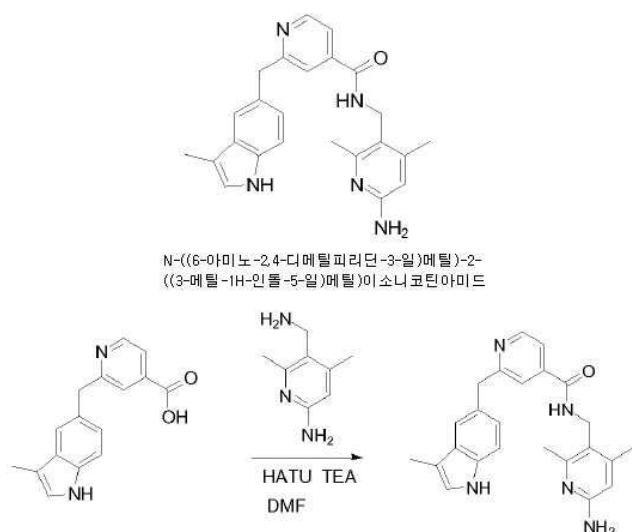


[0830]

[0831] DMF(5 mL) 중 2-(3-클로로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴산(100 mg, 0.35 mmol, 1 eq) 및 4-아미노메틸-3,5-디메틸-페닐아민(117 mg, 0.52 mmol, 1.5 eq)의 용액에 HATU(160 mg, 0.42 mmol, 1.2 eq) 및 Et₃N(140 mg, 1.40 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고, 농축하였으며 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-1H-인돌-5-일) 메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 24%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 측정치 420.2, 실측치 419.8.

[0832] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.54 (d, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.25 (d, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

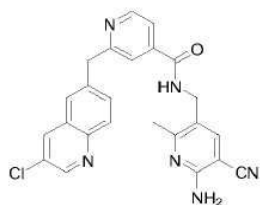
[0833] 실시예 25: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0834]

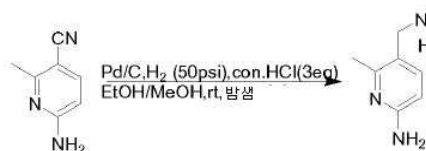
[0835] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드(25 mg, 16%)를 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 400.2, 실측치 399.9. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.53 (d, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.24 (d, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

[0836] 실시예 26: N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0837] N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

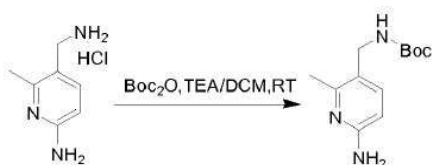
[0838] 단계 1: 5-아미노메틸-6-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드의 제조



[0839]

[0840] EtOH/MeOH(10 mL/10mL) 중 6-아미노-2-메틸-니코티노니트릴(2 g, 15.0 mmol, 1eq), Pd/C(10%, 500 mg), 및 con.HCl(3 mL)의 혼합물을 rt에서 H_2 (50 psi) 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 미정제 5-아미노메틸-6-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(3.5 g)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 138, 실측치 138.

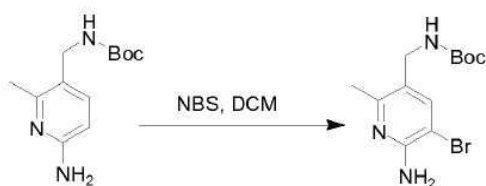
[0841] 단계 2: tert-부틸 (6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트의 제조



[0842]

[0843] DCM(50 mL) 중 5-아미노메틸-6-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(3.5 g, 미정제)의 혼합물에 TEA(4.5 g, 45.0 mmol, 3 eq)와 이어서 Boc₂O(4.9 g, 22.5 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(DCM/MeOH = 20/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 (6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(3 g)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 238, 실측치 238.

[0844] 단계 3: tert-부틸 (6-아미노-5-브로모-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트의 제조

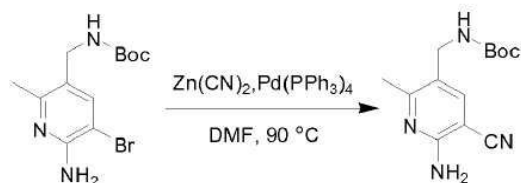


[0845]

[0846] DCM(30 mL) 중 tert-부틸 (6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(3 g, 13.7 mmol, 1 eq)의 용액에 NBS(2.5 g, 13.9 mmol, 1.1 eq)를 추가하였다. 최종 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의

해 실리카 겔(PE/EtOAc= EtOAc에 대해 10/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸(6-아미노-5-브로모-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(2 g, 50%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 316,318, 실측치 316,318.

단계 4: tert-부틸 (6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트의 제조



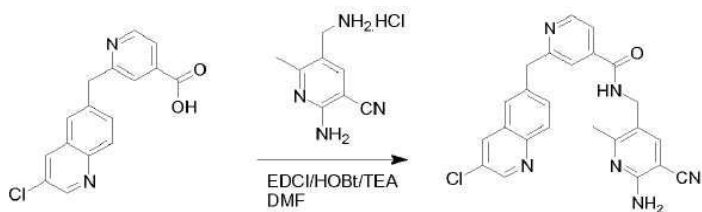
DMF(20 mL) 중 tert-부틸(6-아미노-5-브로모-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(500 mg, 1.58 mmol, 1 eq), Zn(CN)₂(185 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(182 mg, 0.16 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 95℃로 가열하고 3 h 동안 교반시켰다. 다음으로, rt로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= 2/1, v/v) 상에서 정제하여 tert-부틸 (6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(300 mg, 72%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 263, 실측치 263.

단계 5: 2-아미노-5-아미노메틸-6-메틸-니코티노니트릴 하이드로클로라이드의 제조



EtOAc(10 mL) 중 tert-부틸 (6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸카바메이트(1.2 g, 4.6 mmol, 1 eq)의 혼합물에 EtOAc 중 10 mL의 6 N HCl을 부가하고 2 h 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하여 2-아미노-5-아미노메틸-6-메틸-니코티노니트릴 하이드로클로라이드(600 mg, 67%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 163, 실측치 163.

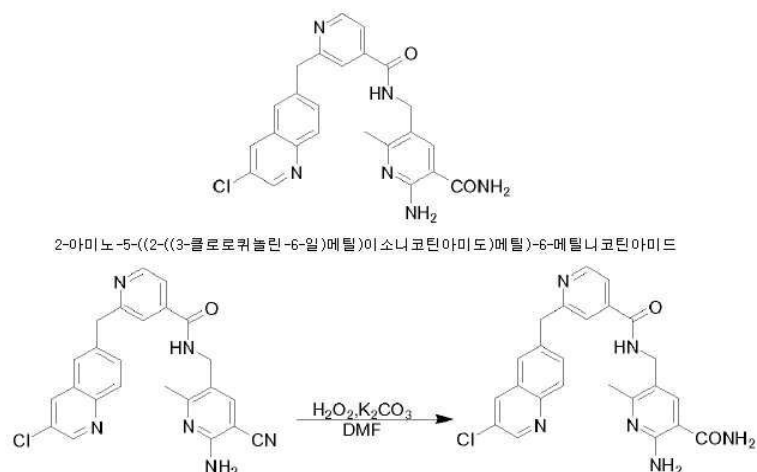
단계 6: N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



DMF(10 mL) 중 2-((3-클로로-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산(80 mg, 0.27 mmol, 1eq)의 용액에 2-아미노-5-아미노메틸-6-메틸-니코티노니트릴 하이드로클로라이드(54 mg, 0.27 mmol, 1eq)와 이어서 EDCI(78 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq), HOBT(55 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq) 및 TEA(82 mg, 0.81 mmol, 3.0 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 45℃로 가열하였다. 물을 부가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(60 mg, 50%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 443.1, 실측치 442.8.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9.04 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.31 (d, 2 H), 2.36 (s, 3 H).

[0857] 실시예 27: 2-아미노-5-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-6-메틸니코틴아미드의 제조



[0858]

[0859] DMF(5 mL) 중 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(80 mg, 0.18 mmol, 1 eq)의 용액에 K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq)에 이어서 30%의 H₂O₂(2 mL)를 부가하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 교반하면서 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 2-아미노-5-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-6-메틸니코틴아미드(45 mg, 54%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 461.1, 실측치 461.1.

[0860]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.91 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.86 (s, 3 H), 7.78 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.13-7.21 (m, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 4.32 (d, 2 H), 2.31 (s, 3 H).

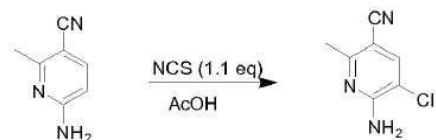
[0861]

실시예 28: N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0862]

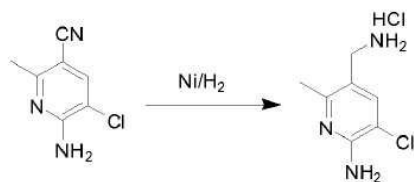
[0863] 단계 1: 6-아미노-5-클로로-2-메틸-니코티노니트릴의 제조



[0864]

[0865] AcOH(10 mL) 중 6-아미노-2-메틸-니코티노니트릴(500 mg, 3.76 mmol, 1eq) 및 NCS(1 g, 7.52 mmol, 2 eq)의 혼합물을 60℃로 가열하고 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= EtOAc에 대해 10/1 v/v) 상에서 정제하여 6-아미노-5-클로로-2-메틸-니코티노니트릴(400 mg, 64%)을 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 168, 실측치 168.

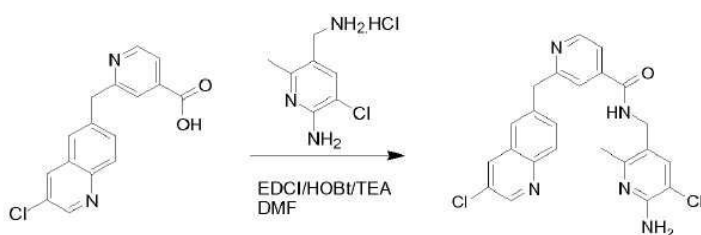
[0866] 단계 2: 5-아미노메틸-3-클로로-6-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드의 제조



[0867]

[0868] EtOH/MeOH(10 mL/10 mL) 중 6-아미노-5-클로로-2-메틸-니코티노니트릴(400 mg, 2.4 mmol, 1 eq), Raney Ni(400 mg) 및 농축 HCl(1 mL)의 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 미정제 5-아미노메틸-3-클로로-6-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(1 g)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 172, 실측치 172.

[0869] 단계 3: N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

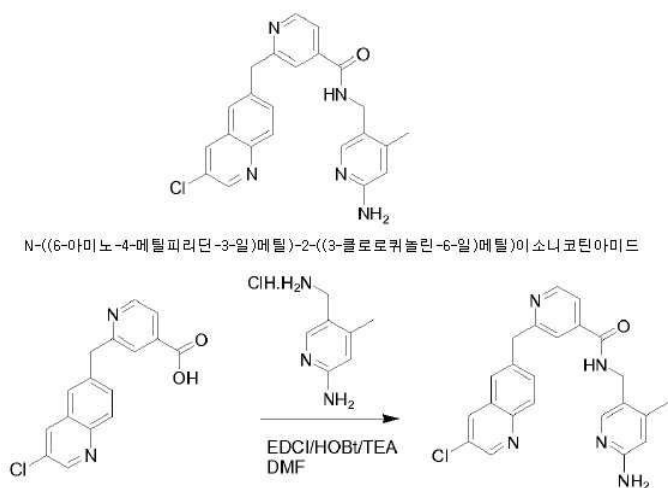


[0870]

[0871] N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(15 mg, 12%)는 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 452.1, 실측치 451.8.

[0872] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.03 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72-7.76 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 6.11 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.29 (d, 2 H), 2.29 (s, 3 H).

[0873] 실시예 29: N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

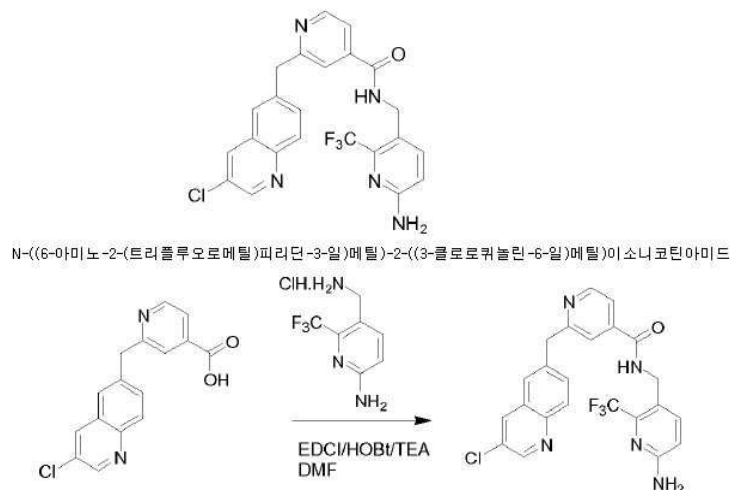


[0874]

[0875] N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(25 mg, 22%)를 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 418.1, 실측치 417.8.

[0876] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.93 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.71-7.77 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.29 (d, 2 H), 2.14 (s, 3 H).

[0877] 실시예 30: N-((6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

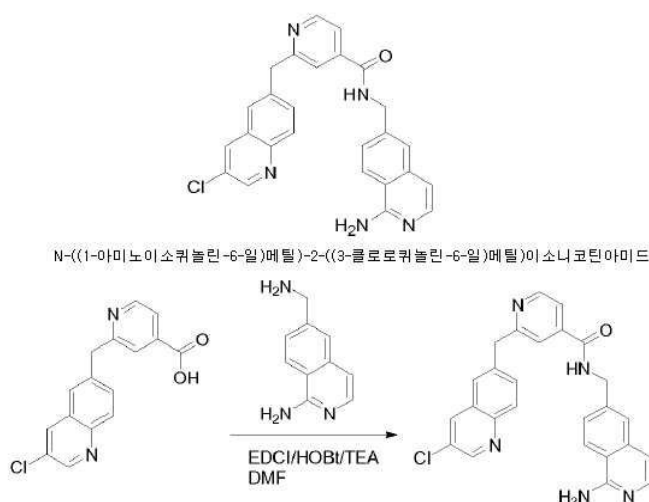


[0878]

[0879] N-((6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 35%)를 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 472.1, 실측치 471.8.

[0880] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.13 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.44 (s, 2 H), 4.44 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H).

[0881] 실시예 31: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



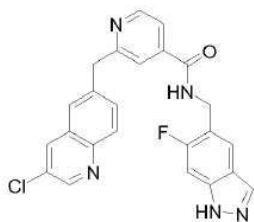
[0882]

[0883] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(65 mg, 45%)를 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 454.1, 실측치 453.9.

[0884] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.40 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.74-7.76 (m, 2 H), 7.69 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (d,

1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.74 (s, 2 H), 4.61 (d, 2 H), 4.38 (s, 2 H).

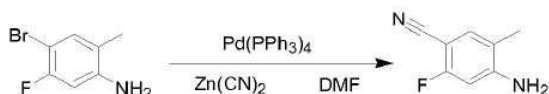
[0885] 실시예 32: 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-N-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-N-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일메틸)-이소니코틴아미드

[0886]

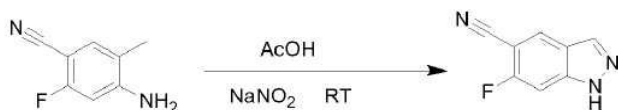
[0887] 단계 1: 4-아미노-2-플루오로-5-메틸-벤조니트릴의 제조



[0888]

[0889] DMF(100 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-페닐아민(20 g, 98.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 $Zn(CN)_2$ (28.7 g, 245 mmol, 2.5eq)를 부가한 후, $Pd(PPh_3)_4$ 를 N_2 하에 부가하였다. 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하고 잔류물을 물에 용해하고, EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 10/1, v/v) 상에서 정제하여 4-아미노-2-플루오로-5-메틸-벤조니트릴을 노란색 고체(13.68 g, 92%)로서 얻었다.

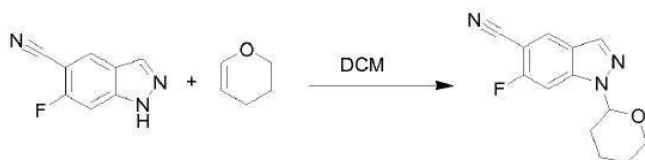
[0890] 단계 2: 6-플루오로-1H-인다졸-5-카보니트릴의 제조



[0891]

[0892] AcOH(450 mL) 중 4-아미노-2-플루오로-5-메틸-벤조니트릴(13.68 g, 90.59 mmol, 1.0 eq)의 용액에 $NaNO_2$ (7.5 g, 108.7 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 수성 NaOH(50%)를 pH 7-8까지 반응 혼합물에 부가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 압력 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 15/1, v/v) 상에서 정제하여 6-플루오로-1H-인다졸-5-카보니트릴을 백색 고체로서 얻었다(5 g, 34%).

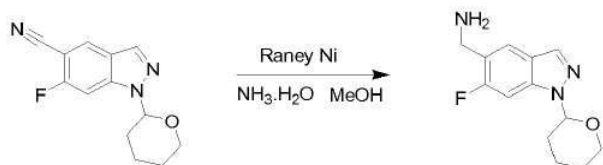
[0893] 단계 3: 6-플루오로-1-(테트라하이드로-피란-2-일)-1H-인다졸-5-카보니트릴의 제조



[0894]

[0895] DCM(50 mL) 중 6-플루오로-1H-인다졸-5-카보니트릴(5 g, 31.05 mmol, 1.0 eq) 및 3,4-디하이드로-2H-피란(5.25 g, 62.1 mmol, 2 eq)의 용액에 PTSA(590 mg, 3.11 mmol, 0.1 eq)를 부가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 15/1, v/v) 상에서 정제하여 6-플루오로-1-(테트라하이드로-피란-2-일)-1H-인다졸-5-카보니트릴을 갈색 고체(4.39 g, 57%)로서 얻었다.

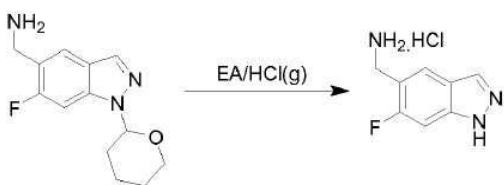
[0896] 단계 4: (6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)메탄아민의 제조



[0897]

[0898] MeOH(20 mL) 중 6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-카보니트릴(4.39 g, 17.92 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Raney Ni(800 mg)을 H₂ 하에 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 15/1, v/v) 상에서 정제하여 (6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)메탄아민(3.8 g, 85%)을 백색 고체로서 얻었다.

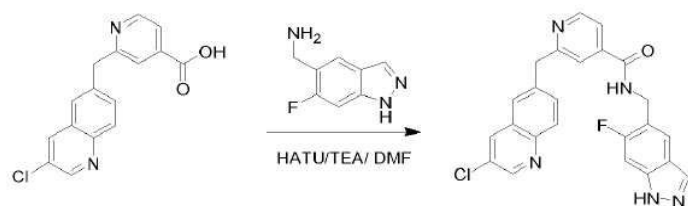
[0899] 단계 5: (6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조



[0900]

[0901] EtOAc 중 (6-플루오로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)메탄아민(3.43 g, 15.26 mmol, 1 eq)의 용액에 EtOAc/HCl(10 M)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 (6-플루오로-1H-인다졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(3.43 mg, 미정제)를 얻었다.

[0902] 단계 6: 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-N-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조

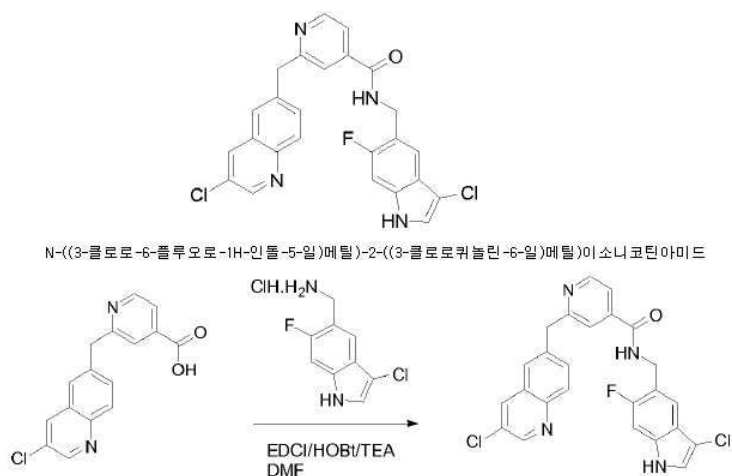


[0903]

[0904] DMF(10 mL) 중 (6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드(80 mg, 0.4 mmol, 1.5 eq)의 용액에 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(80 mg, 0.26 mmol, 1 eq), HATU(122 mg, 0.32 mmol/1.2 eq), 및 TEA(1 mL)를 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조시키고 농축하였으며, 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-N-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일메틸)-이소니코틴아미드(30 mg, 27%)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (M+H⁺) m/z 예측치 446.1, 실측치 446.0.

[0905] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.09 (s, 1 H), 9.26-9.28 (t, 1 H), 8.83-8.84 (d, 1 H), 8.65-8.66 (d, 1 H), 8.52-8.53 (d, 1 H), 8.06(s, 1 H), 7.97-7.99(d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.68-7.76 (m, 2 H), 7.67-7.68 (d, 1 H), 7.32-7.35 (d, 1 H), 4.56-4.57 (d, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[0906] 실시예 33: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0907]

[0908]

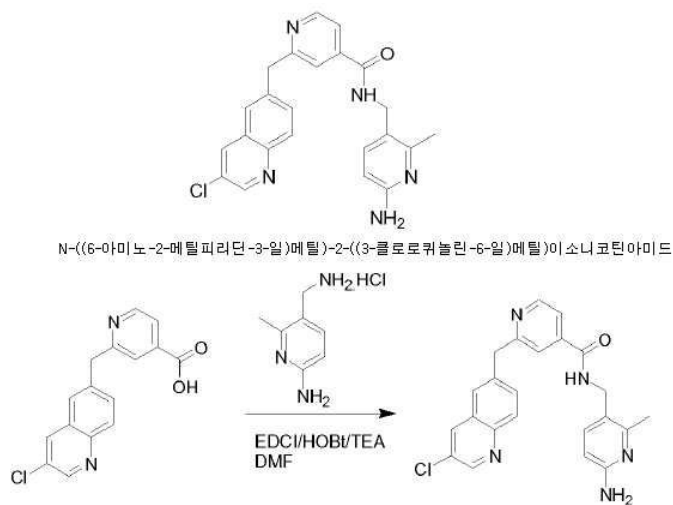
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(50 mg, 33%)를 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 479.1, 실측치 478.9.

[0909]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.42 (br, 1 H), 9.25 (t, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 4.58 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H).

[0910]

실시예 34: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0911]

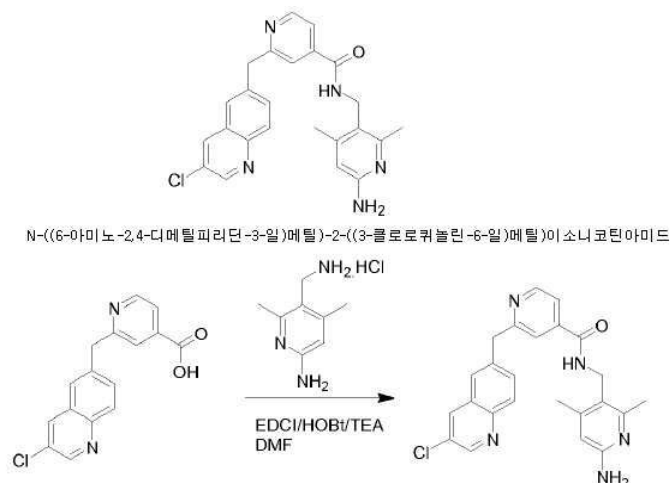
[0912]

N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(60 mg, 45%)는 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 418.1, 실측치 417.8

[0913]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.00 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73-7.76 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 2.28 (s, 3 H).

[0914] 실시예 35: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

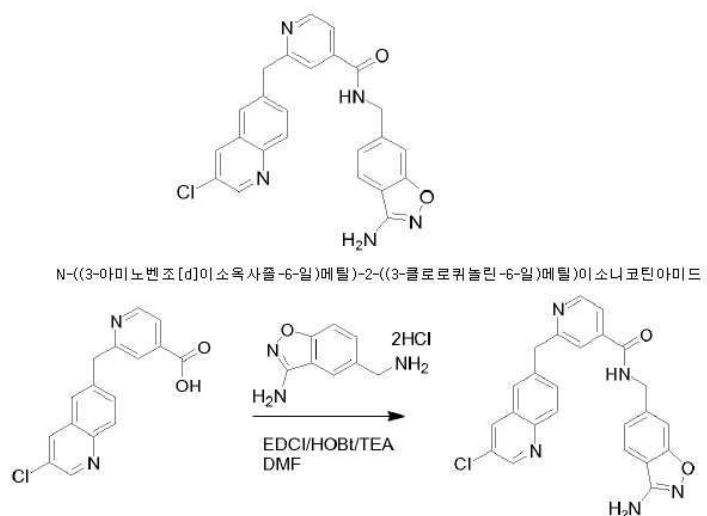


[0915]

[0916] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(40 mg, 29%)는 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 432.2 실측치 432.0.

[0917] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.83 (d, 1 H), 8.64 (t, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.84 (s, 2 H), 7.72-7.75 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.33-4.35 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

[0918] 실시예 36: N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

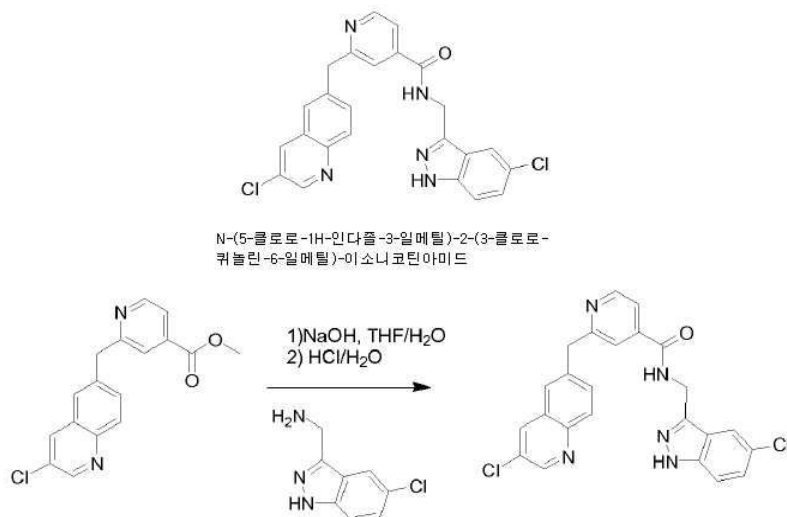


[0919]

[0920] N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(65 mg, 46%)는 N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 26)에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 444.1 실측치 443.9.

[0921] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.38 (t, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.38 (s, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 4.38 (s, 2 H).

[0922] 실시예 37: N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[0923]

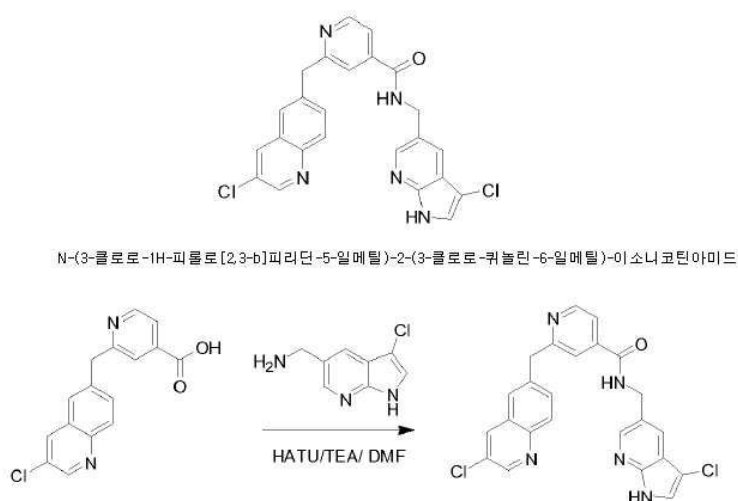
[0924] THF(15 mL)/H₂O (15 mL) 중 메틸 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.9 g, 6.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(360 mg, 9.11 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 h 동안 교반하고 pH 5로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켜서 0.8 g의 생성물을 얻었다. DMF(8 mL) 중 상기 미정제 생성물(100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) 및 (5-클로로-1H-인다졸-3-일)-메틸아민(120 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq)의 용액에 HATU(152 mg, 0.4 mmol, 1.2 eq) 및 Et₃N(0.15 mL, 0.99 mmol, 3 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, 농축하였으며, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(46 mg, 2 단계에 대해 30%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 462.1, 실측치 461.9.

[0925]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.09 (s, 1 H), 9.40 (m, 1 H), 8.82-8.83 (d, 1 H), 8.63-8.64 (d, 1 H), 8.51-8.52 (d, 1 H), 7.96-7.98 (d, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.52-7.54 (d, 1 H), 7.32-7.34 (dd, 1 H), 4.77-4.78 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H).

[0926]

실시예 38: N-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



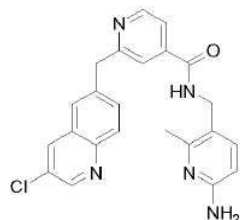
[0927]

[0928] DMF(8 mL) 중 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) 및 (3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-메틸아민(120 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq)의 용액에 HATU(152 mg, 0.4 mmol, 1.2 eq) 및 Et₃N(0.15 mL, 0.99 mmol, 3 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였고, 농축시켰으며, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-

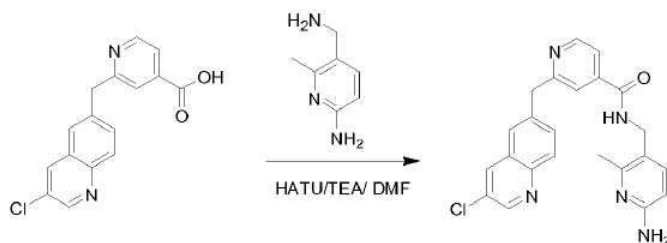
2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(13 mg, 8.5%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 462.1, 실측치 461.9.

[0929] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.96 (s, 1 H), 9.33 (m, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.51-8.52 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.63-7.77 (m, 4 H), 4.57-4.59 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H).

[0930] 실시예 39: N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드

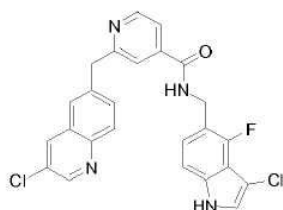


[0932]

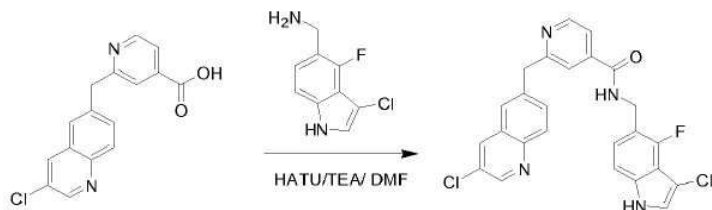
[0933] N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(41 mg, 30%)를 N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 37)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 418.1, 실측치 418.0.

[0934] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.99 (m, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.62-8.63 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.96-7.99 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72-7.76 (m, 2 H), 7.61-7.63 (d, 1 H), 6.21-6.23 (d, 2 H), 5.75 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 4.27 (d, 2 H), 2.27 (s, 2 H).

[0935] 실시예 40: N-(3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



N-(3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드

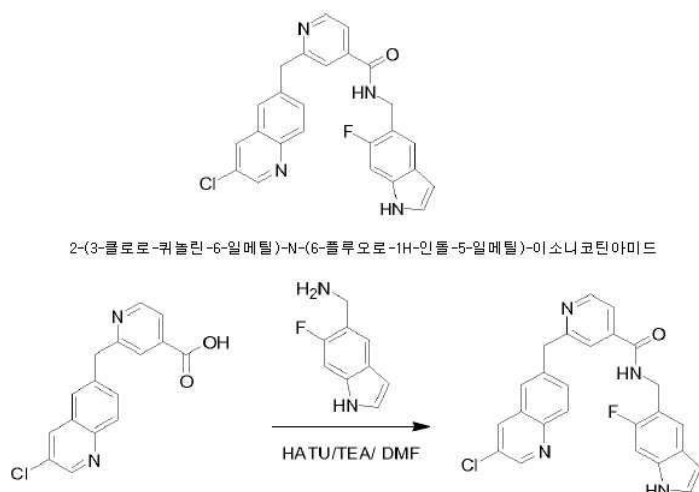


[0936]

[0937] N-(3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(41 mg, 26%)는 N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 37)에 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 479.1, 실측치 479.0.

[0938] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.59 (s, 1 H), 9.23 (m, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72-7.74 (d, 1 H), 7.63-7.64 (d, 1 H), 7.50-7.51 (d, 1 H), 7.12-7.19 (m, 2 H), 4.55-4.57 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H).

[0939] 실시예 41: 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-N-(6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조

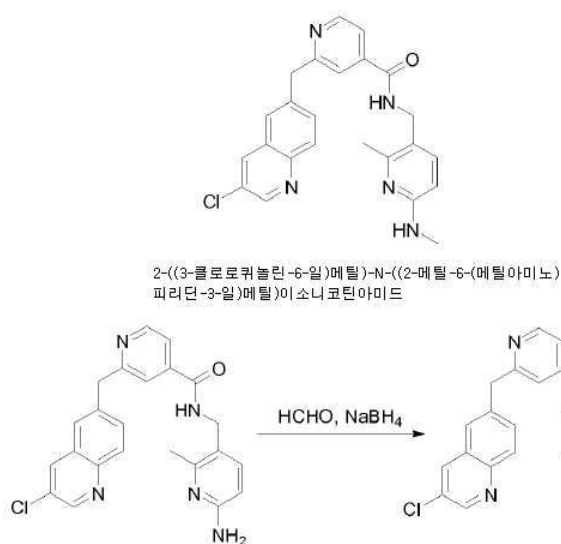


[0940]

[0941] 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-N-(6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-이소니코틴아미드(71 mg, 48%)는 N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 37)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 예측치 445.1, 실측치 445.0.

[0942] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.11 (s, 1 H), 9.21 (m, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.66-7.85 (m, 4 H), 7.47 (d, 1 H), 7.17-7.31 (m, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.38 (d, 2 H), 4.56 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H).

[0943] 실시예 42: 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



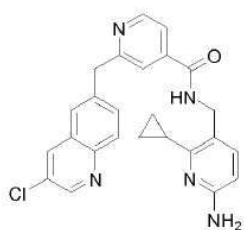
[0944]

[0945] MeOH(20 mL) 중 나트륨 메톡사이드(33 mg, 0.6 mmol, 5.0 eq)의 용액에 파라포름알데히드(36 mg, 1.2 mmol, 10.0 eq) 및 N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)를 부가하였다. TLC가 출발 물질이 소비되었음을 표시할 때까지 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하였다. 다음으로, 나트륨 보로하이드라이드(14 mg, 0.36 mmol, 3.0 eq)를 부가하고, 혼합물을 추가 3 h 동안 40 °C에서 교반하였다. 최종 혼합물을 농축하고 EtOAc에 용해시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 및

진공 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드(13 mg, 25 %)를 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 432.2, 실측치 431.8.

[0946] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.98 (t, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.23 (d, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.29 (d, 2 H), 2.72 (d, 3 H), 2.31(s, 3 H).

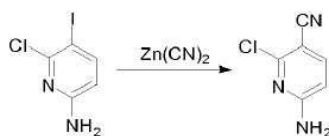
[0947] 실시예 43: N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0948]

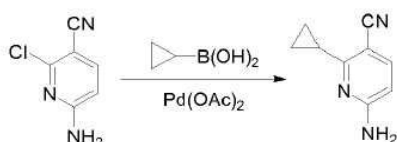
[0949] 단계 1: 6-아미노-2-클로로-니코티노니트릴의 제조



[0950]

[0951] DMF(200 mL) 중 6-클로로-5-요오도-피리딘-2-일아민(25.0 g, 98 mmol, 1.0 eq)의 용액에 $Zn(CN)_2$ (5.7 g, 49 mmol, 0.5 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (5.66 g, 4.9 mmol, 0.05 eq)를 부가하였다. 혼합물을 65°C에서 밤새 N_2 하에 교반하였다. 다음으로, EtOAc 및 물을 부가하였다. 유기층을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(EA/PE = 1/1, v/v)에 의해 정제하여 6-아미노-2-클로로-니코티노니트릴(12.2 g, 81%)을 노란색 고체로서 얻었다.

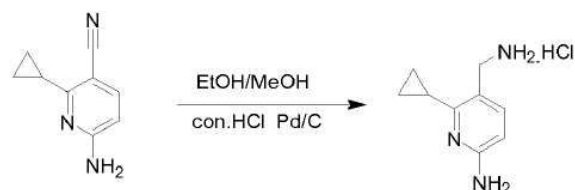
[0952] 단계 2: 6-아미노-2-시클로프로필-니코티노니트릴의 제조



[0953]

[0954] 200 mL의 톨루엔 및 10 mL의 물 중 6-아미노-2-클로로-니코티노니트릴(3.0 g, 19.6 mmol, 1 eq), 시클로프로필보론산(2.2 g, 25.5 mmol, 1.3 eq), K_3PO_4 (12.4 g, 58.8 mmol, 3 eq), 트리시클로헥실포스핀(550 mg, 1.96 mmol, 0.1 eq)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (220 mg, 0.98 mmol, 0.05 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 48 h 동안 교반하였다. rt로 냉각 후, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/1, v/v) 상에서 정제하여 6-아미노-2-시클로프로필-니코티노니트릴(1.6 g, 51%)을 노란색 고체로서 얻었다.

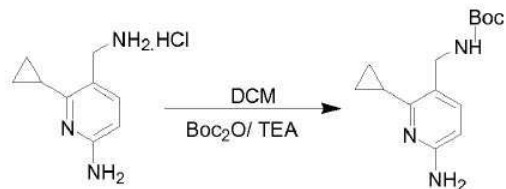
[0955] 단계 3: 5-(아미노메틸)-6-시클로프로필피리딘-2-아민 하이드로클로라이드의 제조



[0956]

[0957] 6-아미노-2-시클로프로필-니코티노이트릴(700 mg, 4.4 mmol, 1 eq)의 용액에 MeOH(10 mL) 및 EtOH(10 mL)를 부가한 후, 농축 HCl을 부가하였다. 다음으로, Pd/C를 N₂ 하에 부가하고 40℃에서 밤새 교반을 계속하였다. 여과 및 MeOH로 세척 후, 유기층을 감압 하에 농축하여 미정제 생성물(500 mg, 69%)을 얻고, 후속 정제없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

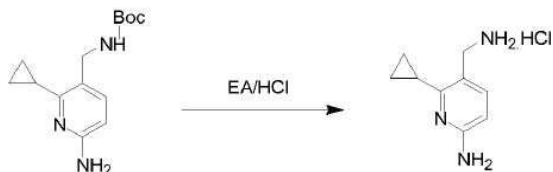
[0958] 단계 4: tert-부틸 (6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸카바메이트의 제조



[0959]

[0960] DCM 중 5-아미노메틸-6-시클로프로필-피리딘-2-일아민(500 mg, 3.06 mmol, 1 eq) 및 Boc₂O(920 mg, 3.68 mmol, 1.2 eq)의 용액에 2 h 동안 rt에서 교반하면서 TEA(1 mL)를 부가하였다. 다음으로, 물로 세척하고 EtOAc로 추출하였다. 감압 하에 농축 후, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v) 상에서 정제하여 표적 화합물을 얻었다(300 mg, 37%).

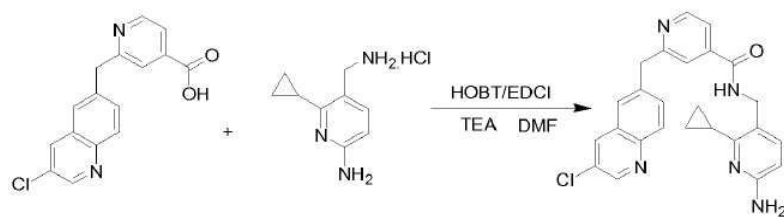
[0961] 단계 5: 5-(아미노메틸)-6-시클로프로필피리딘-2-아민 하이드로클로라이드의 제조



[0962]

[0963] EtOAc 중 tert-부틸 (6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸카바메이트의 용액에 rt에서 2 h 동안 교반하면서 EtOAc/HCl을 부가하였다. 여과 및 EtOAc로 세척 후, 생성물(120 mg, 53%)을 백색 고체로서 얻고, 정제없이 사용하였다.

[0964] 단계 6: N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

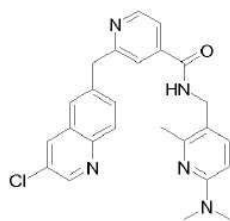


[0965]

[0966] DMF(10 mL) 중 5-아미노메틸-6-시클로프로필-피리딘-2-일아민(46 mg, 0.2 mmol, 1.5 eq)의 용액에 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(40 mg, 0.13 mmol, 1 eq), HOBT(22 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq), 및 EDCI(30 mg, 0.16 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하고, 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(7.7 mg, 13%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 측정치 444.2, 실측치 444.1.

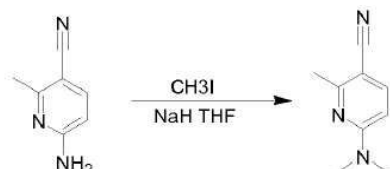
[0967] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.00 (t, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.97 (d, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.61 (d, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 6.15 (d, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 4.42 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 0.83 (s, 2 H), 0.71-0.74 (m, 2 H).

[0968] 실시예 44: 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



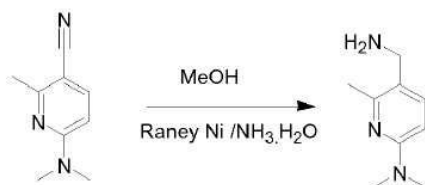
2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드

단계 1: 6-(디메틸아미노)-2-메틸니코티노니트릴의 제조



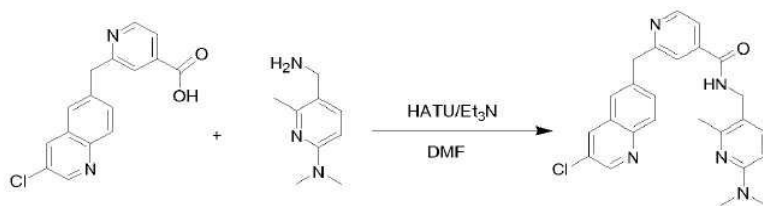
THF(10 mL) 중 6-아미노-2-메틸-니코티노니트릴(2 g, 15 mmol, 1.0 eq) 및 CH_3I (21 mg, 150 mmol, 10 eq)의 용액에 NaH(1.8 mg, 75 mmol, 5.0 eq)를 N_2 하에 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 진공 농축하여 화합물(2.2 g, 91%)을 얻고, 다음 단계를 위해 후속 정제하지 않았다.

단계 2: 5-(아미노메틸)-N,N,6-트리메틸피리딘-2-아민의 제조



MeOH (10 mL) 중 6-디메틸아미노-2-메틸-니코티노니트릴(200 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Raney Ni(400 mg)을 H_2 하에 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 생성물(180 mg, 91%)을 얻고, 후속 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 3: 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

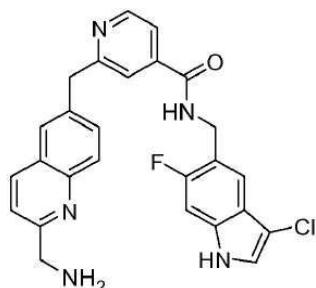


DMF(10 mL) 중 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(326 mg, 1.09 mmol, 1 eq)의 용액에 (5-아미노메틸-6-메틸-피리딘-2-일)-디메틸아민(180 mg, 1.09 mmol, 1 eq), HATU(497 mg, 1.3 mmol, 1.2 eq), 및 Et_3N (1 mL)을 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드(130 mg, 30%)를 회색 고체로서 얻었다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 446.2, 실측치 445.8.

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.00-9.02 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.61-7.62 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.40-6.41 (m, 1H), 4.31

(d, 4H), 2.96 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

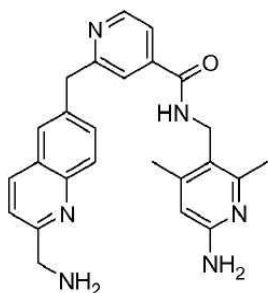
[0980] 실시예 45: 2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0981]

[0982] 2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드(60 mg, 79%)를 실시예 146에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 474.1, 실측치 474.1. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.60 (br, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.02-8.00 (m, 3 H), 7.85 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 4.60 (d, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.40 (q, 2 H).

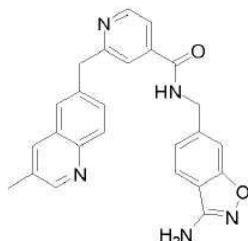
[0983] 실시예 46: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0984]

[0985] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 53%)를 실시예 146에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 427.2, 실측치 427.2. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.99 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H).

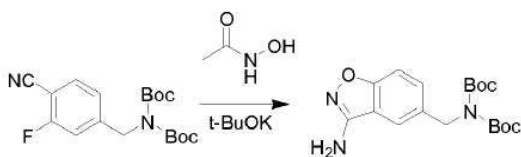
[0986] 실시예 47: N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[0987]

[0988] 단계 1: 5-(아미노메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(tert-부틸 카바메이트)의 제조



[0989]

[0990] DMF(40 mL) 중 N-하이드록시-아세트아미드(964 mg, 12.86 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 t-BuOK(1.4 g, 12.86 mmol, 1.5 eq)를 추가하였다. 30분간 rt에서 교반한 후, 4-(아미노메틸)-2-플루오로벤조니트릴 디(tert-부틸 카바메이트)(3 g, 8.57 mmol, 1.0 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 rt에서 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= 4/1 내지 3/1, v/v) 상에서 정제하여 5-(아미노메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(tert-부틸 카바메이트)(2 g, 64%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 364 실측치 364.

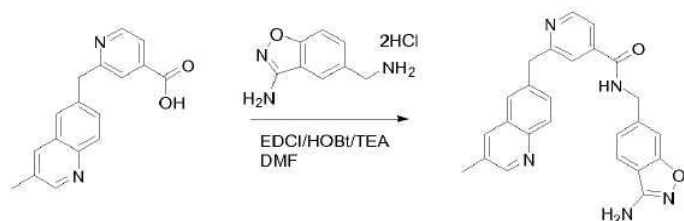
[0991] 단계 2: 5-아미노메틸-벤조[d]이소옥사졸-3-일아민 디하이드로클로라이드의 제조



[0992]

[0993] MeOH(20 mL) 중 5-(아미노메틸)벤조[d]이소옥사졸-3-아민 디(tert-부틸 카바메이트)(2 g, 5.51 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 EtOAc (5 mL) 중 3 N의 HCl을 추가하였다. 2 h 동안 rt에서 교반 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 Et₂O로 정제하여 미정제 5-아미노메틸-벤조[d]이소옥사졸-3-일아민 디하이드로클로라이드(1.5 g)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 164 실측치 164.

[0994] 단계 3: N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

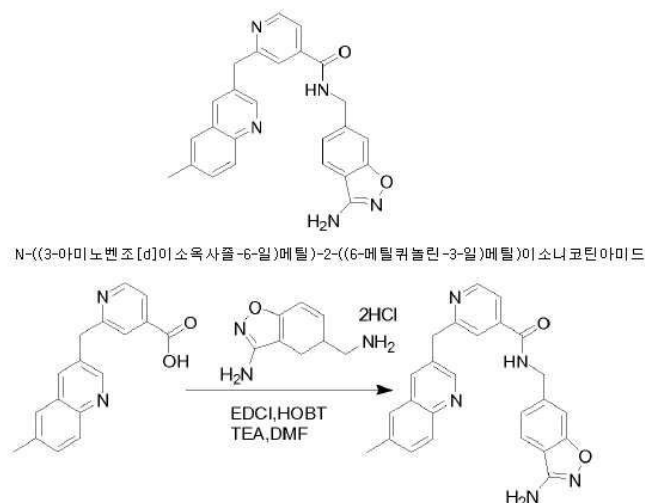


[0995]

[0996] DMF(15 mL) 중 2-(3-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(150 mg, 미정제)의 용액에 5-아미노메틸-벤조[d]이소옥사졸-3-일아민 디하이드로클로라이드(80 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq)에 이어서, EDCI(98 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq), HOBt(69 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq) 및 TEA(103 mg, 1.02 mmol, 3.0 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 45℃로 가열하였다. 물을 추가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하여, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 21%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 424.2, 실측치 424.0.

[0997] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.37 (t, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74-7.78 (m, 3 H), 7.66 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.37 (s, 2 H), 4.58 (d, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H).

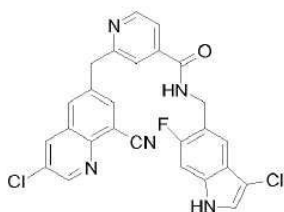
[0998] 실시예 48: N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[0999]

[1000] N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일) 메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일) 메틸) 이소니코틴아미드(30 mg, 21%)는 N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 47)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 424.2, 실측치 423.9. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.40 (t, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.68 (t, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.38 (s, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H).

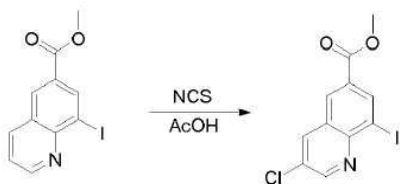
[1001] 실시예 49: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[1002]

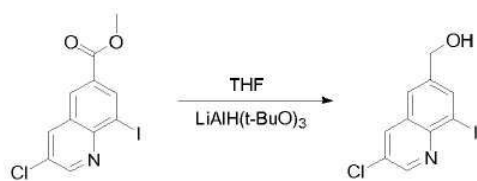
[1003] 단계 1: 메틸 3-클로로-8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[1004]

[1005] AcOH(1.0 L) 중 메틸 8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트(30 g, 96 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NCS(38 g, 293 mmol, 3 eq)를 추가하였다. 혼합물을 밤새 100°C에서 교반하였고, 혼합물을 진공 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/DCM = 1/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 3-클로로-8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트(15 g, 49%)를 노란색 고체로서 얻었다.

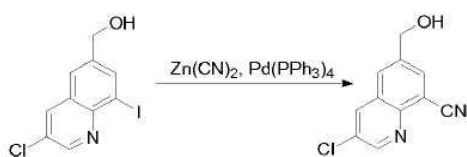
[1006] 단계 2: (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[1007]

[1008] 건조 THF(200 mL) 중 메틸 3-클로로-8-요오도퀴놀린-6-카복실레이트(12 g, 34.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 리튬 트리-*tert*-부톡시알루미늄 하이드라이드(22 g, 70 mmol, 3.4 eq)를 조심스럽게 추가하였다. 혼합물을 50℃에서 5 h 동안 N₂ 보호 하에서 교반하였다. EtOAc 및 물을 추가하였다. 유기층을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE/DCM = 1/1, v/v)에 의해 정제하여 (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올(7.6 g, 69%)을 백색 고체로서 얻었다.

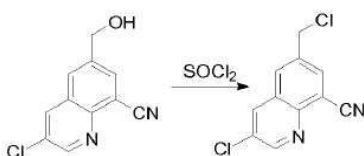
[1009] 단계 3: 3-클로로-6-하이드록시메틸-퀴놀린-8-카보니트릴의 제조



[1010]

[1011] DMF(100 mL) 중 (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올(7.6 g, 23.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 Zn(CN)₂(2.79 g, 23.8 mmol, 1.0 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(2.75g, 2.38 mmol, 0.1 eq)를 조심스럽게 추가하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 N₂ 보호 하에 교반하였다. 다음으로, EtOAc 및 물을 추가하였다. 유기층을 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE/DCM = 1/2, v/v)에 의해 정제하여 3-클로로-6-하이드록시메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(5.0 g, 96%)을 노란색 고체로서 얻었다.

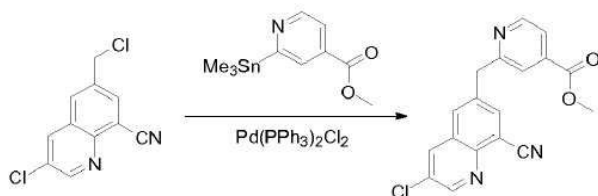
[1012] 단계 4: 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린-8-카보니트릴의 제조



[1013]

[1014] SOCl₂(50 mL) 중 3-클로로-6-하이드록시메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(2.9 g, 13.3 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 sat. NaHCO₃ 용액을 처리하여 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(2.2 g, 70 %)을 노란색 고체로서 얻었다.

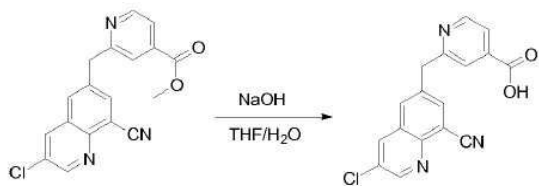
[1015] 단계 5: 메틸 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[1016]

[1017] 디옥산(40 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린-8-카보니트릴(2.0 g, 8.47 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-((트리메틸스타닐)이소니코티네이트(2.8 g, 9.32 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(597 mg, 0.85 mmol, 0.1 eq)를 추가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에 교반하고, 농축하였으며, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.4 g, 49%)를 노란색 고체로서 얻었다.

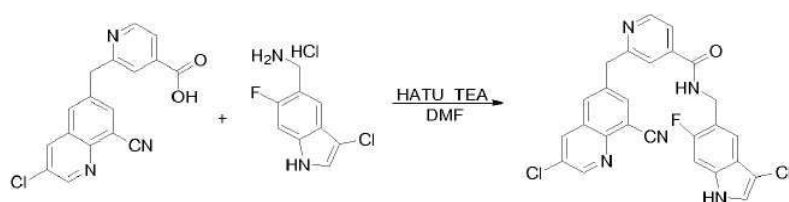
[1018] 단계 6: 2-((3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산의 제조



[1019]

[1020] THF(5 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 메틸 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(1.4 g, 4.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(200 mg, 5 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 다음으로, 1 N HCl을 사용해 PH = 6으로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축하여 2-((3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산(1.1 g, 37%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1021] 단계 7: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일) 메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸) 이소니코틴아미드의 제조

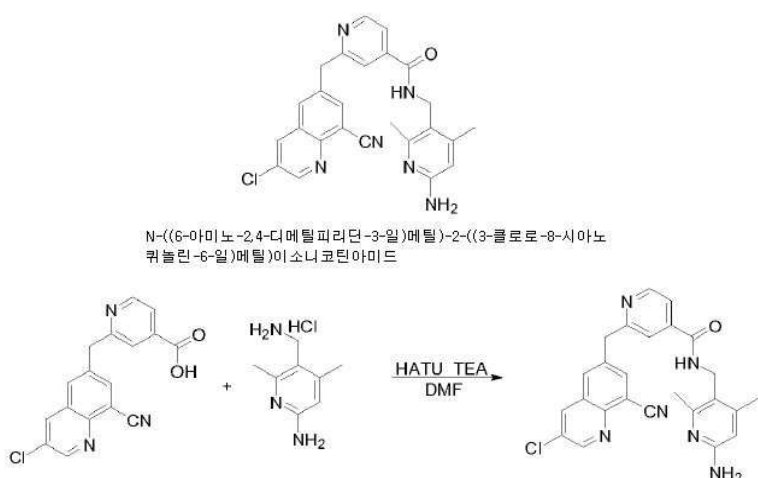


[1022]

[1023] DMF(10 mL) 중 2-((3-클로로-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산(120 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) 및 (3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드(200 mg, 0.73mmol, 2.0 eq)의 용액에 HATU(170 mg, 4.4 mmol, 1.2 eq) 및 Et₃N(1.0 mL, 7.1 mmol, 19 eq)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였고, 다음으로 EtOAc 및 물을 부가하였다. 유기층을 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일) 메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸) 이소니코틴아미드(170 mg, 91%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 504.1, 실측치 503.8.

[1024] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1 H), 9.24 (m, 1 H), 9.03-9.04 (d, 1 H), 8.71-8.72 (d, 1 H), 8.64-8.66 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.66-7.68 (d, 1 H), 7.44-7.51 (m, 2 H), 7.21-7.24 (d, 1 H), 4.59-4.60 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H).

[1025] 실시예 50: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



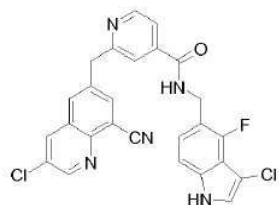
[1026]

[1027] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(130 mg, 77%)를 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일) 메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸) 이소니코틴아미

트(실시예 49)에 대해 기술한 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 456.2, 실측치 456.8.

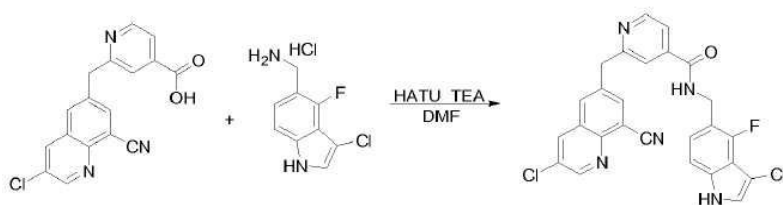
[1028] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.03-9.04 (d, 1 H), 8.72-8.73 (d, 1 H), 8.59-8.66 (m, 3 H), 8.38-8.39 (d, 1 H), 8.18-8.19 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.60-7.62 (dd, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.34-4.35 (d, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H).

[1029] 실시예 51: N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[1030]

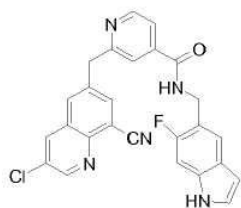


[1031]

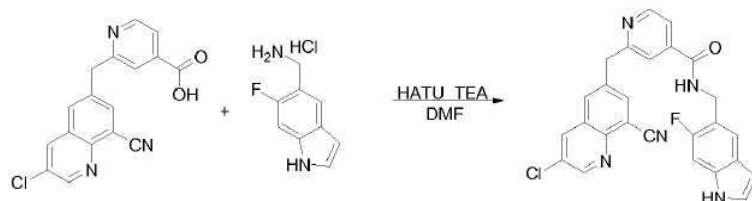
[1032] N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(80 mg, 43%)를 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 49)에 대해 기술한 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 504.1, 실측치 503.8.

[1033] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.58 (s, 1 H), 9.22 (m, 1 H), 9.03-9.04 (d, 1 H), 8.71-8.72 (d, 1 H), 8.63-8.65 (d, 1 H), 8.39-8.40 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.65-7.66 (m, 1 H), 7.50-7.51 (d, 2 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 4.57-4.59 (d, 2H), 4.42 (s, 1H)

[1034] 실시예 52: 2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드



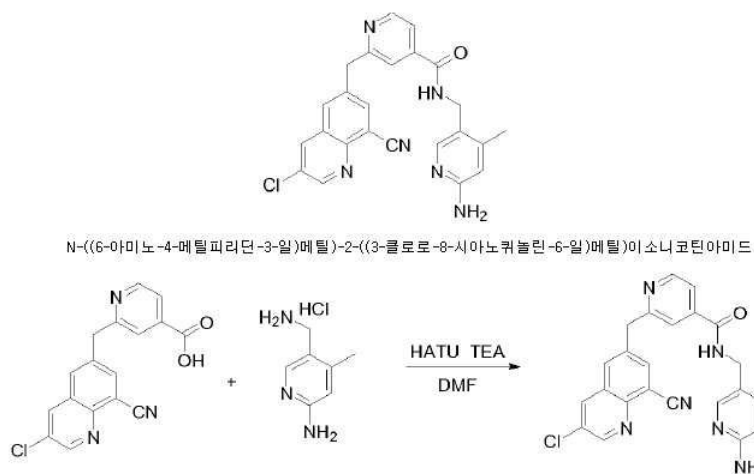
[1035]

[1036] N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(80 mg, 46%)는 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 49)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 469.7, 실측치 469.7.

[1037] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.09 (s, 1 H), 9.19 (m, 1 H), 9.03-9.04 (d, 1 H), 8.72-8.73 (d, 1 H),

8.64-8.65 (d, 1 H), 8.39-8.40 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.67-7.69 (m, 1 H), 7.49-7.50 (d, 2 H), 7.31-7.32 (t, 1H) 7.14-7.18 (m, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 4.56-4.58 (d, 2 H), 4.42 (s, 1H).

[1038] 실시예 53: N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

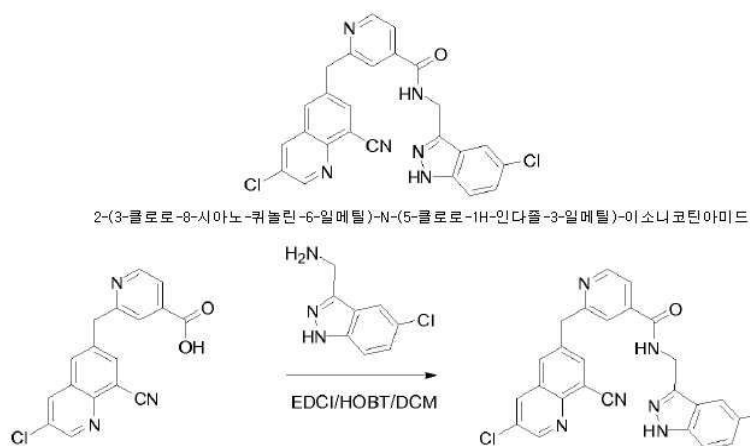


[1039]

[1040] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(120 mg, 73%)는 N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 49)에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 443.1, 실측치 443.0.

[1041] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.03-9.04 (d, 1 H), 8.92-8.93 (t, 1H), 8.72-8.73 (d, 1 H), 8.61-8.63 (m, 3 H), 8.39-8.40 (d, 1 H), 8.18-8.19 (d, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 7.61-7.63 (dd, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.29-4.32 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H).

[1042] 실시예 54: 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



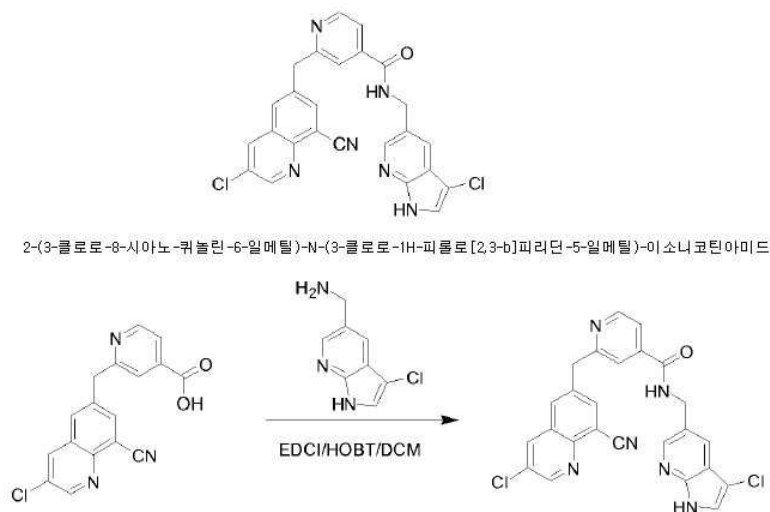
[1043]

[1044] DCM(8 mL) 중 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HOBT(53 mg, 0.39 mmol, 1.3 eq), EDCI(86 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq), Et_3N (0.13 mL, 0.9 mmol, 3.0 eq) 및 (5-클로로-1H-인다졸-3-일)-메틸아민(67 mg, 0.37 mmol, 1.2 eq)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 12 h 동안 교반하고 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 10/1, v/v) 상에서 정제하여 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-이소니코틴아미드(50 mg, 34%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 487.1, 실측치 486.8.

[1045] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.07 (s, 1 H), 9.36 (m, 1 H), 9.04 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.31-

7.34 (d, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[1046] 실시예 55: 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조

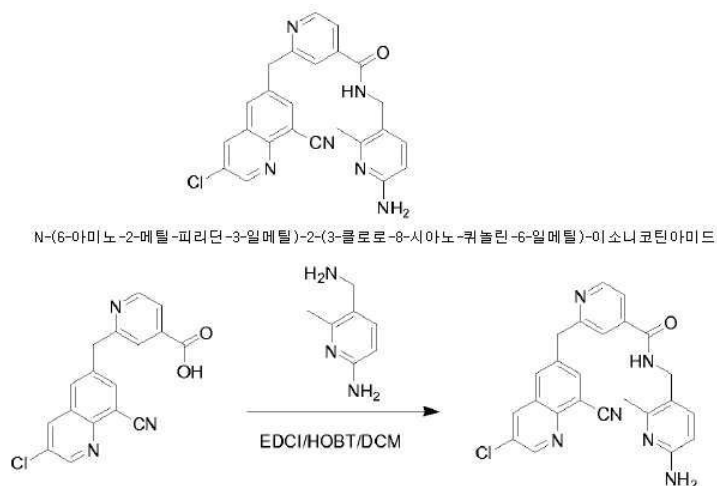


[1047]

[1048] 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일메틸)-이소니코틴아미드(90 mg, 66%)를 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 54)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 487.1, 실측치 486.8.

[1049] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.95 (s, 1 H), 9.34 (m, 1 H), 9.04 (d, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.65-7.67 (m, 2 H), 4.59-4.61 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[1050] 실시예 56: N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조

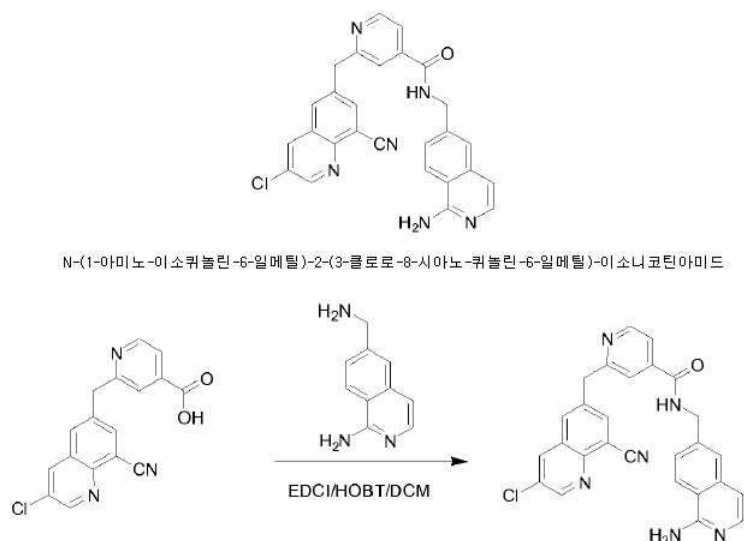


[1051]

[1052] N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(50 mg, 38%)를 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 54)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 441.9, 실측치 441.9.

[1053] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.04 (m, 2 H), 8.72 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.30 (d, 2 H).

[1054] 실시예 57: N-(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[1055]

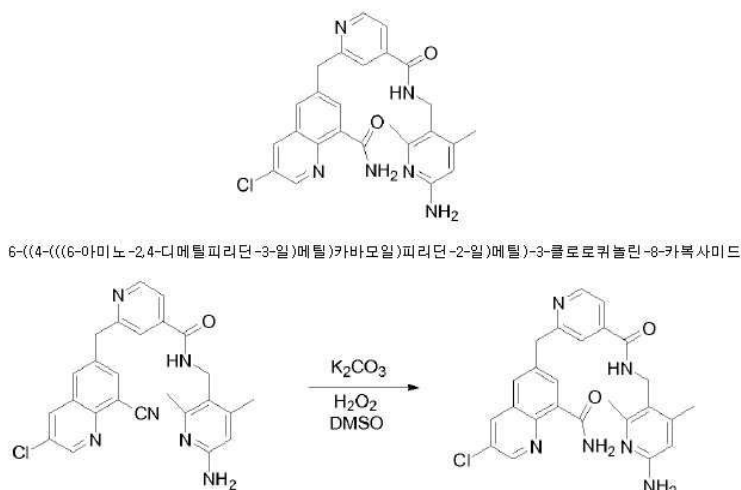
[1056] N-(1-아미노-이소퀴놀린-6-일메틸)-2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(100 mg, 73%)를 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-N-(5-클로로-1H-인다졸-3-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 54)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 479.1, 실측치 479.0.

[1057]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.39 (m, 2 H), 9.04 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.12-8.15 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.75-7.76 (d, 1 H), 7.69-7.70 (d, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39-7.41 (d, 1 H), 6.84-6.85 (d, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

[1058]

실시예 58: 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드의 제조



[1059]

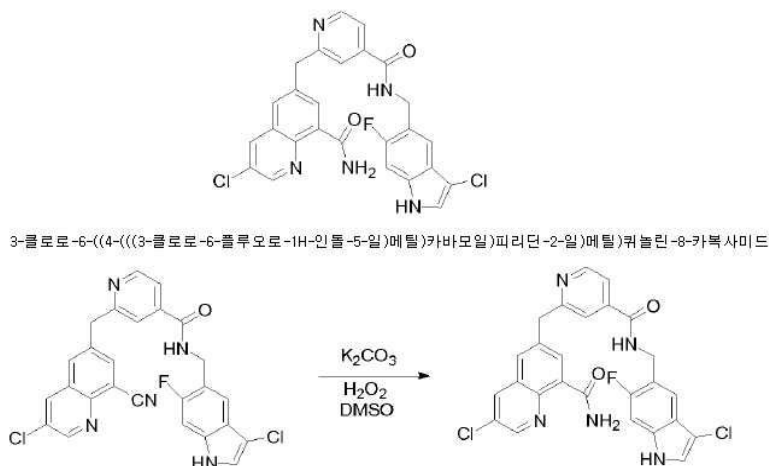
[1060] DMSO(10 mL) 중 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드 하이드로클로라이드(100 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3 (215 mg, 1.56 mmol, 7.3 eq)의 용액에 H_2O_2 (1 mL)를 추가하였다. 혼합물을 50°C에서 3 h 동안 교반한 후, EtOAc 및 물을 추가하였다. 유기층을 농축하고 분취용-HPLC에 의해 정제하여 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(71 mg, 48%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 475.2, 실측치 474.8.

[1061]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.62 (d, 1 H), 8.96-8.98 (d, 1 H), 8.59-8.70 (m, 3 H), 8.43-8.48 (d, 1

H), 8.03-8.04 (d, 1 H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1 H), 7.60-7.62 (dd, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.33-4.35 (d, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1062] 실시예 59: 3-클로로-6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드의 제조

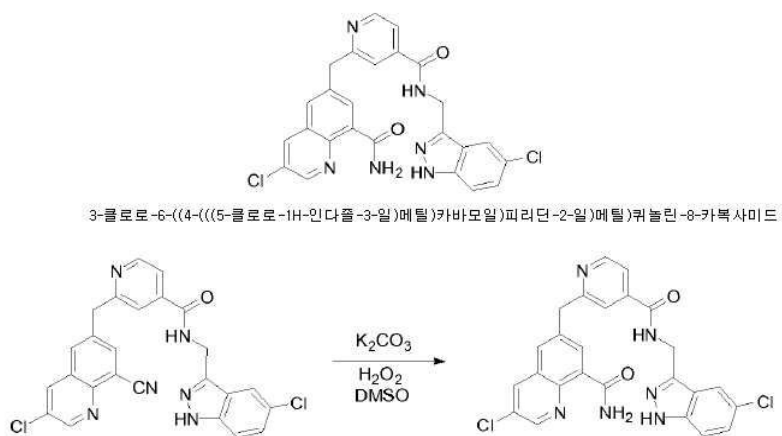


[1063]

[1064] 3-클로로-6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드(30 mg, 58%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 522.1, 실측치 521.9.

[1065] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 9.24-9.26 (t, 1 H), 8.97-8.98 (d, 1 H), 8.64-8.70 (dd, 2 H), 8.44-8.45 (d, 1H), 8.04-8.05 (d, 1 H), 7.95-7.96 (d, 1 H), 7.66- 7.68 (d, 1 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.20-7.24 (d, 1 H), 4.57-4.59 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[1066] 실시예 60: 3-클로로-6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드의 제조



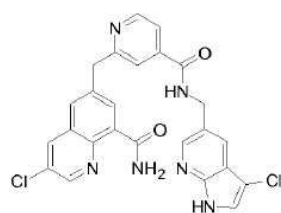
[1067]

[1068] 3-클로로-6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드(20 mg, 66%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 505.1, 실측치 504.9.

[1069] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.09 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 9.40-9.41 (t, 1 H), 8.97-8.98 (d, 1 H), 8.64-8.70 (dd, 2 H), 8.43 (s, 1H), 7.84-8.02 (m, 3 H), 7.64-7.65 (d, 1 H), 7.51- 7.54 (d, 1 H), 7.31- 7.32 (m, 1 H), 4.77-4.79 (d, 2 H), 4.41 (s, 2 H).

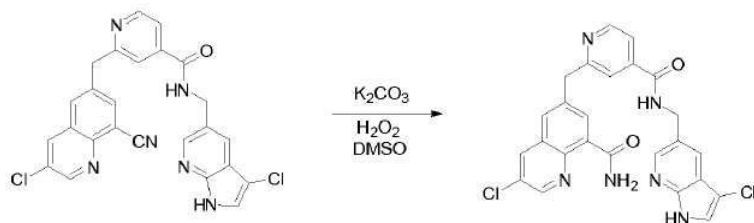
[1070] 실시예 61: 3-클로로-6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-

8-카복사미드의 제조



3-클로로-6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드

[1071]



[1072]

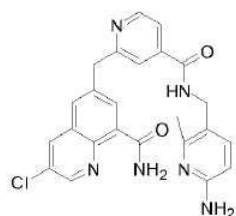
[1073] 3-클로로-6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드(30 mg, 37%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 505.1, 실측치 505.0.

[1074]

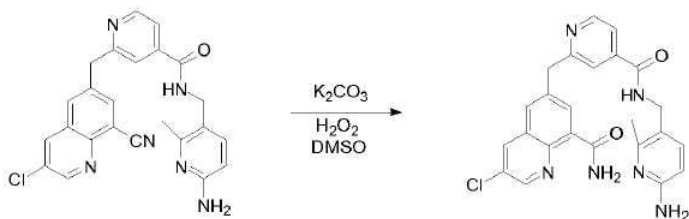
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.63 (s, 1 H), 9.34-9.35 (t, 1 H), 8.96-8.97 (d, 1 H), 8.69-8.70 (d, 1 H), 8.64-8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65-7.67 (d, 2 H), 4.58-4.60 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[1075]

실시예 62: 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드의 제조



6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드



[1076]

[1077] 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(28 mg, 44%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 461.1, 실측치 461.1.

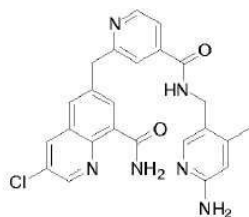
[1078]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.63 (s, 1 H), 8.97-9.00 (m, 2 H), 8.70-8.71 (d, 1 H), 8.62-8.64 (d, 1 H), 8.44-8.46 (d, 1H), 8.04 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.63-7.65 (dd, 1 H), 7.23-7.25 (d, 1 H), 6.22-6.25 (dd, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.42 (s, 2 H), 4.28-4.30 (d, 2 H), 2.28 (s, 3 H).

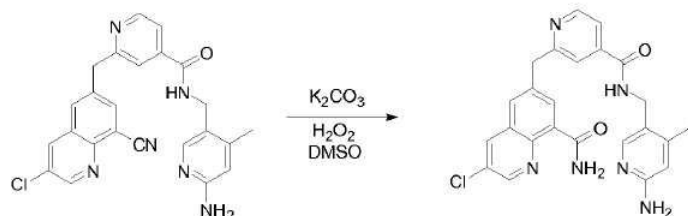
[1079]

실시예 63: 6-((4-(((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미

드의 제조



6-((4-(((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드



[1080]

[1081]

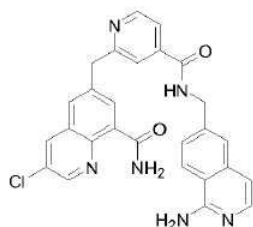
6-((4-(((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(70 mg, 69%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 461.1, 실측치 461.1.

[1082]

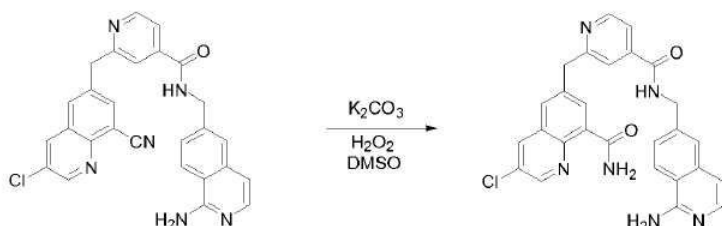
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.63 (s, 1 H), 8.92-9.00 (m, 2 H), 8.70-8.71 (d, 1 H), 8.62-8.64 (d, 1 H), 8.43-8.45 (d, 1H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.78.-7.80 (dd, 1 H), 7.61-7.63 (d, 1 H), 6.26 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.41 (s, 2 H), 4.29-4.31 (d, 2 H), 2.15 (s, 3 H).

[1083]

실시예 64: 6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드의 제조



6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드



[1084]

[1085]

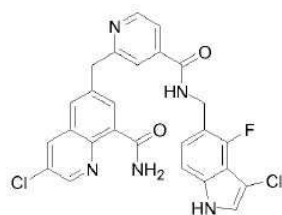
6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(25 mg, 16%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 497.1, 실측치 497.0.

[1086]

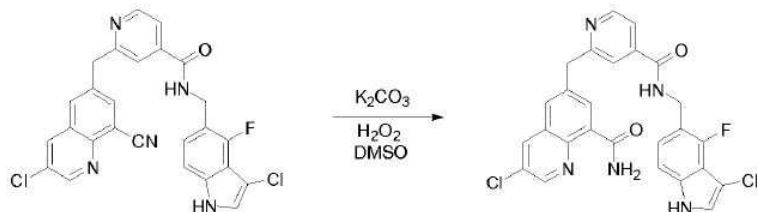
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.63 (s, 1 H), 9.37-9.39 (t, 1H), 8.97-8.98 (m, 2 H), 8.70-8.71 (d, 1 H), 8.67-8.68 (d, 1 H), 8.45-8.46 (d, 1H), 8.13-8.15 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.75-7.76 (d, 1H), 7.69-7.70 (dd, 1H), 7.54-7.56 (dd, 1 H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.40 (d, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.60-4.62 (d, 2 H), 4.40 (s, 2 H).

[1087]

실시예 65: 3-클로로-6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드의 제조



3-클로로-6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드



[1088]

[1089]

3-클로로-6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드(35 mg, 16%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 522.1, 실측치 522.0.

[1090]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.58 (s, 1H), 9.62 (s, 1 H), 9.22-9.25 (t, 1H), 8.97-8.98 (d, 2 H), 8.69-8.70 (d, 1 H), 8.63-8.65 (d, 1 H), 8.43-8.44 (d, 1H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.65-7.66 (d, 1H), 7.51 (s, 1 H), 7.14-7.20 (m, 2H), 4.56-4.57 (d, 2 H), 4.41 (s, 2 H).

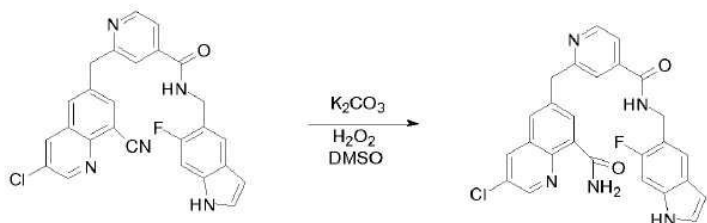
[1091]

실시예 66: 3-클로로-6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드의 제조



3-클로로-6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드

[1092]



[1093]

[1094]

3-클로로-6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드(35 mg, 42%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드(실시예 58)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 488.1, 실측치 488.0.

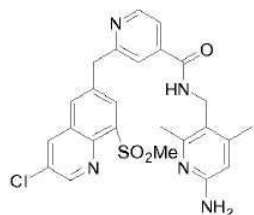
[1095]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 9.62 (s, 1 H), 9.19-9.22 (t, 1H), 8.97-8.98 (d, 2 H), 8.69-8.70 (d, 1 H), 8.64-8.66 (d, 1 H), 8.44-8.45 (d, 1H), 8.05 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.67-7.69 (d, 1H), 7.48-7.50 (s, 1 H), 7.30-7.31 (t, 2H), 7.14-7.17 (1, 1H), 4.55-4.57 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[1096]

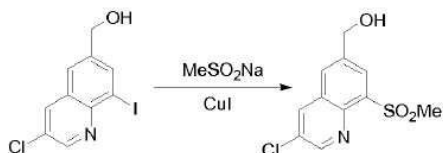
실시예 67: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코

틴아미드의 제조



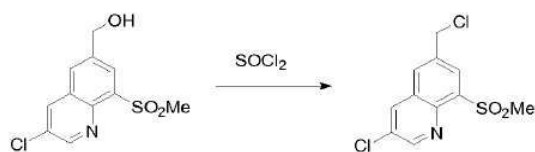
N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

단계 1: (3-클로로-8-메탄설포닐-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



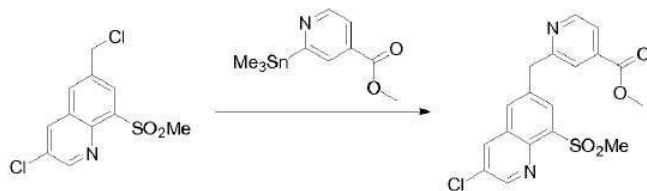
110 mL의 DMSO 중 (3-클로로-8-요오도-퀴놀린-6-일)-메탄올(7.6 g, 23.8 mmol, 1 eq), 나트륨 메탄설포네이트(2.92 g, 28.6 mmol, 1.2 eq), 구리 요오다이드(452 mg, 2.38 mmol, 0.1 eq), *L*-프롤린 나트륨 염(652 mg, 4.76 mmol, 0.2 eq)의 혼합물을 110℃로 질소 하에서 15 h 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분할하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/2, v/v)에 의해 정제하여 (3-클로로-8-메탄설포닐-퀴놀린-6-일)-메탄올(4.1 g, 64%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 2: 3-클로로-6-클로로메틸-8-메탄설포닐-퀴놀린의 제조



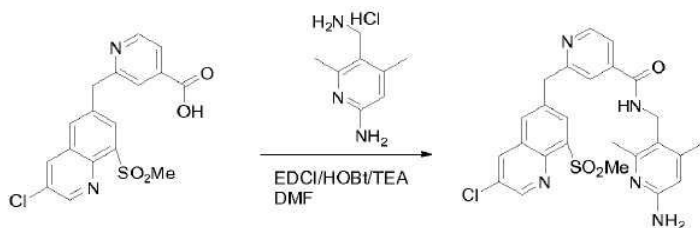
(3-클로로-8-메탄설포닐-퀴놀린-6-일)-메탄올(4.1 g, 15.1 mmol, 1.0 eq)에 SOCl₂(50 mL)를 부가하고 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에 용해하였다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃로 세척하고, 건조 및 농축하여 3-클로로-6-클로로메틸-8-메탄설포닐-퀴놀린(4.3 g, 99%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 3: 메틸 2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



디옥산(70 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-8-메탄설포닐-퀴놀린(4.3 g, 14.9 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(4.93 g, 16.4 mmol, 1.1 eq) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.04 g, 1.49 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축하였으며 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 50/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(2.3 g, 40%)를 노란색 고체로서 얻었다.

단계 4: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1108]

[1109]

DMF(10 mL) 중 2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(80 mg, 0.21 mmol, 1 eq)의 용액에 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(40 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq)와 이어서 EDCI(61 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq), HOBt(43 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq) 및 TEA(64 mg, 0.64 mmol, 3.0 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 45℃로 가열하였다. 물을 추가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아מיד(40 mg, 37%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 510.1, 실측치 509.8.

[1110]

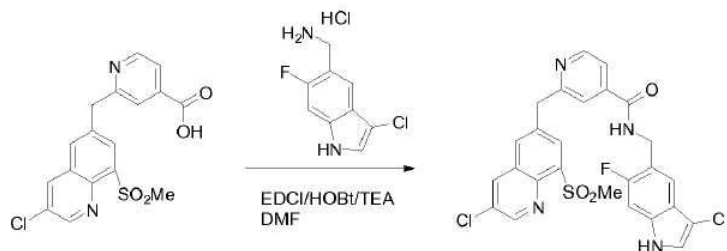
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.07 (d, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.66 (t, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.34 (d, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[1111]

실시예 68: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아מיד의 제조



N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아מיד



[1112]

[1113]

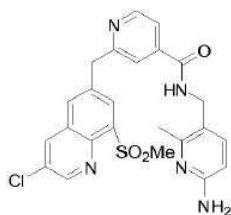
N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐) 퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아מיד(40 mg, 34%)는 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아מיד(실시예 67)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 557.1, 실측치 557.0.

[1114]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.41 (s, 1 H), 9.27 (t, 1 H), 9.07 (d, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.88(s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.23 (d, 2 H), 4.59 (d, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H).

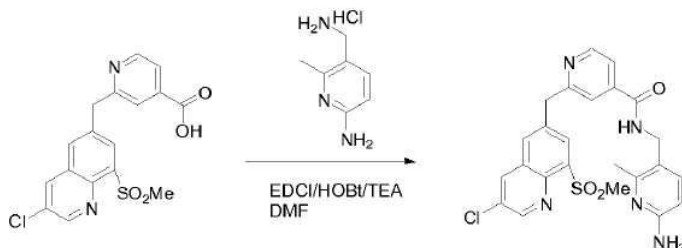
[1115]

실시예 69: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아מיד의 제조



N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[1116]



[1117]

[1118]

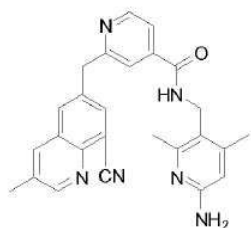
N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(40 mg, 34%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 67)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 496.1, 실측치 495.7.

[1119]

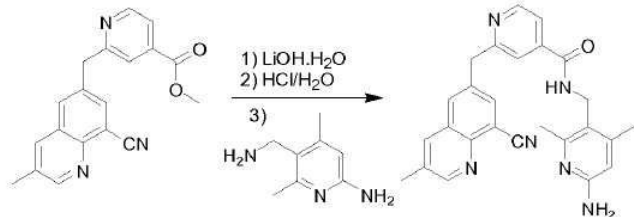
1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.07 (d, 1 H), 9.01 (t, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.23 (d, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.30 (d, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).

[1120]

실시예 70: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드



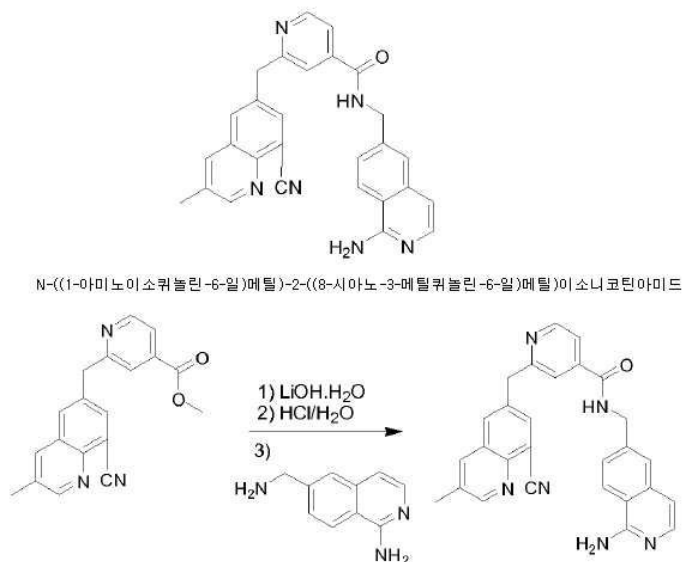
[1121]

[1122]

THF(16 mL)/H₂O(4 mL) 중 메틸 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(300 mg, 0.95 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(79.49 mg, 1.89 mmol, 2.0 eq)를 추가하였다. 혼합물을 40°C에서 1 h 동안 교반하고 pH 5로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화하였다. 혼합물을 진공 농축하고 잔류물을 후속 정제없이 직접 사용하였다. DMF(10 mL) 중 상기 미정제 생성물 및 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(285 mg, 1.89 mmol, 2.0 eq)의 용액에 HOBt(192.37 mg, 1.43mmol, 1.5 eq), EDCI(310.08 mg, 1.62 mmol, 1.7 eq) 및 Et₃N(0.53mL, 3.8 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일) 메틸)이소니코틴아미드(90 mg, 2 단계에 대해 21%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 437.2, 실측치 437.0.

[1123] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.89 (s, 1 H), 8.61 (t, 2 H), 8.23 (s, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.35 (d, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1124] 실시예 71: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

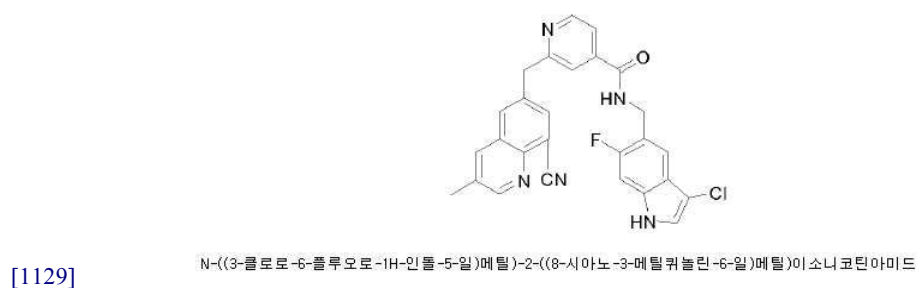


[1125]

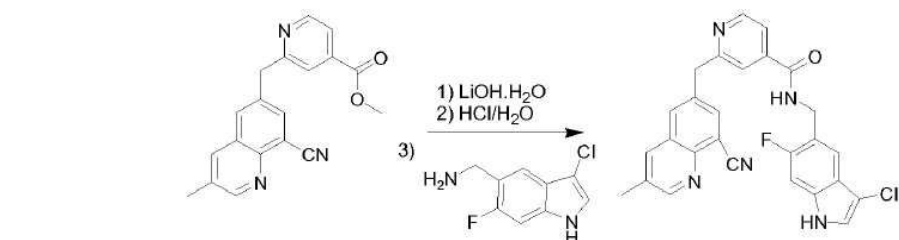
[1126] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(105 mg, 2 단계에 대해 24%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 70)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 459.2, 실측치 459.0.

[1127] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.41 (t, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.28 (d, 2 H), 8.16 (d, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 4.64 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[1128] 실시예 72: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1129]



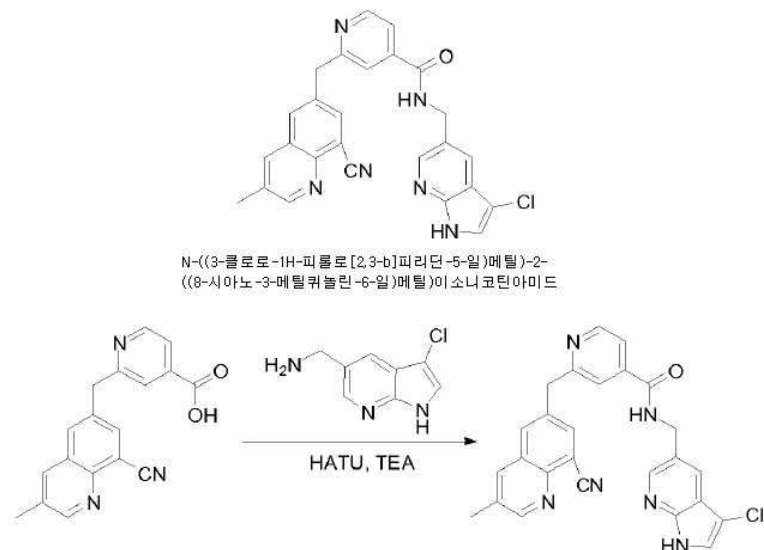
[1130]

[1131] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(100mg, 2 단계에 대해 21%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코

틴아미드(실시예 70)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 484.1, 실측치 483.9.

[1132] 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.32 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.27 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

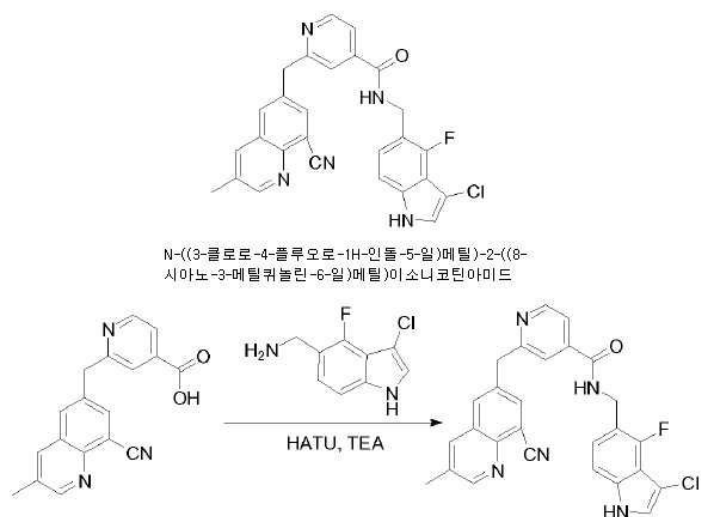
[1133] 실시예 73: N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1134]

[1135] DMF(5 mL) 중 2-((8-시아노-3-메틸-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산(100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) 및 (3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-메틸아민 하이드로클로라이드(144 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq)의 용액에 HATU(188 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq) 및 Et_3N (134 mg, 1.32 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(66 mg, 43%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 467.1, 실측치 466.8. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 11.97 (s, 1 H), 9.34 (t, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[1136] 실시예 74: N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

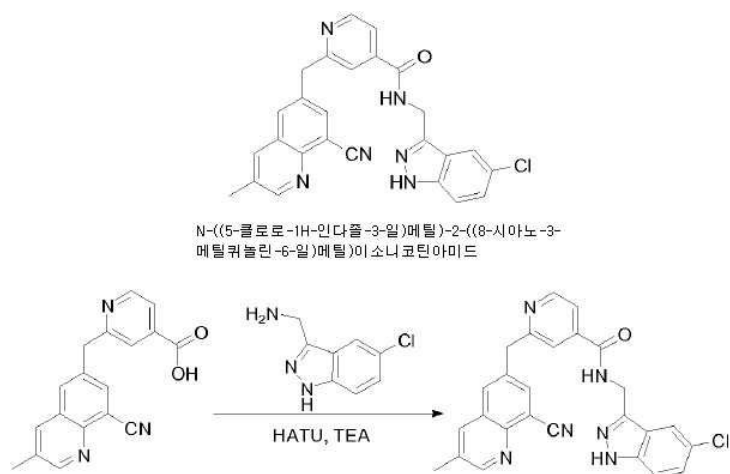


[1137]

[1138] N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(70 mg, 44%)를 N-((3-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 73)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 484.1, 실측치 483.8.

[1139] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.59 (s, 1 H), 9.23 (t, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 4.58 (d, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[1140] 실시예 75: N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

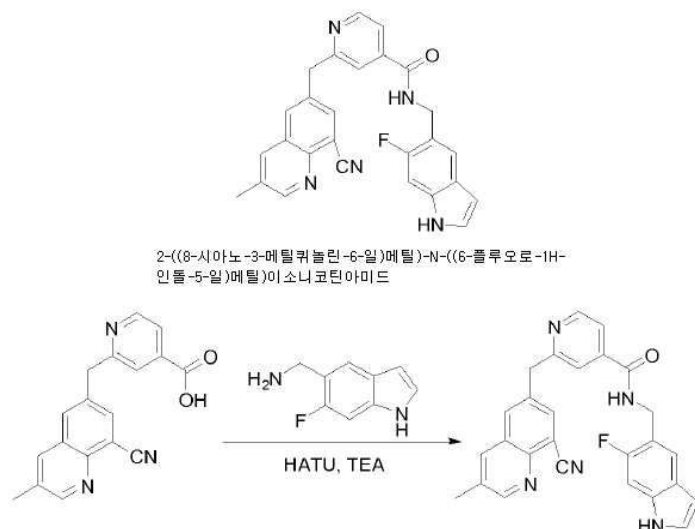


[1141]

[1142] N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(74 mg, 48%)는 N-((3-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 73)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 467.1, 실측치 466.8.

[1143] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.09 (s, 1 H), 9.38 (t, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.32 (d, 1H), 4.79 (d, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[1144] 실시예 76: 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

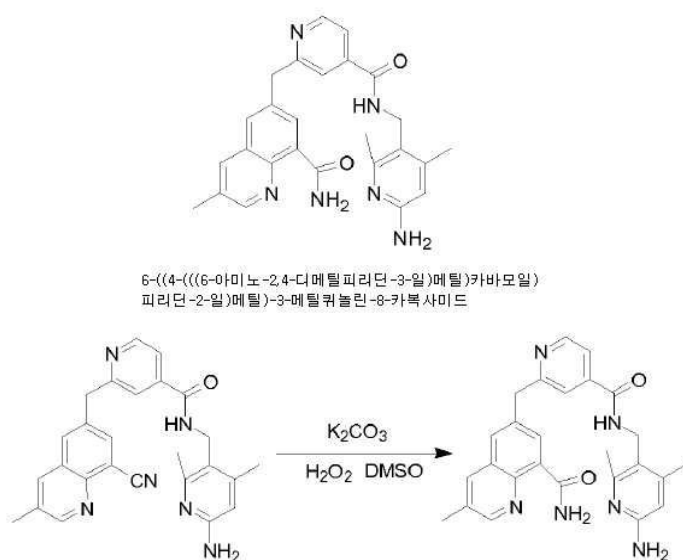


[1145]

[1146] 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드(70 mg, 46%)는 N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 73)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 450.2, 실측치 449.8.

[1147] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.11 (s, 1 H), 9.20 (t, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.26 (t, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.31(d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[1148] 실시예 77: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조



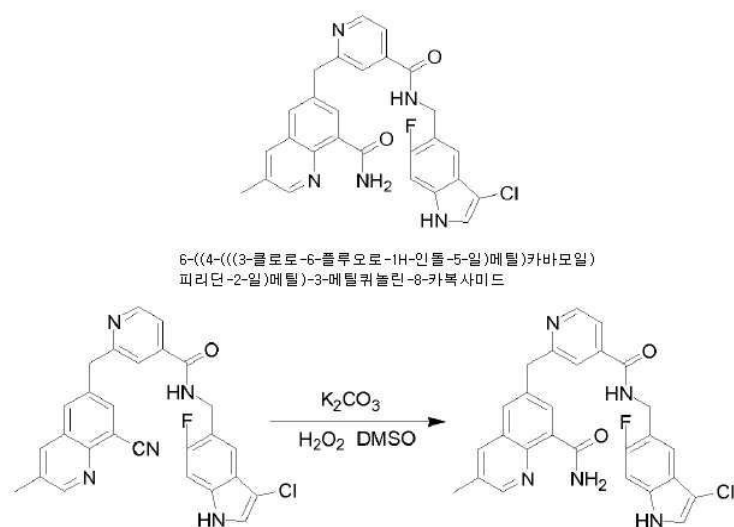
[1149]

[1150] DMSO(10 mL) 중 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(8-시아노-3- 메틸-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(80 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3 (180.7 mg, 1.31 mmol, 7.3 eq)의 용액에 H_2O_2 (1 mL)를 추가하였다. 혼합물을 50°C에서 3 h 동안 교반한 후, EtOAc 및 물을 추가하였고, 유기층을 농축하고 분취용-HPLC에 의해 정제하여 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘- 2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(4 mg, 4.8%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 455.2, 실측치 454.9.

[1151] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H),

8.25 (s, 1 H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H), 4.38 (d, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.21(s, 3 H).

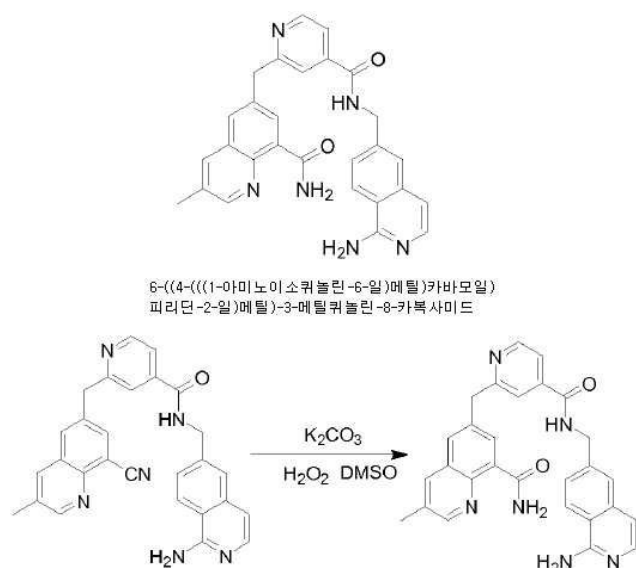
[1152] 실시예 78: 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조



[1153]

[1154] 6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(40 mg, 32%)를 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(실시예 77)에 대해 기술된 대로 회백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 502.1, 실측치 501.8. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 10.28 (d, 1 H), 9.31 (t, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.50(d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 4.64 (d, 2 H) , 4.45 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

[1155] 실시예 79: 6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조

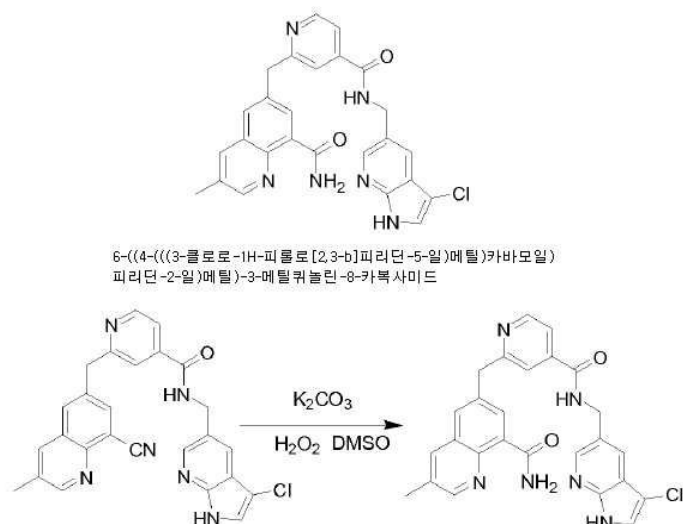


[1156]

[1157] 6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(35 mg, 48%)를 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(실시예 77)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 477.2, 실측치 476.9.

[1158] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H), 9.40 (t, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

[1159] 실시예 80: 6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조

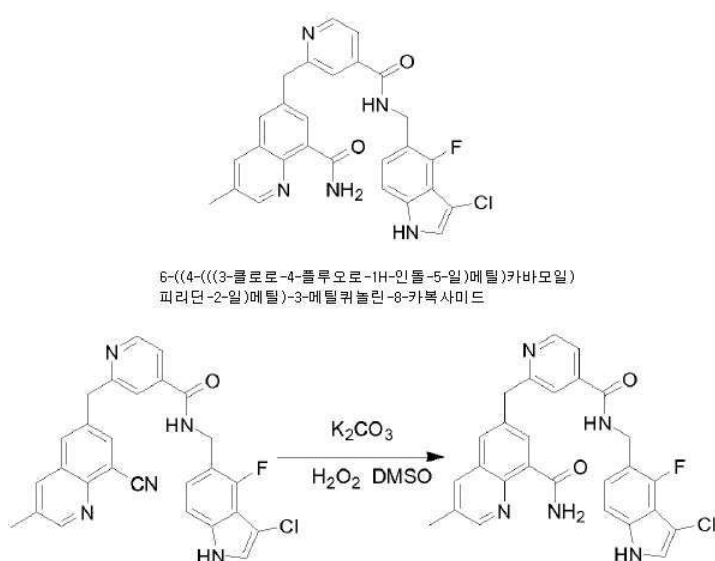


[1160]

[1161] 6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드 (20 mg, 38%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(실시예 77)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 485.1, 실측치 484.8.

[1162] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.23 (s, 1H), 9.36 (t, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

[1163] 실시예 81: 6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조



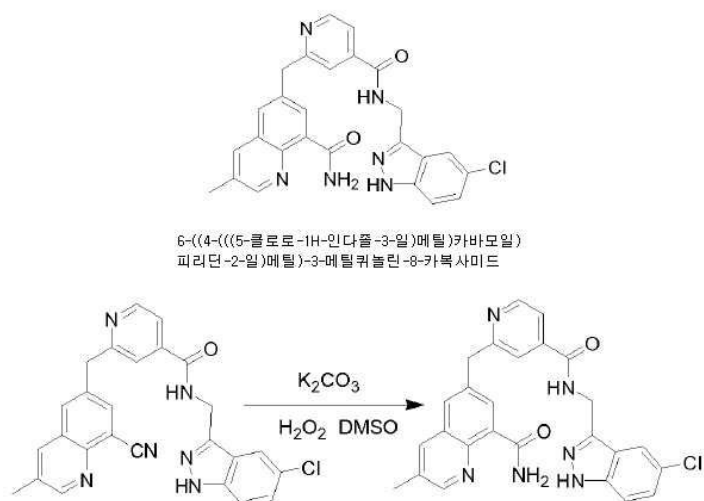
[1164]

[1165] 6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(30 mg, 41%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사

미드(실시예 77)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 502.1, 실측치 501.8.

[1166] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.59 (s, 1H), 10.23 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.58 (d, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H).

[1167] 실시예 82: 6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조



[1168]

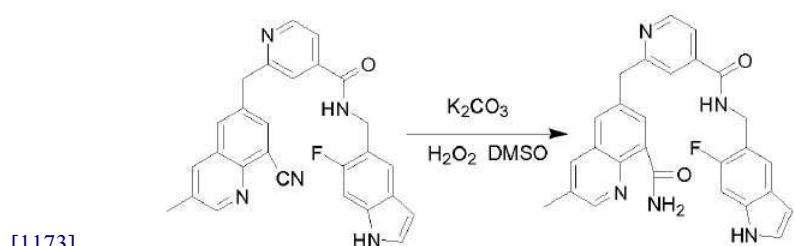
[1169] 6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(20 mg, 48%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(실시예 77)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 485.1, 실측치 484.8.

[1170] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.08 (s, 1H), 10.21 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1 H), 7.89 (s, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H).

[1171] 실시예 83: 6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드의 제조



[1172]



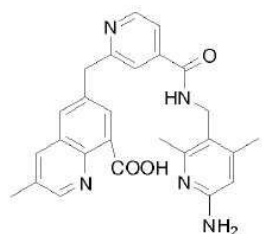
[1173]

[1174] 6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(20 mg, 35%)는 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드(실시예 77)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 485.1, 실측치 484.8.

77)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 468.2, 실측치 467.8.

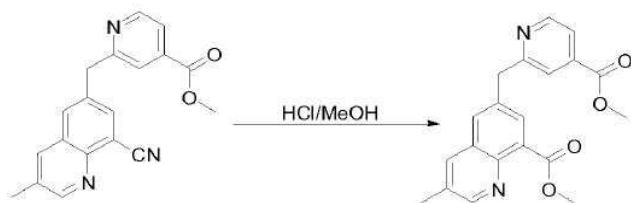
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.11 (s, 1H), 10.23 (s, 1 H), 9.23 (t, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H).

실시예 84: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산의 제조



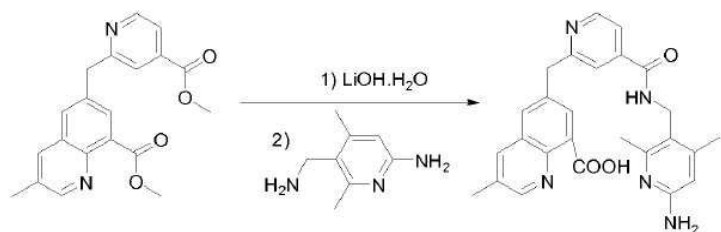
6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산

단계 1: 메틸 6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복실레이트의 제조



HCl/MeOH(10 M, 25 mL) 중 메틸 2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(500 mg, 1.58 mmol, 1 eq)의 혼합물을 환류 하에 1 주일 동안 가열하였다. rt로 냉각 후, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM으로 희석하고 sat. NaHCO₃로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 건조 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 2/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복실레이트(100 mg, 18%)를 노란색 고체로서 얻었다.

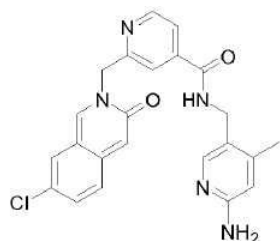
단계 2: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산의 제조



THF/H₂O (5 mL, 1:1) 중 메틸 6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복실레이트(100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(39 mg, 0.93 mmol, 3eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 5 h 동안 교반한 후 농축하였다. DMF(5 mL) 중 상기 미정제 생성물 및 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(88 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq)의 용액에 HATU(188 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq) 및 Et₃N(134 mg, 1.32 mmol, 4 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하고 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하고, 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산(2 mg, 2 단계에 대해 1.4%)을 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 456.2, 실측치 455.9.

[1184] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.80 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

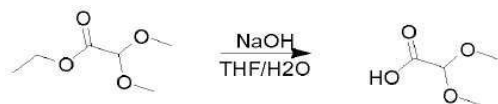
[1185] 실시예 85: N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드

[1186]

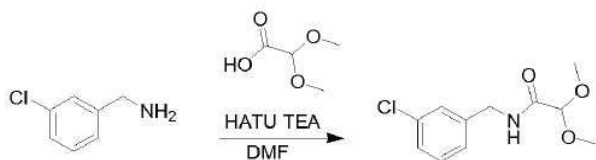
[1187] 단계 1: 디메톡시-아세트산의 제조



[1188]

[1189] THF(100 mL) 및 H_2O (100 mL) 중 에틸 2,2-디메톡시아세테이트(30 g, 170 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(8.2 g, 205 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 다음으로, 1 N HCl로 PH = 6까지 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시켜서 디메톡시-아세트산(15 g, 59%)을 노란색 오일로서 얻었다.

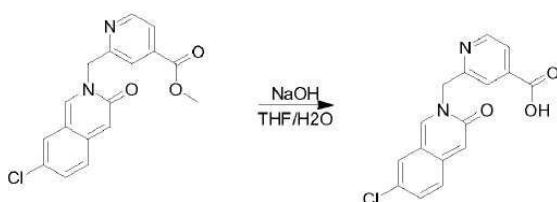
[1190] 단계 2: N-(3-클로로-벤질)-2,2-디메톡시-아세타미드의 제조



[1191]

[1192] DMF(200 mL) 중 디메톡시-아세트산(15 g, 100 mmol, 1.1 eq) 및 3-클로로-벤질아민(13 g, 92 mmol, 1.0 eq)의 용액에 HATU(40 g, 100 mmol, 1.1 eq) 및 Et_3N (38 mL, 300 mmol, 3 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 다음으로, EtOAc 및 물을 추가하고, 유기층을 농축하였으며 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(PE/EtOAc= 10/1-1/1, v/v) 상에서 정제하여 N-(3-클로로-벤질)-2,2-디메톡시-아세타미드(13.5 g, 50%)를 노란색 오일로서 얻었다.

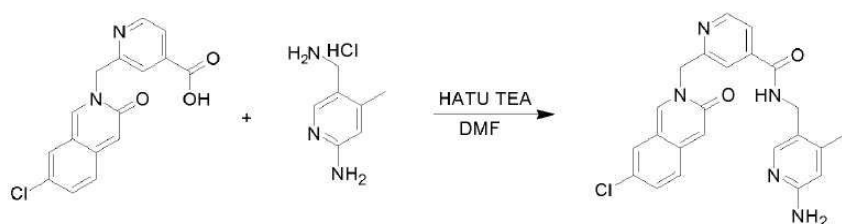
[1193] 단계 3: 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산의 제조



[1194]

[1195] THF(5 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 메틸 2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코티네이트(350 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq)의 용액에 NaOH(51 mg, 1.3 mmol, 1.2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반하였다. 다음으로 1 N HCl를 추가하여 PH = 6로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축하여 2-(3-클로로-8-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(320 mg, 91%)을 백색 고체로서 얻었다.

- [1196] 단계 4: N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

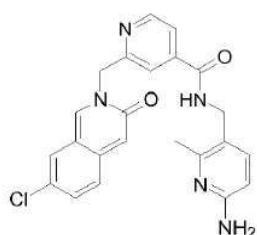


[1197]

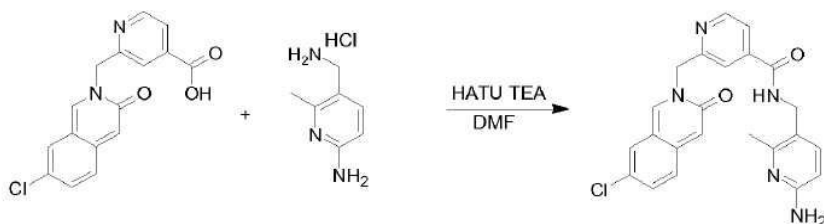
- [1198] DMF(10 mL) 중 2-((7-클로로-3-옥소-3H-이소퀴놀린-2-일)메틸)-이소니코틴산(50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) 및 5-아미노메틸-4-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(57 mg, 0.33mmol, 2.0 eq)의 용액에 HATU(73 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq) 및 Et₃N(1.0 mL, 7.1 mmol, 44 eq)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였고, EtOAc 및 물을 추가하였다. 유기층을 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드(25 mg, 36%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 434.1, 실측치 434.0.

- [1199] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.05 (s, 1 H), 9.88- 9.90 (t, 1 H), 8.68-8.69 (d, 1 H), 8.88-8.93 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.67-7.72 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 4.29-4.30 (d, 2 H), 2.13 (s, 3H).

- [1200] 실시예 86: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드

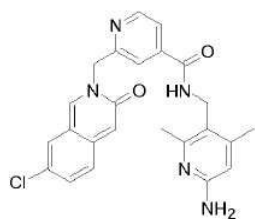


[1201]

- [1202] N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드(27 mg, 37%)는 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 85)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 434.1, 실측치 434.0.

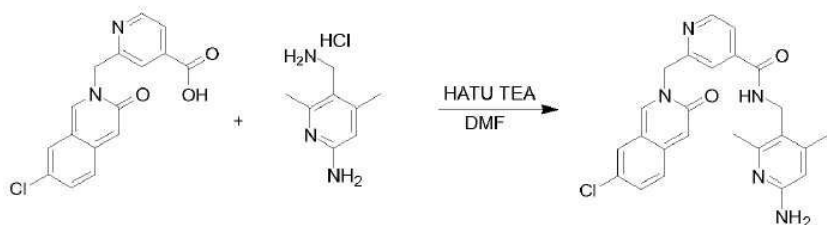
- [1203] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.05-9.07 (t, 1H), 9.04 (s, 1 H), 8.69- 8.70 (t, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.90- 7.92 (m, 1 H), 7.67-7.63(m, 2 H), 7.41 (s, 3 H), 7.23-7.26 (d, 1 H), 6.22-6.24 (d, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.28-4.30 (d, 2 H), 2.27 (s, 3H).

- [1204] 실시예 87: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드

[1205]



[1206]

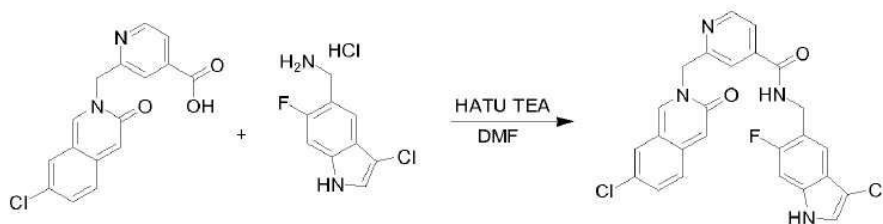
[1207] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 42%)는 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 85)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 448.1, 실측치 448.0.

[1208] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.71- 8.73 (t, 1 H), 8.66-8.68 (d, 1 H), 8.17-8.18 (d, 1 H), 7.87-7.92(m, 2 H), 7.67-7.70 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 4.33-4.34 (d, 2 H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[1209] 실시예 88: 2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드

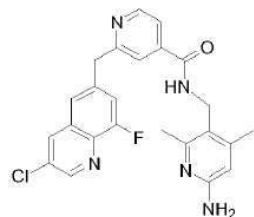


[1210]

[1211] 2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드 (55 mg, 70%)는 N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 85)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 495.1, 실측치 495.0.

[1212] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.40 (s, 1H), 9.33- 9.35 (t, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.72-8.73 (d, 1H), 8.17 (s, 1 H), 8.89-8.94(m, 2 H), 7.69-7.70 (d, 1 H), 7.66-7.67 (d, 1 H), 7.50-7.51 (d, 1 H), 7.24-7.45 (m, 2H), 7.21-7.24(d, 1H), 5.59 (D, 2 H), 4.58-4.60 (d, 2 H).

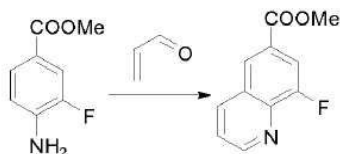
[1213] 실시예 89: N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드

[1214]

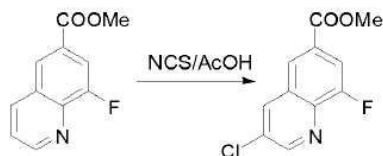
[1215] 단계 1: 메틸 8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[1216]

[1217] 메틸 4-아미노-3-플루오로벤조에이트(35 g, 0.207 mmol, 1 eq), 아크롤레인(17.4 g, 0.311 mol, 1.5 eq) 및 6 N HCl(600 mL)의 혼합물을 100℃에서 10분 동안 교반하였다. 다음으로 혼합물을 냉각시키고 pH ~5-6으로 NaHCO₃(aq)를 사용해 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과시킨 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE = 1/20, v/v)에 의해 정제하여 메틸 8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(11 g, 21%)를 노란색 고체로서 얻었다.

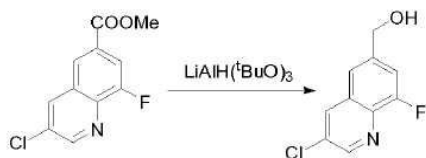
[1218] 단계 2: 메틸 3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[1219]

[1220] DMF 중 메틸 8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(11 g, 53.7 mmol, 1 eq)의 용액에 NCS(21.4 g, 0.161 mol, 3 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고, 물을 처리하고 고형 NaHCO₃로 중화시키고 rt에서 30분간 추가 교반하였다. 마지막으로, 분말화된 나트륨 티오설파이트를 조심스럽게 추가하여 과량의 NCS를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬-크로마토그래피에 의해 실리카 겔 상에서 정제하여 메틸 3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(11.5 g, 90%)를 노란색 고체로서 얻었다.

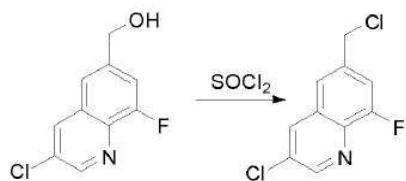
[1221] 단계 3: (3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[1222]

[1223] 메틸 3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(4.5 g, 18.8 mmol, 1 eq)의 용액에 LiAlH(t-BuO)₃(12.0 g, 47.1 mmol, 2.5 eq)를 추가하였다. 최종 혼합물을 40℃에서 12 h 동안 교반한 후 물을 추가하여 키펡하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2/1, v/v)에 의해 정제하여 (3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일)-메탄올(2.1 g, 53%)을 노란색 고체로서 얻었다.

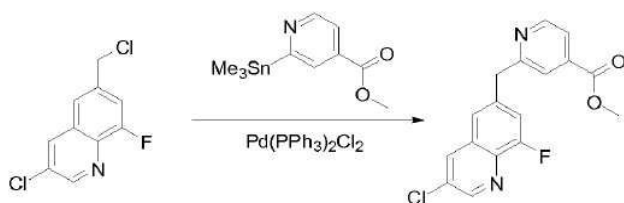
[1224] 단계 4: 3-클로로-6-클로로메틸-8-플루오로-퀴놀린의 제조



[1225]

[1226] SOCl_2 (50 mL) 중 3-클로로-8-플루오로-6-하이드록시메틸-퀴놀린 (2.1 g, 9.95 mmol, 1.0 eq)의 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 sat. NaHCO_3 용액을 처리하여 3-클로로-6-클로로메틸-8-플루오로-퀴놀린 (2.2 g, 96%)을 노란색 고체로서 얻었다.

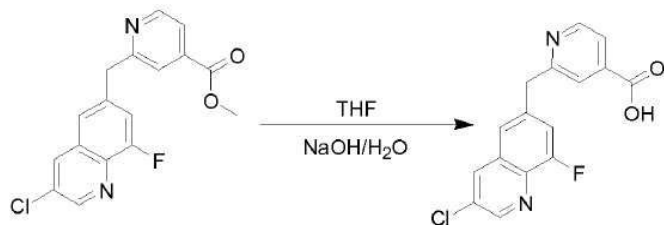
[1227] 단계 5: 메틸 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[1228]

[1229] 디옥산 (60 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-8-플루오로-퀴놀린 (2.2 g, 9.61 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트 (3.18 g, 10.6 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (674 mg, 0.96 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90°C 에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 200/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트 (1.6 g, 50%)를 노란색 고체로서 얻었다.

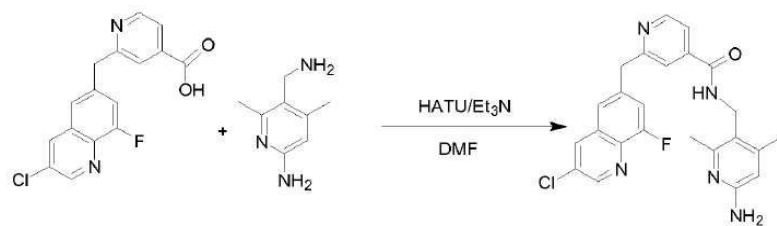
[1230] 단계 6: 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[1231]

[1232] THF (20 mL)/물 (10 mL) 중 메틸 2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트 (800 mg, 2.4 mmol, 1eq)의 용액에 NaOH (116 mg, 0.29 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로 수성 HCl (2 N)을 pH 6-7까지 반응 혼합물에 부가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였고, 유기층을 압력 하에 농축하였다. 회색 화합물을 다음 단계에서 직접 사용하였다 (500 mg, 76%).

[1233] 단계 7: N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



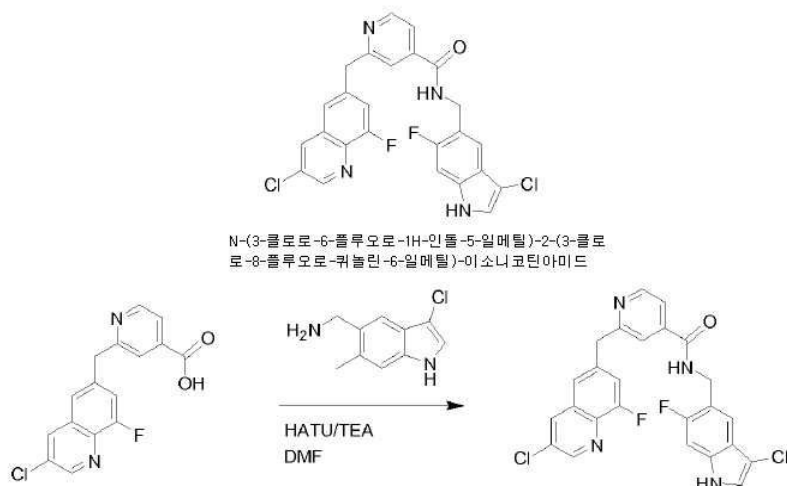
[1234]

[1235] DMF (10 mL) 중 2-(3-클로로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산 (100 mg, 0.3 mmol, 1 eq)의 용액에 5-아미노메틸-4, 6-디메틸-피리딘-2-일아민 (71 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq), HATU (137 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) 및 Et_3N (1 mL)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출

물을 건조, 농축시키고 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(39 mg, 29%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 450.1, 실측치 449.8.

[1236] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.88 (d, 1 H), 8.60-8.62 (m, 3 H), 7.75 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.58-7.61 (m, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 5.71(s, 2 H), 4.33 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1237] 실시예 90: N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조

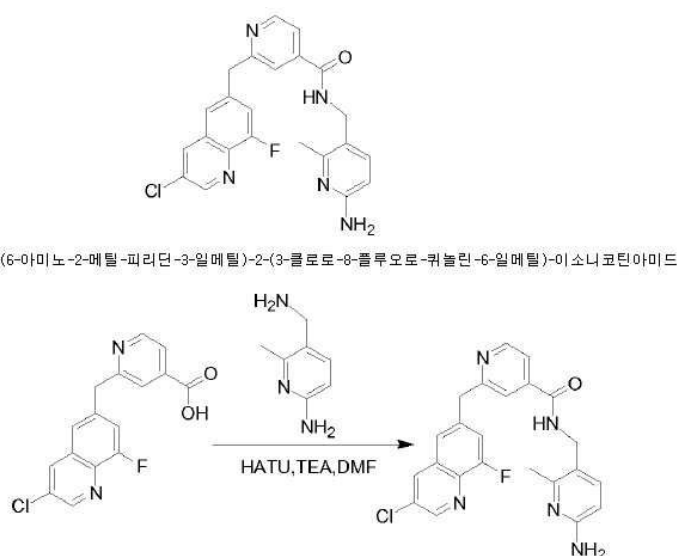


[1238]

[1239] N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(47 mg, 20%)를 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(실시예 89)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다; LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 497.1, 실측치 497.7.

[1240] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.38 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.61-8.66 (m, 2 H), 7.80(s, 1 H), 7.59-7.69 (m, 3 H), 7.43-7.50 (m, 2 H), 7.20-7.23 (d, 1 H), 4.57-4.59 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H).

[1241] 실시예 91: N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



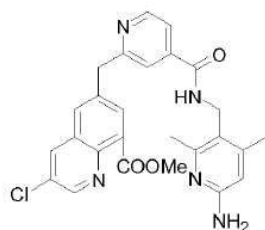
[1242]

[1243] N-(6-아미노-2-메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(45 mg, 22%)는 N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(3-클로로-8-플루오로-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(실

시에 89)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 436.1, 실측치 436.0.

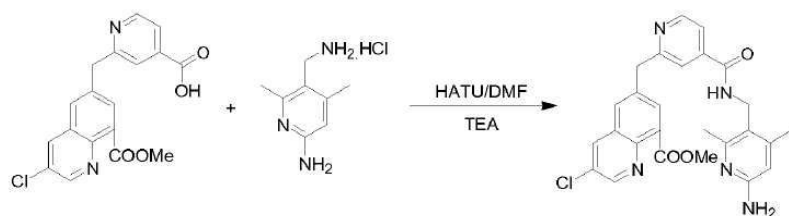
[1244] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.97 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.6-8.64 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 5.80 (d, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.29 (d, 2H).

[1245] 실시예 92: 메틸 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트의 제조



메틸 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트

[1246]



[1247]

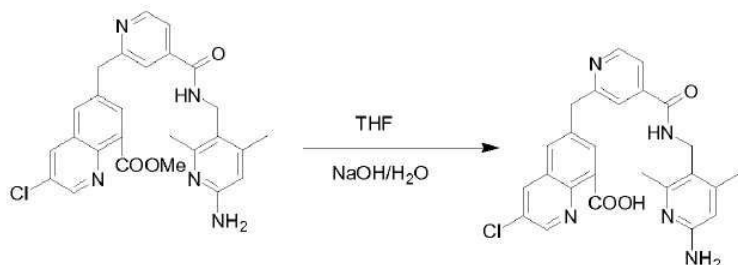
[1248] DMF(10 mL) 중 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(95 mg, 0.43 mmol, 1.7 eq)의 용액에 2-((3-클로로-8-(메톡시카보닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산(90 mg, 0.25 mmol, 1 eq), HATU(123 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq), 및 Et_3N (0.5 mL)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조시키고, 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸) 카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트(100 mg, 81.9%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 490.2, 실측치 490.1.

[1249] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.89-8.90 (m, 1 H), 8.59-8.63 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 7.91-7.92 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.33-4.34 (d, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H).

[1250] 실시예 93: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산의 제조



6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실산



[1251]

[1252]

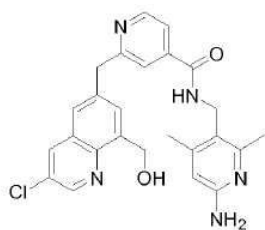
THF(10 mL) 중 메틸 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트(50 mg, 0.1 mmol, 1 eq)의 용액에 물(2 mL) 중 NaOH(4.9 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq)의 용액을 부가하고 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, pH 5로 AcOH를 사용해 산성화시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고 분취용-HPLC에 의해 정제하여 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일) 피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실산(31.3 mg, 65.7%)을 회색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 476.1, 실측치 476.1.

[1253]

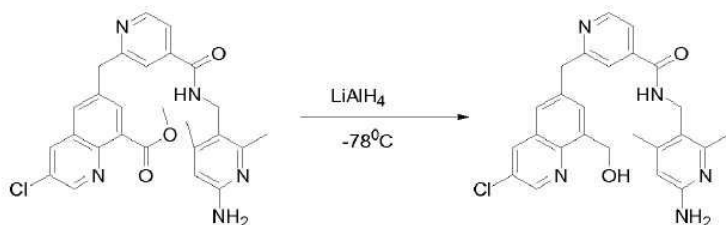
1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.99 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.59-8.62 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.33 (d, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1254]

실시예 94: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드



[1255]

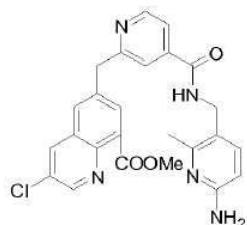
[1256]

건조 THF 중 메틸 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트(100 mg, 0.2 mmol, 1eq)의 용액에 $-78^\circ C$ 이하에서 N_2 하에 20분 동안 $LiAlH_4$ 를 점적하였다. 반응 혼합물을 5 h 동안 교반한 후, 칼륨 나트륨 타르테이트로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조시키고, 농축하였으며 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(6.5 mg, 7%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS

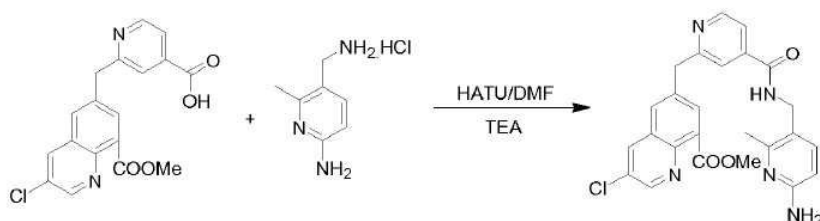
(M+H⁺) m/z 계측치 462.2, 실측치 462.1.

[1257] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.81 (d, 1 H), 8.59-8.63 (m, 2 H), 8.50 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 5.26-5.28 (t, 1 H), 5.07 (d, 1 H), 4.32-4.33 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1258] 실시예 95: 메틸 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트의 제조



메틸 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트

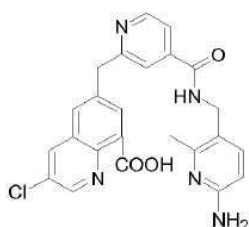


[1259]

[1260] DMF(10 mL) 중 5-아미노메틸-6-메틸-피리딘-2-일아민(89 mg, 0.43 mmol, 1.7 eq)의 용액에 2-((3-클로로-8-(메톡시카보닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산(90 mg, 0.25 mmol, 1 eq), HATU(123 mg, 0.32 mmol, 1.3 eq), 및 Et₃N(0.5 mL)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 다음으로, 물로 채칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(DCM/MeOH = 20/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트(100 mg, 84.7%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 476.1, 실측치 476.1.

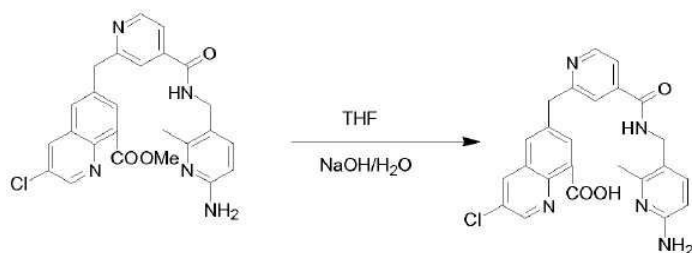
[1261] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.98 (t, 1 H), 8.90 (m, 1 H), 8.61-8.63 (m, 2 H), 8.00 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).

[1262] 실시예 96: 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산의 제조



6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산

[1263]

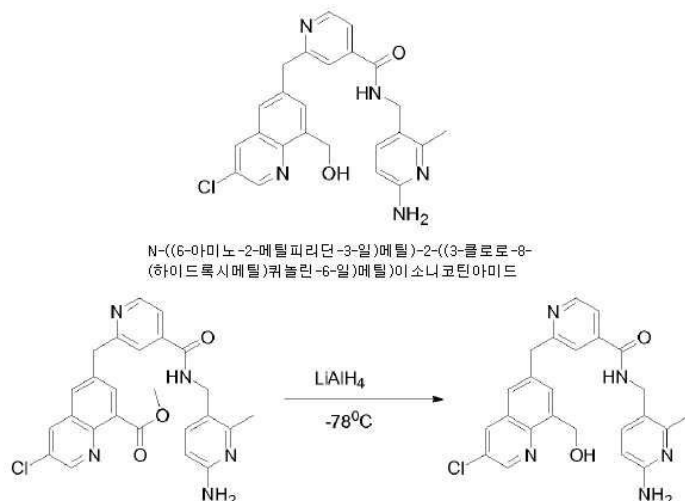


[1264]

[1265] 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산(54 mg, 83.59%)은 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카르복실산(실시예 93)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 462.1, 실측치 462.1.

[1266] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.07 (d, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 6.21 (d, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.28 (d, 2 H), 2.27 (s, 3 H).

[1267] 실시예 97: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-((하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1268]

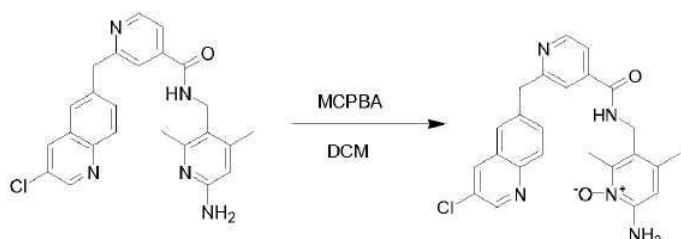
[1269] N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-((하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(12.8 mg, 13.6%)는 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-((하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 94)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 448.1, 실측치 448.1.

[1270] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.98 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.72 (t, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (d, 1H), 2.27 (s, 3H).

[1271] 실시예 98: 6-아미노-3-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-2,4-디메틸피리딘 1-옥시드의 제조



6-아미노-3-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)아미도)메틸)-2,4-디메틸피리딘 1-옥사이드



[1272]

[1273]

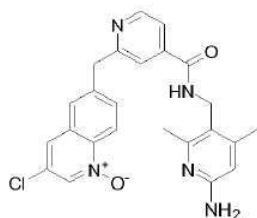
건조 DCM 중 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(50 mg, 0.11 mmol, 1 eq)의 용액에 m-CPBA를 추가하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, 칼륨 나트륨 타르테이트로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조, 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 6-아미노-3-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-2,4-디메틸피리딘 1-옥사이드(12.8 mg, 13.6%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 448.1, 실측치 448.1.

[1274]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.82 (s, 1 H), 8.73 (t, 1 H), 8.60-8.61 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.70-7.73 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 4.34 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H).

[1275]

실시예 99: 6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥사이드의 제조

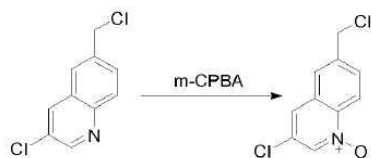


6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥사이드

[1276]

[1277]

단계 1: 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린 1-옥사이드의 제조

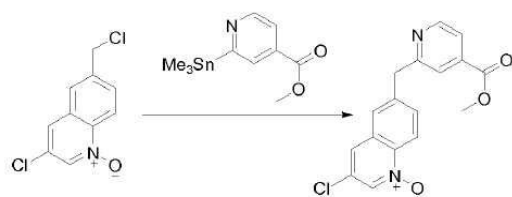


[1278]

[1279]

건조 DCM(20 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린(500 mg, 2.37 mmol, 1 eq)의 용액에 m-CPBA(1.23 g, 7.11 mmol, 3 eq)를 추가하였다. 혼합물을 40°C에서 5 h 동안 교반하였다. 다음으로 반응물을 sat. $NaHCO_3$ 로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/3, v/v) 상에서 정제하여 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린 1-옥사이드(400 mg, 74%)를 노란색 고체로서 얻었다.

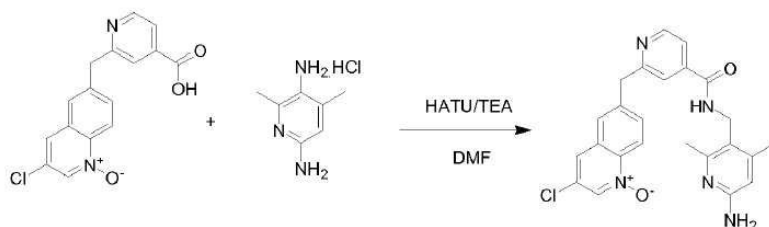
[1280] 단계 2: 3-클로로-6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드의 제조



[1281]

[1282] 디옥산(10 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린 1-옥사이드(400 mg, 1.76 mmol, 1.0 eq)의 용액에 메틸 2-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트(583 mg, 1.94 mmol, 1.1 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (126 mg, 0.18 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반한 후, 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)에 의해 정제하여 3-클로로-6-((4-(메톡시카보닐)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드(210 mg, 36%)를 노란색 고체로서 얻었다.

[1283] 단계 3: 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥사이드의 제조



[1284]

[1285] DMF(10 mL) 중 2-(3-클로로-1-oxy-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(100 mg, 0.32 mmol, 1 eq)의 용액에 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(106 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq), HATU(182 mg, 0.48 mmol, 1.5eq), 및 Et_3N (1 mL)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조, 농축시키고 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥사이드(30 mg, 21%)를 회색 고체로서 얻었다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 448.1, 실측치 447.8.

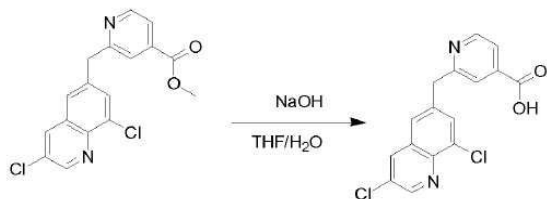
[1286] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.74 (d, 1 H), 8.59-8.63 (m, 2 H), 8.38 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.73-7.75 (m, 2 H), 7.59-7.61 (m, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 4.33 (d, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16(s, 3 H).

[1287] 실시예 100: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1288]

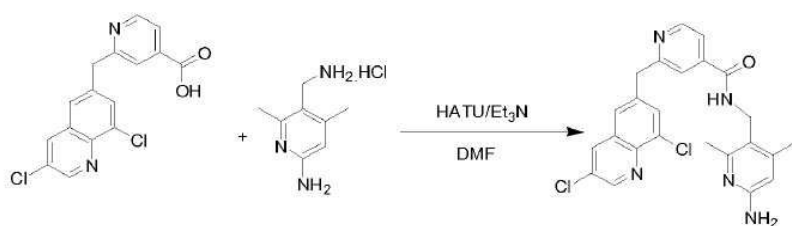
[1289] 단계 1: 2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[1290]

[1291] THF(10 mL)/물(5 mL) 중 메틸 2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트(300 mg, 0.86 mmol, 1 eq)의 용액에 NaOH(42 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq)를 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하고 수성 HCl(2 N)을 부가하여 pH 4로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 압력 하에 농축시키고 후속 정제없이 미정제 생성물(170 mg, 59%)을 얻었다.

[1292] 단계 2: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

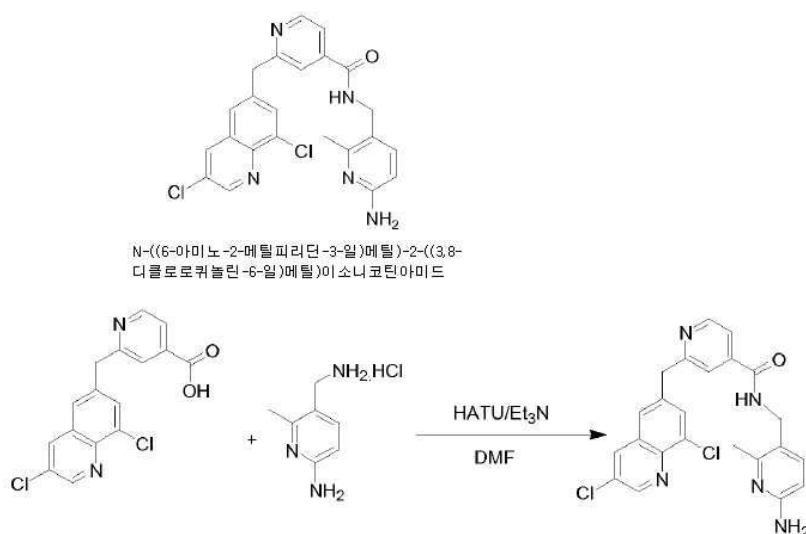


[1293]

[1294] DMF(10 mL) 중 2-((3,8-디클로로-퀴놀린-6-일)메틸)-이소니코틴산(80 mg, 0.24 mmol, 1 eq)의 용액에 5-아미노메틸-4, 6-디메틸-피리딘-2-일아민(83 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq), HATU(110 mg, 0.29 mmol, 1.2 eq), 및 Et₃N(121.2 mg, 1.2 mmol, 5 eq)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조, 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(16 mg, 14%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 466.1, 실측치 465.8.

[1295] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1 H), 8.60-8.66 (m, 3 H), 7.77-7.94 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.68-7.71 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 4.33-4.34 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H).

[1296] 실시예 101: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1297]

[1298] N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(25 mg, 23%)는 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 100)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H)⁺ m/z 예측치 452.1, 실측치 451.8.

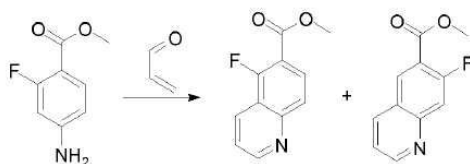
[1299] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.94-8.98 (m, 2 H), 8.63-8.64 (m, 2 H), 7.95 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 6.24-6.26 (m, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 4.28-4.36 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H)

[1300] 실시예 102: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1301]

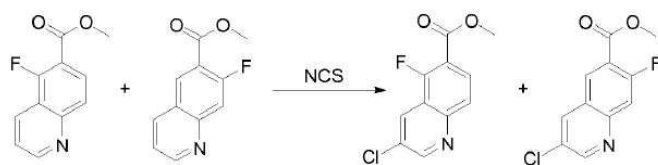
[1302] 단계 1: 메틸 5-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 7-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[1303]

[1304] 500 mL의 6 N HCl 용액 중 메틸 4-아미노-2-플루오로벤조에이트(20.0 g, 0.129 mol, 1 eq) 및 p-클로라닐(35.0 g, 0.142 mol, 1.1 eq)의 혼합물에 아크롤레인(13.5 g, 0.194 mol, 1.5 eq, 80% 순도)을 추가하였다. 혼합물을 100℃에서 10분간 교반하였다. rt로 냉각 후, 혼합물을 pH 3으로 sat. NaHCO₃를 사용해 염기화하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 CHCl₃로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼(EtOAc/PE = 1/10, v/v) 상에서 정제하여 메틸 5-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 7-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(3.0 g, 11%)를 노란색 고체로서 얻었다.

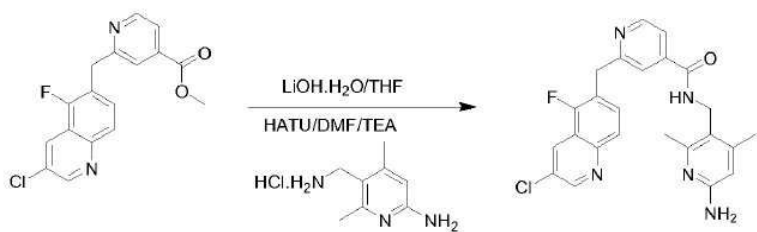
[1305] 단계 2: 메틸 3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 3-클로로-7-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[1306]

[1307] DMF(90 mL) 중 메틸 5-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 7-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(3.7 g, 18.0 mmol, 1 eq)의 혼합물의 용액에 NCS(7.2 g, 54.0 mmol, 3 eq)를 추가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 40분간 N₂ 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고, 물로 처리하고, 고체 NaHCO₃로 중화시키고 rt에서 30분간 교반하였다. 분말화 나트륨 티오설파이트를 조심스럽게 추가하여 과량의 NCS를 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조하고 진공 농축하였다. 미정제 생성물을 플래쉬-크로마토그래피에 의해 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트 및 메틸 3-클로로-7-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(2.1 g, 49%)의 혼합물을 노란색 고체로서 얻었다.

[1308] 단계 3: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



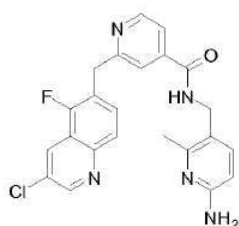
[1309]

[1310]

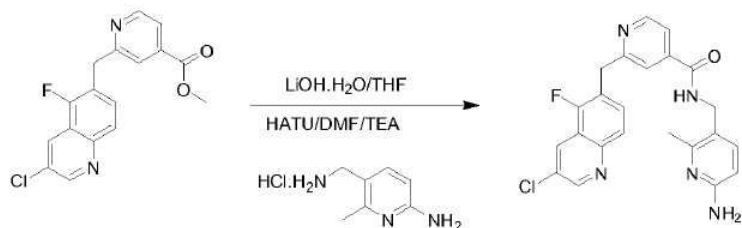
THF(5 mL)/H₂O(5 mL) 중 메틸 3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-카복실레이트(104.4 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(26.87 mg, 0.64 mmol, 2 eq)를 추가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 h 동안 교반하고 pH 5로 1 N HCl 용액을 사용해 산성화시켰다. 혼합물을 진공 농축시키고 잔류물을 후속 정제없이 직접 사용하였다. DMF(10 mL) 중 상기 미정제 생성물의 용액에 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민(106 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq), HATU(182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq), 및 Et₃N(1 mL)을 추가하였다. 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 다음으로, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조, 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(17 mg, 12.4%)를 백색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 450.1, 실측치 450.1. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.87 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 3H), 7.93 (d, 1 H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.66 (s, 2 H), 4.33-4.38 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[1311]

실시예 103: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

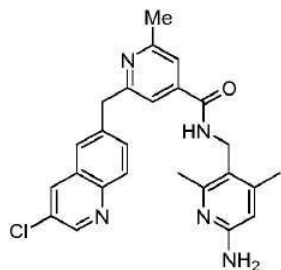


[1312]

[1313]

N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 32%)를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 102)에 대해 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 예측치 436.1, 실측치 436.1. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.99 (m, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.57 (d, 2 H), 7.94 (d, 1 H), 7.63-7.81 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.27 (d, 2 H), 2.27 (s, 3 H).

[1314] 실시예 104: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드

[1315]

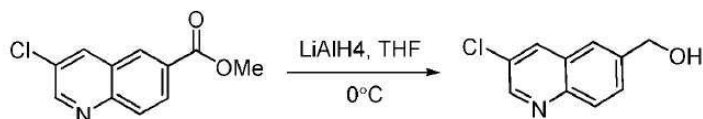
[1316] 단계 1: 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조



[1317]

[1318] DMF(200 ml) 중 메틸 퀴놀린-6-카복실레이트(15.0 g, 80.2 mmol, 1.0 eq)의 용액에 N-클로로숙신이미드(21.4 g, 0.16 mol, 2.0 eq)를 부가하고 반응 혼합물을 120°C에서 20 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각하고, 염수로 처리하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 진공 농축시켰다. 미정제 생성물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(EtOAc/PE = 1/8, v/v) 상에서 정제하여 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(9.1 g, 51%)를 노란색 고체로서 얻었다.

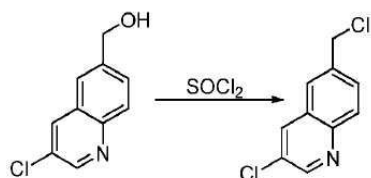
[1319] 단계 2: 메틸 (3-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조



[1320]

[1321] 건조 THF 중 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(8g, 36.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiAlH₄(THF 중 2.5M, 5.8 mL, 0.4 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반하였다. 이 기간 후, 추가의 LiAlH₄(THF 중 2.5M, 2.8mL, 0.2 eq)를 부가하였다. 시스템을 추가 30분간 0°C에서 교반하고 1 N의 수성 NaOH를 서서히 부가하여 켄칭하였다. 최종 침전물을 여과하고, 여과물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기층을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 20/1~5/1, v/v)에 의해 정제하여 (3-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올(4.8 g, 69%)을 백색 고체로서 얻었다.

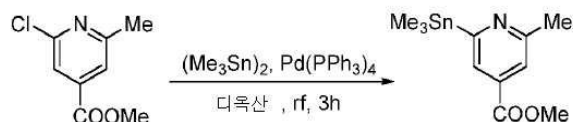
[1322] 단계 3: 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린의 제조



[1323]

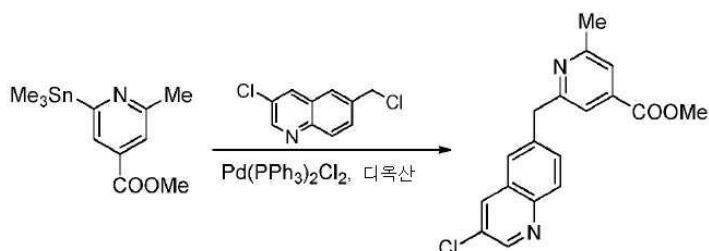
[1324] (3-클로로-퀴놀린-6-일)-메탄올(3.3 g, 17.1 mmol, 1.0 eq)에 SOCl₂(50 mL)을 부가하고 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃로 세척하고, 건조 및 농축시켜 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린(3.4 g, 94%)을 노란색 고체로서 얻었다.

단계 4: 메틸 2-메틸-6-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트의 제조



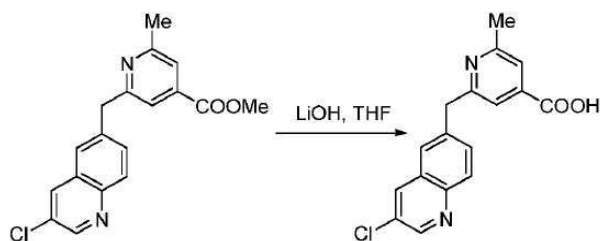
헥사메틸디스탄난(0.21mL, 334 mg, 1.02 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(70 mg, 0.06 mmol)을 건조 디옥산(10 mL) 중 메틸 2-클로로-6-메틸이소니코티네이트(100 mg, 0.54 mmol)의 용액에 부가하고 최종 혼합물을 3 h 동안 N₂ 하에 환류하였다. 다음으로 EtOAc(50 mL) 및 물(100 mL)을 부가하였다. 층을 분리하고 유기층을 물(5 X 100 mL)로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 용매를 회전식 증발기에 의해 제거하여 미정제 잔류물을 남기고 후속 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

단계 4: 메틸 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코티네이트의 제조



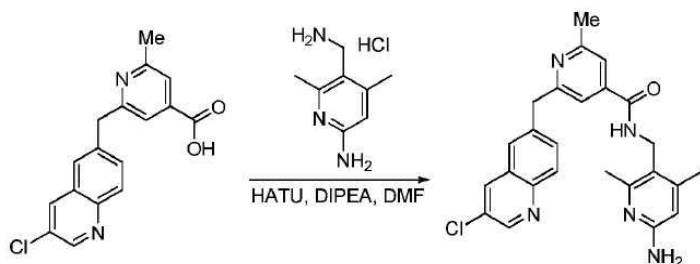
디옥산(10 mL) 중 3-클로로-6-클로로메틸-퀴놀린(110 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq) 및 미정제 메틸 2-메틸-6-(트리메틸스타닐)이소니코티네이트의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂(36 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq)를 부가하였다. 혼합물을 90℃에서 3 h 동안 질소 분위기 하에서 교반하고, 용매를 스트립핑하고 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/PE = 10/1~5:1, v/v)에 의해 정제하여 메틸 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코티네이트(70 mg, 40%)를 노란색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H).

단계 5: 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴산의 제조



THF/H₂O(5 mL/1 mL) 중 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코티네이트(70 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 LiOH(71 mg, 2.1 mmol, 10 eq.)를 부가하였다. 최종 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반하였고, 모든 출발 물질이 소비되었다(TLC로 확인). 휘발성 용매를 회전식 증발기에서 제거하고, 수성 잔류물을 1 M HCl로 중화시키고 EtOAc(10 mL X 3)를 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하여 미정제 산(50 mg, 75%)을 얻어, 후속 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 6: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일) 메틸)- 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴아미드의 제조



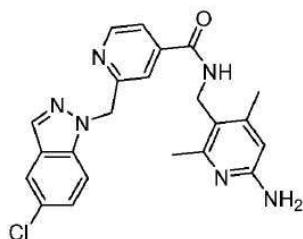
[1335]

[1336]

DMF(5 mL) 중 2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴산(50 mg, 0.16 mmol, 1.0eq.)의 용액에 5-아미노메틸-6-메틸-피리딘-2-일아민 하이드로클로라이드(33 mg, 0.019 mmol, 1.2 eq.)와 이어서 HATU(91 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq.) 및 DIPEA(0.08 mL, 0.48 mmol, 3.0 eq.)를 0℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 2h 동안 N₂ 하에 교반하였다. 물(20 mL)을 부가하고, 혼합물을 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM: MeOH= 15:1)에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일) 메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴아미드(24 mg, 34%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 446.2, 실측치 446.2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.83 (d, 1H), 8.66 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.32(s, 2 H), 4.32 (d, 2H), 4.29 (s, 2 H), 2.48(s, 3 H), 2.37(s, 3 H), 2.23(s, 3 H).

[1337]

실시예 105: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

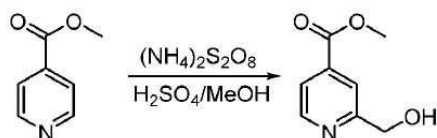


N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드

[1338]

[1339]

단계 1: 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트의 제조

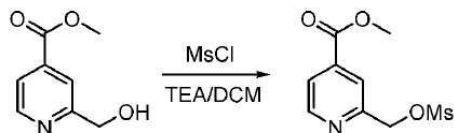


[1340]

[1341]

MeOH(70 mL) 중 메틸 이소니코티네이트(5.0 g, 36.5 mmol, 1.0 eq)의 용액에 농축 H₂SO₄(300 mg, 3.1 mmol, 0.086 eq)를 rt에서 점적하였다. 상기 혼합물을 환류 온도에서 가열하고, 여기서 (NH₄)₂S₂O₈(15.0 g, 30 mL 물 중 65.7 mmol)의 용액을 점적하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가 30분간 유지시키고, rt로 냉각시키고, 4 M NaOH 및 수성 NaHCO₃를 처리하여 약 pH 7로 하였다. 수성 혼합물을 진공 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(100 mL X 2)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시켰으며 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= 1/3 내지 1/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 3-클로로퀴놀린-6-카복실레이트(1.5 g, 25%)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (M+H⁺) m/z 계측치 168, 실측치 168.0. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H).

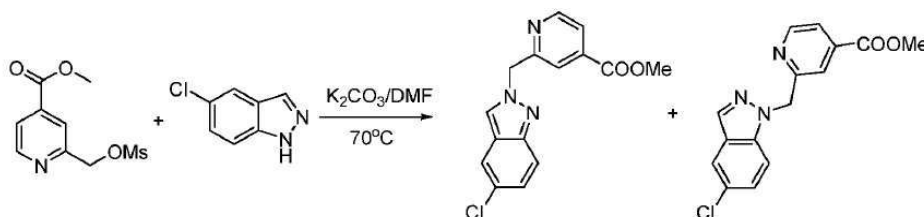
[1342] 단계 2: 메틸 2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)이소니코티네이트의 제조



[1343]

[1344] DCM(15 mL) 중 메틸 2-(하이드록시메틸)이소니코티네이트(1.0 g, 6.0 mmol, 1.0 eq) 및 TEA(1.2 g, 12.0 mmol, 2.0 eq)의 교반 용액에 MsCl(755 g, 6.6 mmol, 1.1 eq)를 0℃에서 부가하였다. 최종 혼합물을 rt에서 추가 30 분간 교반하고, DCM(60 mL)로 희석하고, 물(30 mL), 염수(30 mL x2)로 세척하고, 건조 및 농축시켜 메틸 2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)이소니코티네이트(1.2 g, 82%)를 진갈색 오일로서 얻었다.

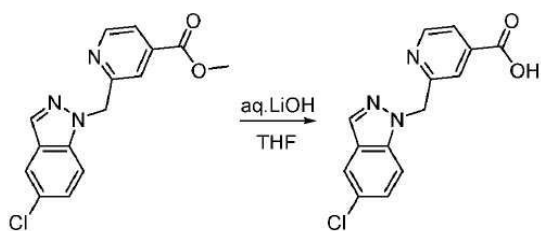
[1345] 단계 3: 메틸 2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[1346]

[1347] DMF(5 mL) 중 메틸 2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)이소니코티네이트(300 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq), 5-클로로-1H-인다졸(280 mg, 1.84 mmol, 1.5 eq) 및 K₂CO₃(337 mg, 2.44 mmol, 2eq)를 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물(30 mL), 염수(30 mL X 2)로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= 10/1~5/1 v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코티네이트(120 mg, 33%)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.68 (d, 1H), 8.00 (s, 1 H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (s, 1 H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.73 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H). 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(PE/EtOAc= 5/1 내지 3/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코티네이트(70 mg, 19%)를 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.73 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.64-7.60 (m, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H).

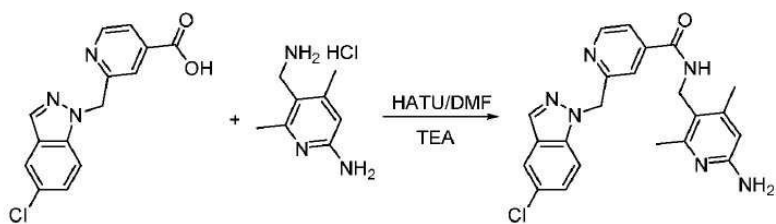
[1348] 단계 4: 2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴산의 제조



[1349]

[1350] THF (5 mL) 중 메틸 2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코티네이트(270 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(375 mg, 8.9 mmol, 10.0 eq) 및 물(5 mL)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시키고 대부분의 THF를 제거하였다. 수성 혼합물을 1M HCl을 사용하여 약 pH 7로 조정하였다. 백색 현탁물을 여과하고 고체를 물(10 mL)로 세척하고, 진공 하에 증발 건조시켜 2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴산(240 mg, 93%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1351] 단계 5: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1352]

[1353]

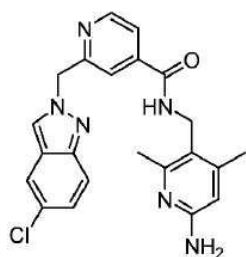
DMF(3 mL) 중 2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴산(100 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq), TEA(101 mg, 1.0 mmol, 3.0 eq) 및 5-(아미노메틸)-4,6-디메틸피리딘-2-아민 하이드로클로라이드(65 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq)의 교반된 혼합물에 HATU (264 mg, 0.7 mmol, 2.0 eq)를 0℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반한 후, EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 새로운 혼합물을 물(30 mL), 염수(30 mL x2)로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(DCM/MeOH = 50/1 내지 20/1, v/v) 상에서 다음으로 Prep-TLC(DCM/MeOH =20/1, v/v)에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드(10 mg, 7%)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS (M+H⁺) m/z 계측치 421, 실측치 421.0.

[1354]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.68 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.82-5.73(m, 4 H), 4.30 (d, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H). LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 421.2, 실측치 421.0.

[1355]

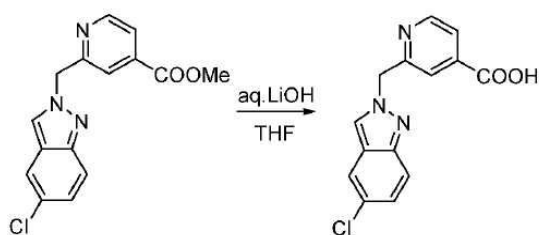
실시예 106: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드

[1356]

단계 1: 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴산의 제조



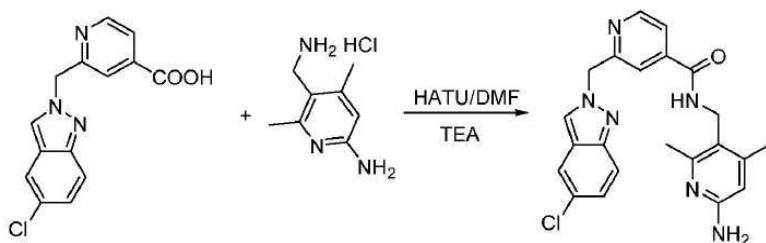
[1358]

[1359]

THF(5 mL) 중 메틸 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일) 메틸)이소니코티네이트(150 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq)의 용액에 LiOH·H₂O(208 mg, 5.0 mmol, 10.0 eq) 및 물(5 mL)을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축하여 대부분의 THF를 제거하였다. 수성 혼합물을 1M HCl을 사용해 pH ~7로 조정하였다. 백색 현탁물을 여과하고 고체를 물(10 mL)로 세척하고, 농축하여 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴산(110 mg, 77%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1360]

단계 2: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1361]

[1362]

DMF(3 mL) 중 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴산(110 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq), TEA(105 mg, 1.0 mmol, 3.0 eq) 및 5-((아미노메틸)-4,6-디메틸피리딘-2-아민) 하이드로클로라이드(71 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq)의 교반 혼합물에 HATU(290 mg, 0.76 mmol, 2.0 eq)를 0℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반 한 후, EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 새로운 혼합물을 물(30 mL), 염수(30 mL X 2)로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔(DCM/MeOH = 50/1 내지 10/1, v/v) 상에서 그리고 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1, v/v)에서 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 19%)를 백색 고체로서 얻었다. LCMS ($M+H^+$) m/z 계측치 421.2, 실측치 421.0.

[1363]

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.84 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.60-7.63 (m, 2 H), 7.23 (dd, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 4.33 (d, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H).

[1364]

실시예 107: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

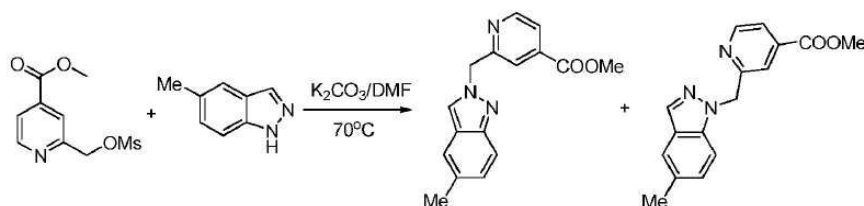


N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드

[1365]

[1366]

단계 1: 메틸 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코티네이트의 제조



[1367]

[1368]

메틸 2-((5-메틸-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코티네이트 및 메틸 2-((5-메틸-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코티네이트를 메틸 2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코티네이트에 대해 기술된 대로 제조하였다.

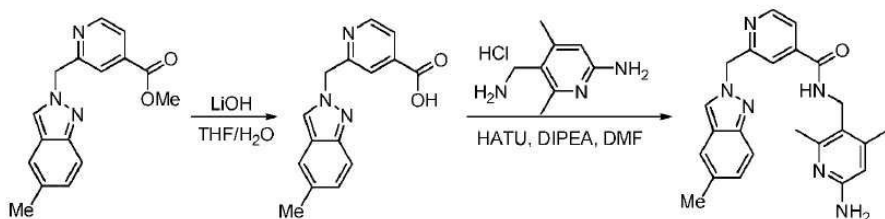
[1369]

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H).

[1370]

메틸 2-((5-메틸-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코티네이트: 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

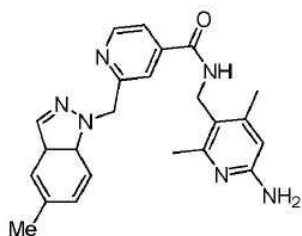
[1371] 단계 2: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1372]

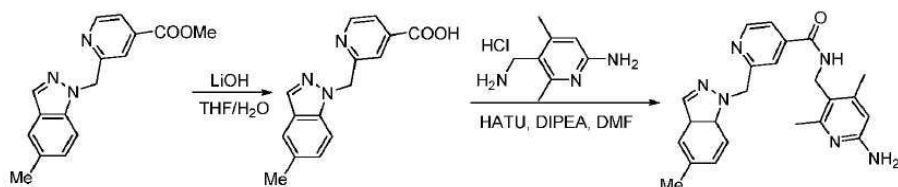
[1373] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드를 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드에 대해 기술한 대로 제조하였다. LCMS (M+H⁺) m/z 계측치 401.2, 실측치 401.0. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.78 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.38 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1 H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, 1 H), 7.46(s, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.75 (s, 2 H), 4.32 (d, 2 H), 2.35 (s, 6H), 2.22 (s, 3 H).

[1374] 실시예 108: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-3a,7a-디하이드로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-3a,7a-디하이드로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드

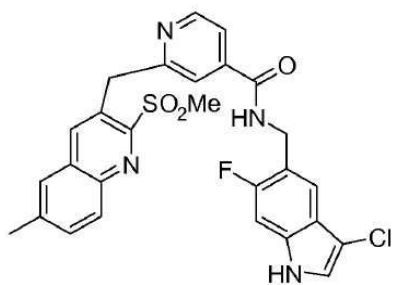
[1375]



[1376]

[1377] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-3a,7a-디하이드로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드는 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 105)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LCMS (M+H⁺) m/z 계측치 401.2, 실측치 401.0. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.68 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.63 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1H), 7.53(s,1H), 7.38 (s, 1 H), 7.26 - 7.13 (m, 1 H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (s, 2 H), 5.75 (s, 2 H), 4.29 (d, 2H), 2.40 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

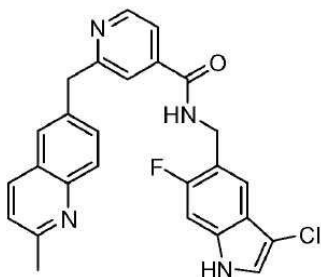
[1378] 실시예 109: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1379]

[1380] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(19 mg, 2 단계에 대해 13% 수율)는 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 15)에 대해 기술된 대로 보라색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 537.1, 실측치 537.1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.40 (s, 1 H), 9.27-9.24 (t, 1 H), 8.63-8.62 (d, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.02-8.00 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.75-7.45 (m, 5 H), 7.24-7.21 (d, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.60-4.58 (d, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.52-2.51 (t, 3 H).

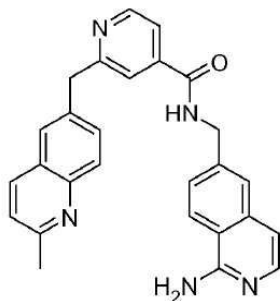
[1381] 실시예 110: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1382]

[1383] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(16 mg, 15%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 459.1, 실측치 459.1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.39 (s, 1 H), 9.24 (t, 1 H), 8.66-8.64 (d, 1 H), 8.18-8.16 (d, 1 H), 7.85-7.78 (m, 3 H), 7.65-7.62 (m, 2 H), 7.50-7.36 (m, 3 H), 7.24-7.20 (d, 1 H), 4.59-4.57 (d, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H).

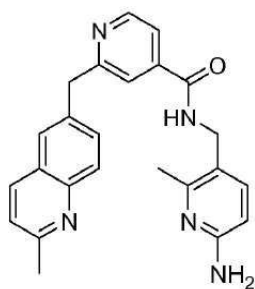
[1384] 실시예 111: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1385]

[1386] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 2 단계에 대해 20% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 434.2, 실측치 434.2. 1H NMR (CD $_3$ OD, 300 MHz) δ 8.64 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.77-7.59 (m, 6 H), 7.47 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 2.68 (s, 3 H).

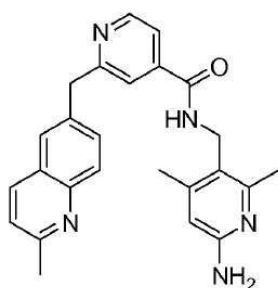
[1387] 실시예 112: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1388]

[1389] N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(29 mg, 14%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 398.1, 실측치 398.1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.02 (t, 1 H), 8.65-8.63 (d, 1 H), 8.18-8.16 (d, 1 H), 7.86-7.63 (m, 5 H), 7.38-7.36 (d, 2 H), 7.26-7.24 (d, 1 H), 6.25-6.23 (d, 1 H), 5.77-5.76 (d, 2 H), 4.33-4.29 (m, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H).

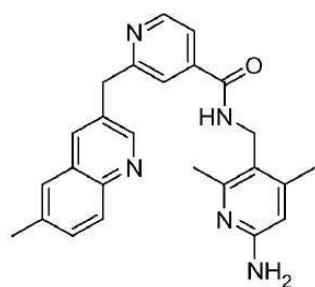
[1390] 실시예 113: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1391]

[1392] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 16%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 411.9, 실측치 411.9. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.59-8.65 (m, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.75 (d, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.30-4.34 (m, 3 H), 2.61 (d, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

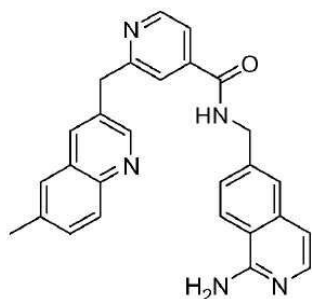
[1393] 실시예 114: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1394]

[1395] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(29 mg, 21%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 412.1, 실측치 412.1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.72 (s, 1 H), 8.57-8.52 (d, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.80-7.58 (m, 2 H), 7.53-7.44 (m, 3 H), 6.05 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 4.26 (s, 4 H), 2.42-2.39 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H).

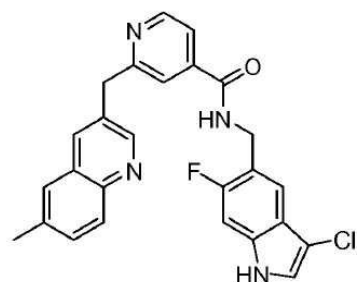
[1396] 실시예 115: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1397]

[1398] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(27 mg, 2 단계에 대해 18% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 434.2, 실측치 434.2. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.74 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.61 (s, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H).

[1399] 실시예 116: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1400]

[1401] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(62 mg, 40%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 459, 실측치 459. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1 H), 9.24 (t, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.65-7.67 (m, 2 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H).

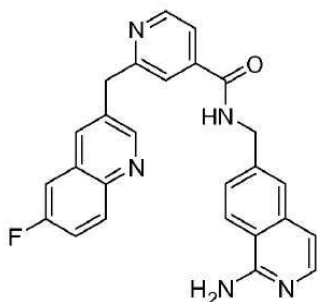
[1402] 실시예 117: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1403]

[1404] N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다.

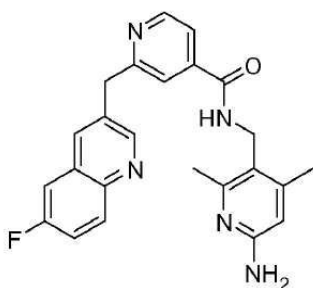
[1405] 실시예 118: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1406]

[1407] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 2 단계에 대해 20% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 측정치 438.2, 실측치 438.2. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.81 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.57-7.47 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

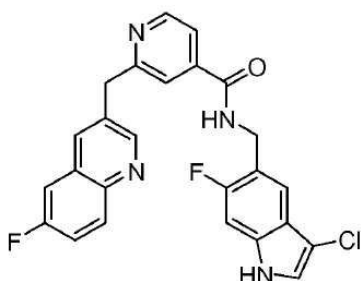
[1408] 실시예 119: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1409]

[1410] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 25%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 측정치 416.1, 실측치 416.1. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.87-8.86 (d, 1 H), 8.66-8.58 (m, 2 H), 8.18 (d, 1 H), 8.06-8.02 (m, 1 H), 7.78-7.72 (m, 2 H), 7.64-7.58 (m, 2 H), 6.11 (s, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 4.36-4.33 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1411] 실시예 120: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

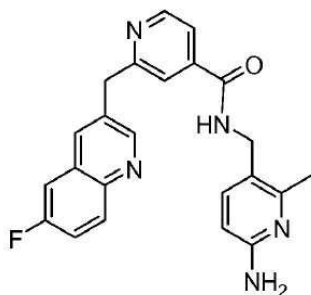


[1412]

[1413] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(42 mg, 26.8%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 측정치 463.1, 실측치 463.1. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 11.41 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.02-8.07 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.61-7.67 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H),

7.22 (d, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 4.39 (s, 2 H).

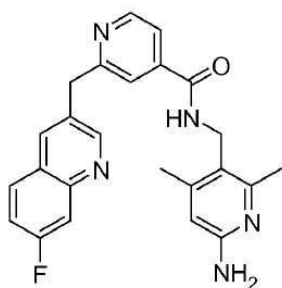
[1414] 실시예 121: N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1415]

[1416] N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(18 mg, 13.2%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 401.9, 실측치 401.9. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.80 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.01-8.04 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.63-7.64 (m, 1 H), 7.52-7.58 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H), 4.43 (d, 4 H), 2.38 (s, 3 H).

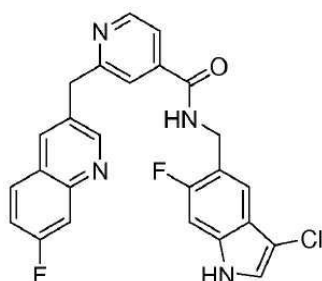
[1417] 실시예 122: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1418]

[1419] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 25%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 415.9, 실측치 415.9. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.92 (d, 1 H), 8.65 (t, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.51-7.55 (m, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H), 4.35-4.37 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[1420] 실시예 123: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

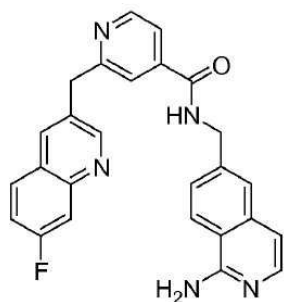


[1421]

[1422] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 28.7%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 462.8, 실측치 462.8. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 11.39-11.42 (m, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.65-7.74 (m, 2 H), 7.43-7.55 (m, 3 H), 7.22 (d, 1 H), 4.59 (d, 2

H), 4.38 (s, 2 H).

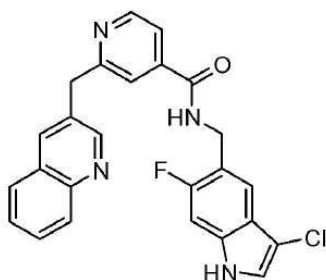
[1423] 실시예 124: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1424]

[1425] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(16 mg, 10.8%)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 437.8, 실측치 437.8. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.72 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.56-7.58 (m, 2 H), 7.47-7.50 (m, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H).

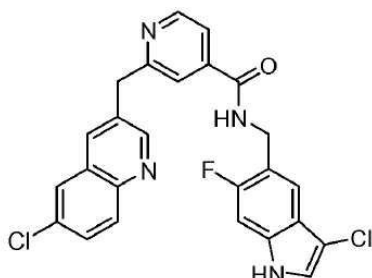
[1426] 실시예 125: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-(퀴놀린-3-일메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1427]

[1428] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-(퀴놀린-3-일메틸)이소니코틴아미드(24 mg, 17%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 445.1, 실측치 445.1. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.40 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.66-8.65 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.05-8.00 (t, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.69-7.66 (m, 2 H), 7.51-7.44 (m, 2 H), 7.24-7.21 (d, 1 H), 4.60-4.59 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

[1429] 실시예 126: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

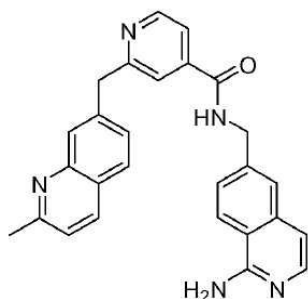


[1430]

[1431] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(12 mg, 15%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 회백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 479, 실측치 479. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1 H), 9.25 (t, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.50 (d, 2 H), 7.45 (d, 1

H), 7.22 (d, 1 H), 4.59 (d, 2 H), 4.40 (s, 2 H).

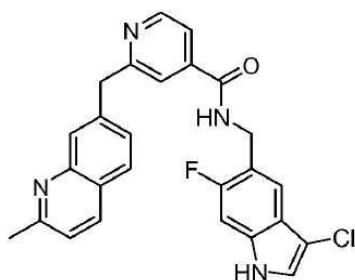
[1432] 실시예 127: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1433]

[1434] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 22%)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 기술된 대로 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 434, 실측치 434. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.39 (t, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.80-7.85 (m, 3 H), 7.75 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H).

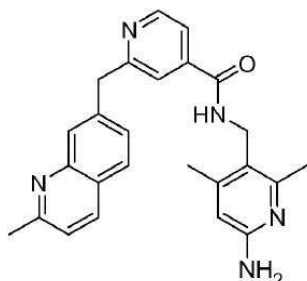
[1435] 실시예 128: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1436]

[1437] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드(25 mg, 15%)는 실시예 24, 단계 7에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 459, 실측치 459. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.40 (br, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.79-7.84 (m, 3 H), 7.65 (d, 1 H), 7.42-7.50 (m, 3 H), 7.35 (d, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 4.57 (d, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H).

[1438] 실시예 129: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

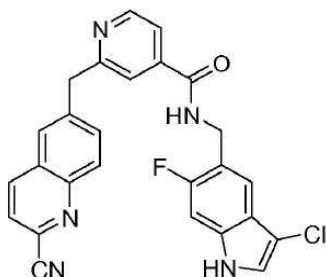


[1439]

[1440] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드(10 mg, 7%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 412, 실측치 412. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.59 - 8.64 (m, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.33 (s, 4 H), 2.62 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

H).

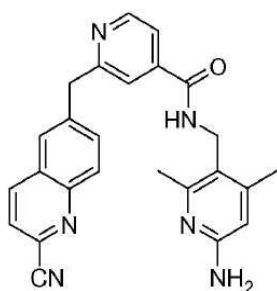
[1441] 실시예 130: N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(2-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[1442]

[1443] N-(3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일메틸)-2-(2-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(90 mg, 22%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 570.1, 실측치 570.1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.41 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 8.60-8.65 (m, 2 H), 8.00-8.08 (m, 3 H), 7.87-7.89 (dd, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.66-7.67 (dd, 1 H), 7.50-7.51 (d, 1 H), 7.43-7.45 (d, 1 H), 7.21-7.24 (d, 1 H), 4.58-4.59 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

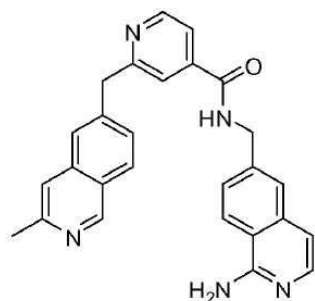
[1444] 실시예 131: N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(2-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드의 제조



[1445]

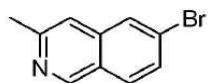
[1446] N-(6-아미노-2,4-디메틸-피리딘-3-일메틸)-2-(2-시아노-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴아미드(90 mg, 26%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 423.1, 실측치 423.1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.60-8.64 (m, 3 H), 8.00-8.07 (m, 3 H), 7.86-7.88 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.61-7.62 (d, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H), 4.33-4.40 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

[1447] 실시예 132: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1448]

[1449] 단계 1: 6-브로모-3-메틸-이소퀴놀린의 제조

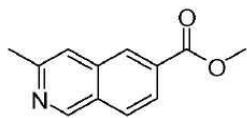


[1450]

[1451] DCE(100 mL) 중 4-브로모-벤질아민(10.0 g, 54 mmol, 1.0 eq)의 용액에 1,1-디메톡시-프로판-2-온(7.0 g, 59

mmol, 1.1 eq) 및 MgSO_4 (20 g)를 부가하였다. 혼합물을 40°C 에서 밤새 교반하였다. 다음으로 혼합물에 NaBH_3CN (4.08 g, 64.8 mmol, 1.2 eq)을 부가하였다. rt에서 5 h 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축하여 노란색 오일을 얻었다. 클로로설폰산 (30 mL)을 -10°C 로 냉각시키고 상기 미정제 생성물을 점적하였다. 반응 혼합물을 10분간 100°C 로 가열한 후, 냉각시키고 얼음에 부었다. 혼합물을 2M NaOH로 중화시키고 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc= 2/1, v/v)에 의해 정제하여 6-브로모-3-메틸-이소퀴놀린 (4.0 g, 3 단계에 대해 34% 수율)을 노란색 고체로서 얻었다.

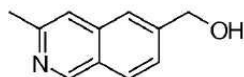
[1452] **단계 2: 메틸 3-메틸이소퀴놀린-6-카복실레이트의 제조**



[1453]

[1454] 오토클레이브 용기에 40 mL의 메탄올 중 6-브로모-3-메틸-이소퀴놀린 (4.0 g, 18 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (735 mg, 0.9 mmol, 0.05 eq) 및 트리에틸아민 (5.0 mL, 36 mmol, 2 eq)을 충전시켰다. 용기를 3회 질소로 퍼징하고 3회 일산화탄소로 퍼징하였다. 용기는 3 MPa로 일산화탄소를 사용해 가압하고 100°C 까지 가열하였다. 이어서 반응물을 밤새 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 최종 용액을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피에 의해 실리카 겔 (PE/EtOAc= 1/1, v/v) 상에서 정제하여 메틸 3-메틸이소퀴놀린-6-카복실레이트 (3.4 g, 94%)를 백색 고체로서 얻었다.

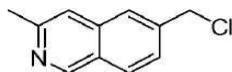
[1455] **단계 3: (3-메틸-이소퀴놀린-6-일)-메탄올의 제조**



[1456]

[1457] 건조 THF (100 mL) 중 메틸 3-메틸이소퀴놀린-6-카복실레이트 (3.3 g, 16.42 mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (12.5 g, 45.25 mmol, 3 eq)를 부가하였다. 최종 혼합물을 60°C 에서 5 h 동안 가열한 후 물을 부가하여 킨하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조 및 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc= 1/1, v/v)에 의해 정제하여 (3-메틸-이소퀴놀린-6-일)-메탄올 (2.5 g, 89%)을 백색 고체로서 얻었다.

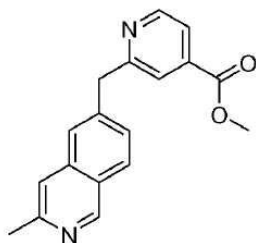
[1458] **단계 4: 6-클로로메틸-3-메틸-이소퀴놀린의 제조**



[1459]

[1460] (3-메틸-이소퀴놀린-6-일)-메탄올 (1.5 g, 8.67 mmol, 1 eq)에 SOCl_2 (9 mL)를 부가하고 혼합물을 rt에서 3 h 동안 교반하였다. 휘발물을 이어서 40°C 에서 진공 하에 제거하고 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO_3 로 세척하고, 건조 및 농축시켜 6-클로로메틸-3-메틸-이소퀴놀린 (1.4 g, 85%)을 백색 고체로서 얻었다.

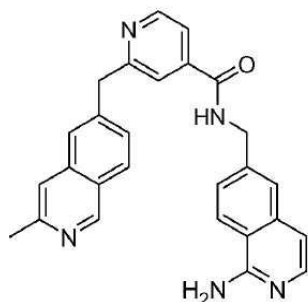
[1461] **단계 5: 메틸 2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트의 제조**



[1462]

[1463] 메틸 2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코티네이트 (1.0 g, 47%)는 실시예 24, 단계 5에 기술된 대로 제조하였다.

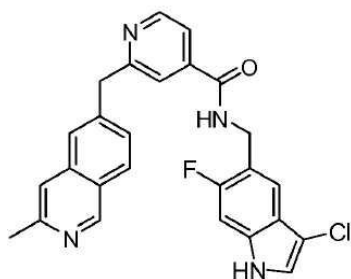
[1464] 단계 6: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1465]

[1466] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(20 mg, 2 단계에 대해 14% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 434.2, 실측치 434.2. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 9.06 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.71 (s, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H).

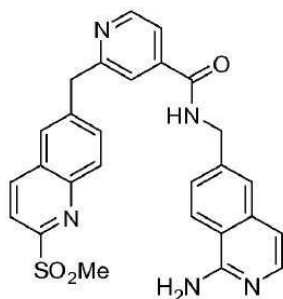
[1467] 실시예 133: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1468]

[1469] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(43 mg, 2 단계에 대해 28% 수율)는 실시예 132에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 459.1, 실측치 459.1. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1 H), 9.26 (t, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.60 (d, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

[1470] 실시예 134: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

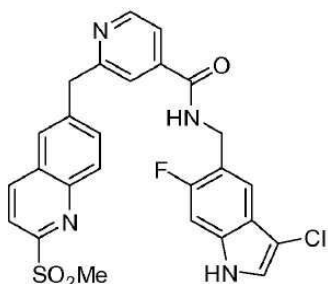


[1471]

[1472] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(34 mg, 2 단계에 대해 34% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 498.2, 실측치 498.2. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.66 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.81 (s, 1

H), 7.78 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.37 (s, 3 H).

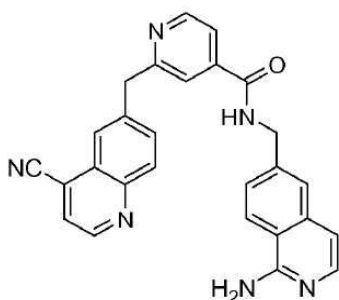
[1473] 실시예 135: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1474]

[1475] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-(메틸설폰닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(24 mg, 23%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 523.1, 실측치 523.1. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.53 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.13(s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 3.25 (s, 3 H).

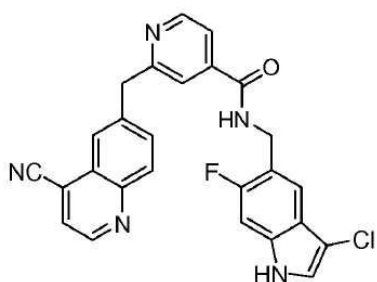
[1476] 실시예 136: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1477]

[1478] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(43 mg, 2 단계에 대해 29% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 445.2, 실측치 445.2. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.40 (t, 1 H), 9.06 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.15-8.11 (m, 3 H), 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 4.62 (d, 2 H), 4.50 (s, 2 H).

[1479] 실시예 137: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

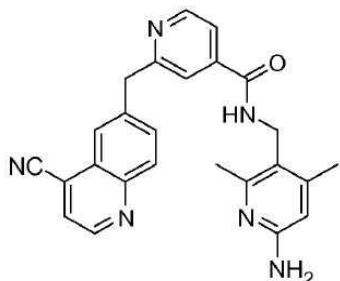


[1480]

[1481] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(45 mg, 29%)는 실시예 24, 단계 7에 대해 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 470.1, 실측치

470.1. ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1 H), 9.28 (t, 1 H), 9.07 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H), 4.49 (s, 2 H).

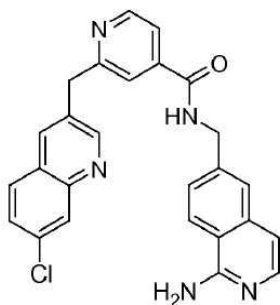
[1482] 실시예 138: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1483]

[1484] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(23 mg, 17% 수율)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 423.2, 실측치 423.2. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.98 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1H), 4.50 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

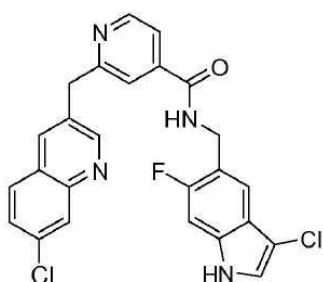
[1485] 실시예 139: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1486]

[1487] N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(34 mg, 2 단계에 대해 23% 수율)는 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(실시예 142)에 대해 기술된 대로 제조하였다. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 계측치 454.1, 실측치 454.1. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.42 (d, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 4.63 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H).

[1488] 실시예 140: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

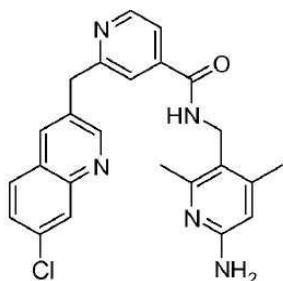


[1489]

[1490] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(35 mg, 23%)는

실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 479.1, 실측치 479.1. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1H), 9.27 (t, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.40 (s, 2H).

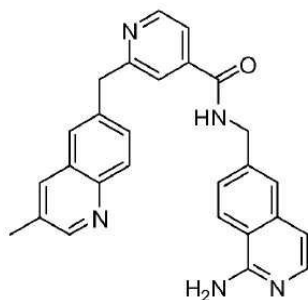
[1491] 실시예 141: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1492]

[1493] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드(10 mg, 7%)는 실시예 24, 단계 7에 기술된 대로 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 432.2, 실측치 432.2. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.87 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

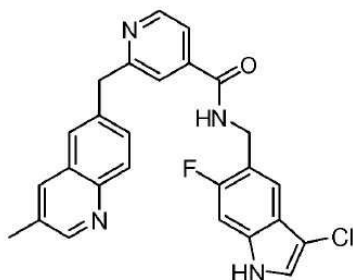
[1494] 실시예 142: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1495]

[1496] DMF(15 mL) 중 2-(3-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(150 mg, 미정제)의 용액에 6-아미노메틸-이소퀴놀린-1-일아민(62 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)과 이어서 EDCI(104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq), HOBT(73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) 및 TEA(109 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 40°C로 가열하였다. 물을 부가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층은 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 19%)를 백색 고체로서 제조하였다. LRMS ($M+H^+$) m/z 예측치 434, 실측치 434. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 9.40 (t, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

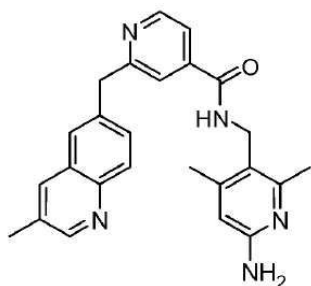
[1497] 실시예 143: N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1498]

[1499] N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(30 mg, 18%)는 예를 들면 24, 단계 7에 기술된 대로 노란색 고체로서 제조하였다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 459, 실측치 459. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.42 (br, 1 H), 9.25 (t, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.60-7.66 (m, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 4.58 (d, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H).

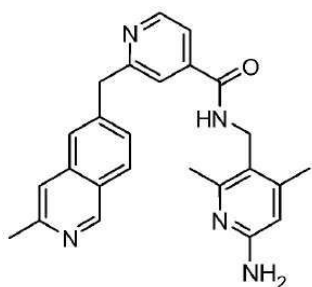
[1500] 실시예 144: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1501]

[1502] DMF(15 mL) 중 2-(3-메틸-퀴놀린-6-일메틸)-이소니코틴산(150 mg, 미정제)의 용액에 5-아미노메틸-4,6-디메틸-피리딘-2-일아민 디하이드로클로라이드(400 mg, 미정제)와 이어서 EDCI(104 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq), HOBT(73 mg, 0.54 mmol, 1.5 eq) 및 TEA(109 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq)를 부가하였다. 반응 혼합물은 밤새 교반하면서 40 °C로 가열하였다. 물을 부가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC에 의해 정제하여 N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(25 mg, 17%)를 노란색 고체로서 얻었다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 412, 실측치 412. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.71 (s, 1 H), 8.65 (t, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 4.32 (s, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H).

[1503] 실시예 145: N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조

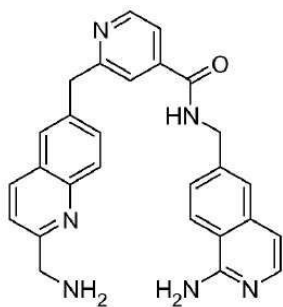


[1504]

[1505] N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드(29 mg, 21%)는 예를 들면 24, 단계 7에 기술된 대로 제조된다. LRMS (M+H⁺) m/z 계측치 412.2, 실측치 412.2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.05 (s, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H).

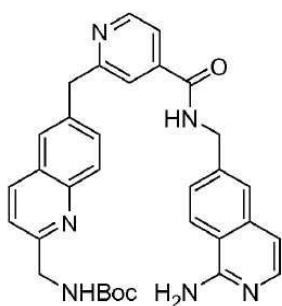
H), 2.26 (s, 3 H).

[1506] 실시예 146: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드의 제조



[1507]

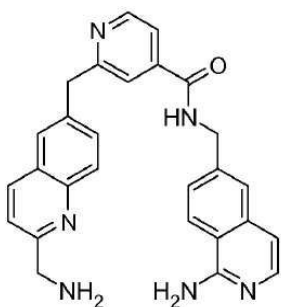
[1508] 단계 1: tert-부틸 (6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-일)메틸카바메이트의 제조



[1509]

[1510] tert-부틸 (6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-일)메틸카바메이트(70 mg, 35%)는 예를 들면 24, 단계 7에 기술된 대로 제조하였다.

[1511] 단계 2: N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸) 이소니코틴아미드의 제조



[1512]

[1513] EtOAc(1 mL) 중 tert-부틸 (6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-일)메틸카바메이트(80 mg, 0.13 mmol)의 용액에 HCl/EtOAc 용액을 부가하였다. 혼합물을 rt에서 1 h 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸) 이소니코틴아미드(50 mg, 66%)를 회백색 고체로서 얻었다. LRMS ($M+H^+$) m/z 계측치 449.2, 실측치 449.2. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.51 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 9.25 (br, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 8.63-8.62 (m, 4 H), 8.45 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.09-8.01 (m, 3 H), 7.89 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73-7.64 (m, 4 H), 7.20 (d, 1 H), 4.69 (d, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.39 (t, 2 H).

[1514] II. 생물학적 평가

[1515] 실시예 1: 시험관내 효소 억제

[1516] 인간 혈장 칼리크레인 활성을 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 이하의 절차에 따라서 정량하였다.

[1517] 시험 화합물의 10 mM 용액을 DMSO에 만들었다. 이 용액을 DMSO에 1:5로 연속 희석하여 2000, 400, 80, 16,

3.2, 0.64, 0.128, 0.0256 및 0.00512 μM 의 화합물 시험 용액을 만들었다. 오직 DMSO만을 함유하는 대조군 튜브를 포함시켰다. 16 μL 의 각 화합물의 시험 용액을 384 μL 의 어세이 완충액(50 mM 트리스-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.01% Triton X-100)과 배합하여 "4X 시험 화합물 완충 스톱"을 만들었다.

[1518] 개별적으로, 인간 혈장 칼리크레인(Abcam)의 40 nM 용액 및 93.6 μM 용액 Pro-Phe-Arg-AMC(Bachem)를 어세이 완충액을 사용해 만들었다. 이들 용액을 여기서 각각 4X hPK 및 2X PFR-AMC라고 한다.

[1519] 60 μL 의 각각의 4X 시험 완충액 스톱을 60 μL 의 4X hPK와 배합하여 120 μL 의 "2X 시험 화합물 완충액 스톱/2X hPK"을 만들었다. 50 μL 를 이 혼합물로부터 덜어서 Microfluor 1Black U-바닥 마이크로타이터 플레이트(Thermo Scientific)의 이중 웰에 위치시켰다. 이 플레이트를 5분간 37°C에서 항온반응시켰다. 각각의 웰에, 50 μL 의 예열시킨 2X PFR-AMC를 추가하여 효소 반응을 시작하였다. PFR-AMC의 절단은 37°C로 설정된 Biotek Synergy H4 판독기에서 모니터링하였다. 판독치는 1시간 동안 43초마다 기록하였다. 20판독치(~15분) 동안 최고 평균 속도를 사용하여 IC_{50} 을 계산하였다. IC_{50} 은 Gen5(Biotek Instruments)를 사용해 계산하였다.

[1520] 인간 혈장 칼리크레인 활성을 억제하는 표 3의 화합물의 능력을 결정하였다.

표 3

화학 합성예	명칭	hPK IC_{50} (μM)
1	6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드	B
2	6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드	B
3	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
4	6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-2-카복사미드	B
5	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
6	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
7	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A

[1521]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
8	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-2-일)메틸)이소니코틴아미드	B
9	2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	B
10	2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
11	2-((2-(아세타미도메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
12	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
13	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
14	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
15	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
16	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
17	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
18	N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
19	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
20	N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
21	N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
22	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드	B
23	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-클로로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)이소니코틴아미드	C
24	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	B
25	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	B
26	N-((6-아미노-5-시아노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	C
27	2-아미노-5-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미도)메틸)-6-메틸니코틴아미드	D

[1522]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
28	N-((6-아미노-5-클로로-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	C
29	N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
30	N-((6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	D
31	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
32	2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	C
33	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
34	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
35	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
36	N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	C
37	N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
38	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
39	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
40	N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
41	2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	A
42	2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((2-메틸-6-(메틸아미노)피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
43	N-((6-아미노-2-시클로프로필피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
44	2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-(디메틸아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메틸)이소니코틴아미드	D
45	2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	B
46	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
47	N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	C
48	N-((3-아미노벤조[d]이소옥사졸-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	D
49	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
50	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A

[1523]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
51	N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
52	2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	A
53	N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
54	N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
55	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
56	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
57	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
58	6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
59	3-클로로-6-((4-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	A
60	3-클로로-6-((4-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	A
61	3-클로로-6-((4-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	A
62	6-((4-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
63	6-((4-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
64	6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
65	3-클로로-6-((4-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	A
66	3-클로로-6-((4-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	A
67	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
68	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A

[1524]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
69	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
70	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
71	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
72	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
73	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
74	N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
75	N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
76	2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)-N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	A
77	6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
78	6-((4-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
79	6-((4-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
80	6-((4-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
81	6-((4-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
82	6-((4-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
83	6-((4-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
84	6-((4-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사산	A
85	N-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드	B
86	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드	B
87	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(3H)-일)메틸)이소니코틴아미드	B

[1525]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
88	2-((7-클로로-3-옥소이소퀴놀린-2(2H)-일)메틸)-N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)이소니코틴아미드	B
89	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
90	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
91	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
92	메틸 6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트	A
93	6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실산	A
94	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
95	메틸 6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실레이트	A
96	6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복실산	B
97	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(하이드록시메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
98	6-아미노-3-((2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드)메틸)-2,4-디메틸피리딘 1-옥시드	B
99	6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린 1-옥시드	A
100	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
101	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
102	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
103	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-5-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
104	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)-6-메틸이소니코틴아미드	A
105	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드	A
106	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-클로로-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드	A
107	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-2H-인다졸-2-일)메틸)이소니코틴아미드	B

[1526]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
108	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((5-메틸-1H-인다졸-1-일)메틸)이소니코틴아미드	A
109	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸-2-(메틸설포닐)퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
110	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
111	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
112	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
113	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
114	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
115	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
116	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
117	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
118	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
119	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
120	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
121	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
122	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
123	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
124	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
125	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-(퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
126	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
127	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드	A
128	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드	A
129	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)메틸)이소니코틴아미드	B
130	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-이소시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A

[1527]

화학 합성예	명칭	hPK IC50 (μ M)
131	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-이소시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
132	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
133	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
134	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
135	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
136	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
137	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
138	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((4-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
139	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
140	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
141	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((7-클로로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
142	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
143	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
144	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
145	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
146	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-(아미노메틸)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B

주: 생화학 검정 IC₅₀ 데이터는 하기 범위 내로 정한다:

A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$ C: $> 1.0 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 10 \mu\text{M}$
 B: $> 0.10 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 1.0 \mu\text{M}$ D: $> 10 \mu\text{M}$

[1528]

[1529]

실시예 2: 시험관내 세포 어세이

[1530]

세포 칼리크레인 활성을 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 정량하였고 각각의 EC₅₀ 값을 결정하였다.

[1531]

재료:

[1532]

혈장 칼리크레인 억제제 C1NH(Athens Research & Technology, Cat#16-16-031509); 엘라지산(Sigma, E2250); 기질 Z-FR-2-AMC(GL Biochem, Cat#55352); Nunc™ 96-웰 폴리프로필렌 MicroWell™ 플레이트(Nunc, Cat#267342)

[1533]

방법:

[1534]

모든 희석물은 50 mM의 Tris-HCl pH 7.2, 150 mM의 NaCl, 및 0.01%의 Triton X-100을 포함하는 어세이 완충액에서 제조하였다.

[1535]

4배 연속 희석물을 107.53 μM 혈장 칼리크레인 억제제 C1NH 스톡 용액으로 제조하여, 20 μM 내지 0.76 nM 농도의 10개 용액을 생성시켰다. 유사하게, 4배 연속 희석물은 다양한 시험 화합물의 10 mM의 스톡 용액으로부터 만들어서 4 mM 내지 0.015 μM 농도의 10개 용액을 생성시켰다. 연속 희석으로 제조된, 시험 화합물의 10개 용액은 어세이 용액으로 50배로 더욱 희석하였다.

[1536]

인간 혈장을 얼음 상에서 해동시키고 15분간 4°C에서 원심분리하여 혈소판을 제거하였다. 1 mM 스톡 용액을 엘라지산을 8 μM 로 희석하고 혈소판을 제거한 후, 인간 혈장과 1:0.8의 비율로 혼합하였다. 인간 혈장 및 엘라지산의 혼합물을 어세이 완충액에 32배로 더욱 희석하여, 억제 어세이에서 사용하기 위한 최종 혼합물을 생성시켰다.

[1537]

22.5 μL 부피의 인간 혈장 및 엘라지산의 최종 혼합물을 96웰 마이크로웰 플레이트에 부가하고 플레이트를 15분간 37°C에서 항온반응시켰다.

[1538]

상기 기술된 바와 같이, 연속 희석으로 제조된 다양한 농도의 CINH 억제제를 억제제 대조군 웰에 부가하였다.

각 억제제 대조군 웰에 부가된 CINH 억제제의 부피는 12.5 μ l로서, 5 μ M, 1.25 μ M, 312.5 nM, 78.125 nM, 19.531 nM, 4.883 nM, 1.221 nM, 0.305 nM, 0.076 nM, 및 0.019 nM의 최종 농도를 생성시켰다. 각 CINH 농도는 이중으로 시험하였다.

[1539] 상기 기술된 대로 연속 희석으로 역시 제조된, 다양한 농도의 시험 화합물을 시험 웰에 부가하였다. 각 시험 웰에 부가된 시험 화합물의 부피는 12.5 μ l이고, 20 μ M, 5 μ M, 1.25 μ M, 312.5 nM, 78.125 nM, 19.531 nM, 4.883 nM, 1.221 nM, 0.305 nM, 및 0.076 nM의 최종 농도를 생성시켰다. 각각의 시험 화합물 농도는 이중으로 시험하였다.

[1540] 억제제 대조군 및 시험 웰뿐만 아니라, 96웰 어세이 플레이트는 CINH 억제제 또는 시험 화합물없이 인간 혈장 및 엘라지산의 혼합물을 함유하는 양성 대조군 웰, 및 인간 혈장 및 엘라지산의 혼합물이나 시험 화합물을 함유하지 않은 기준 웰을 포함한다. 약성 대조군 및 기준 웰의 총 액체 부피는 어세이 완충액을 사용하여 35 μ l로 하였다.

[1541] 인간 혈장 및 엘라지산과 혼합된 CINH 억제제 및 시험 화합물을 함유하는 어세이 플레이트 및 적절한 대조군을 37°C에서 5분간 항온반응시켰다. 기질 Z-FR-2-AMC의 10 mM 스톱 용액을 어세이 완충액으로 133.2 μ M로 희석하고, 15 μ l의 희석된 기질을 각 웰에 부가하여 각 웰에 40 μ M의 최종 기질 농도를 생성시켰다. 시약은 30초간 부드럽게 플레이트를 진탕시켜 충분히 혼합하였다.

[1542] 효소 반응은 각각 330 nm/440 nm의 여기/발광 파장을 사용해 어세이 플레이트의 즉각 동역학 판독으로 정량하였다. 형광발광 강도는 43초의 시간 간격을 사용해 60분간 기록하였다.

[1543] 시험 화합물의 억제 활성은 GraphPadPrism 소프트웨어(GraphPad Software, Inc.)의 "로그(억제제)-반응(가변경사)"를 사용해 피팅한, 시험 화합물의 용량-반응 곡선에 따라 계산된, IC50 값을 사용해 평가하였다.

[1544] 억제율은 하기 식을 사용해 계산하였다:

[1545]
$$\text{억제율}\% = 100 - \frac{\text{샘플값} - \text{평균}(BG)}{\text{평균}(PC) - \text{평균}(BG)} \times 100$$

[1546] 여기서, 평균(BG)는 기준 웰의 형광발광 강도의 평균값이고 평균(PC)는 양성 대조군 웰의 형광발광 강도의 평균값이다.

[1547] 표 4는 본원에 개시된 다양한 화합물의 EC50 값을 제공한다.

표 4

화학 합성예	명칭	접속 점 EC50(μ M)
15	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
16	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
17	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
18	N-((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B

[1548]

화학 합성예	명칭	접촉 검정 EC ₅₀ (μ M)
19	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
20	N-((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
21	N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
31	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
33	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
34	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
35	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
38	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
39	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
40	N-((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
50	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
56	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
57	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-클로로-8-시아노퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
58	6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
59	3-클로로-6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	B
60	3-클로로-6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	B
61	3-클로로-6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	B

[1549]

화학 합성예	명칭	접촉 권장 EC ₅₀ (μM)
62	6-((4-(((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
64	6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-클로로퀴놀린-8-카복사미드	A
65	3-클로로-6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	A
66	3-클로로-6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)퀴놀린-8-카복사미드	B
67	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
68	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
69	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-(메틸설포닐)퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
70	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
71	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
72	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
73	N-((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)-2-((8-시아노-3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
77	6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
78	6-((4-(((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
79	6-((4-(((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
80	6-((4-(((3-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	A
81	6-((4-(((3-클로로-4-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	B

[1550]

화학 합성예	명칭	접속 검정 EC ₅₀ (μ M)
82	6-((4-(((5-클로로-1H-인다졸-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	B
83	6-((4-(((6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카복사미드	B
84	6-((4-(((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)카바모일)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸퀴놀린-8-카르복실산	A
89	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
91	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-클로로-8-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
100	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3,8-디클로로퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
110	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
111	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
113	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((2-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
114	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
115	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
116	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
117	N-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((6-메틸퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	B
118	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((6-플루오로퀴놀린-3-일)메틸)이소니코틴아미드	A
132	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
142	N-((1-아미노이소퀴놀린-6-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
143	N-((3-클로로-6-플루오로-1H-인돌-5-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	B
144	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A
145	N-((6-아미노-2,4-디메틸피리딘-3-일)메틸)-2-((3-메틸이소퀴놀린-6-일)메틸)이소니코틴아미드	A

주: 검정 EC₅₀ 데이터는 다음의 범위 내로 정한다:

A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$ C: $> 1.0 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 10 \mu\text{M}$
 B: $> 0.10 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 1.0 \mu\text{M}$ D: $> 10 \mu\text{M}$

III. 약학 제형의 제조

실시예 1: 경구 정제

정제는 48 중량%의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 45 중량%의 미세결정질 셀룰로스, 5 중량%의 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 및 2 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 혼합하여 제조하였다. 정제는 직접 타정법으로 제조하였다. 압착된 정제의 총 중량은 250-500 mg으로 유지하였다.