(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0094196
(43) 공개일자 2023년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7006890
(22) 출원일자(국제) 2021년07월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044004
(87) 국제공개번호 WO 2022/026892
국제공개일자 2022년02월03일
(30) 우선권주장
63/059,959 2020년07월31일 미국(US)

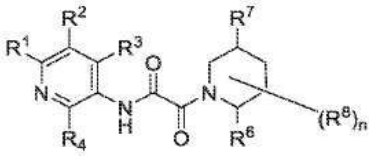
(71) 출원인
탱고 테라퓨틱스, 인크.
미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴 201 스위트 901
(72) 발명자
코트렐, 케빈, 엠.
미국 02476 매사추세츠 알링턴 켄싱턴 파크 86
맥스웰, 존, 피.
미국 02043 매사추세츠 힝햄 길포드 로드 69
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 114 항

(54) 발명의 명칭 **MTAP-결핍 및/또는 MTA 축적 암의 치료에 유용한 피페리딘-1-일-N-피리딘-3-일-2-옥소아세트아마이드 유도체**

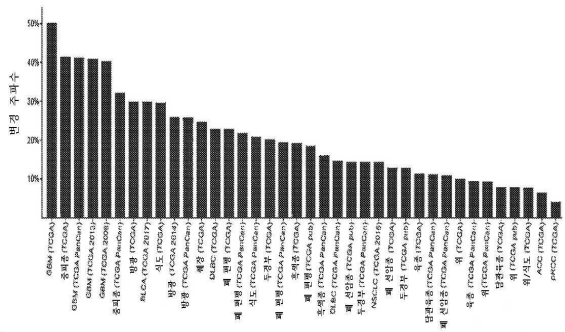
(57) 요 약

하기 화학식 (I)에 따른 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 약제학적 조성물이 제공되되, 식 중 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 다양한 병태의 예방 및 치료에 유용한 것으로 상정된다.



화학식 (I)

대 표 도



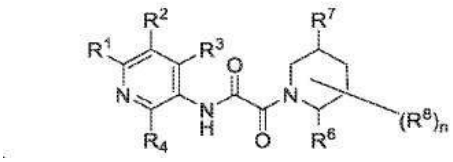
(52) CPC특허분류
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 491/107 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;



화학식 (I)

식 중:

각각의 R^1은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$, $-OC(=O)N(R^{a1})_2$,$-S(=O)R^{a1}$, $-S(=O)_2R^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, $-NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a1})_2$로부터 선택되고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$,$-S(=O)R^{a2}$, $-S(=O)_2R^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, $-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a2})_2$로부터 선택되고;

각각의 R^3은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$, $-OC(=O)N(R^{a3})_2$,$-S(=O)R^{a3}$, $-S(=O)_2R^{a3}$, $-SR^{a3}$, $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$로부터 선택되고;

각각의 R^4는 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$, $-OC(=O)N(R^{a4})_2$, $-S(=O)R^{a4}$, $-S(=O)_2R^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$로부터 선택되고;

각각의 R^6은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알길은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고;

각각의 R^7은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 5-6-원 단환식 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a7}$, $-N(R^{a7})_2$, $-C(=O)R^{a7}$, $-C(=O)OR^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, $-C(=O)N(R^{a7})_2$, $-OC(=O)N(R^{a7})_2$,$-S(=O)R^{a7}$, $-S(=O)_2R^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$로부터 선택되고;

각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$,$-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택되되, 2개의 R^8은 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 취해져서 3-10원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 구조 I의 피페리딘 고리와 함께 브리지된, 융합된 또는 스피로 이환식 헤테로환식 고리를 형성할 수 있는 고리)를 형성할 수 있고;

각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, C_3-C_9 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 5-6원 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^9로 치환되되, 각각의 R^9는 독립적으로 =O, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,$-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ 및 $-S(=O)_2N(R^b)_2$로부터 선택되고, 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 C_3-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)로부터 선택되고; 그리고

n은 0, 1, 2 또는 3이고,

단:

(i) R^1이 H인 경우, R^2는 할로, -OPr, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-CF_3$가 아니고;

(ii) R^1이 OR^{a1}인 경우, R^2는 $-OR^{a2}$가 아니고;

(iii) R^1이 H이고 R^2가 $-CH_3$인 경우, R^8기는 함께 취해져서 고리를 형성할 수 없고 R^6 은 부존재 또는 H가 아니고, 티아졸릴, 퓨란일 또는 피롤릴이 아니고;

(iv) R^2가 Me인 경우, R^1은 선택적으로 치환된 피페리딘이 아니고;

(v) 상기 화합물은 하기의 것이 아니다:

A. 5-(2-(5-메틸-2-(p-톨릴)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체;

B. 2-(2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세

트아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체;

C. 2-사이아노-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

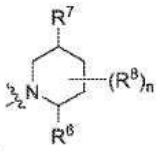
청구항 2

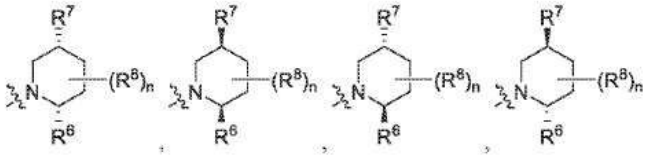
제1항에 있어서, R^6과 R^7은 H가 아니고 *트랜스* 상대 배열인, 화합물.

청구항 3

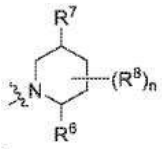
제1항에 있어서, R^6과 R^7은 H가 아니고 *시스* 상대 배열인, 화합물.

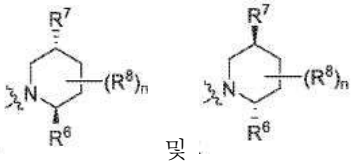
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  로서 표시되는 모이어티는

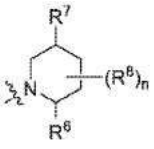
 로부터 선택되는, 화합물.

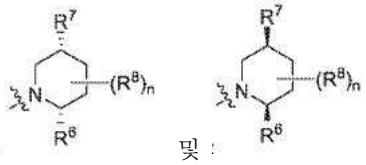
청구항 5

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  로서 표시되는 모이어티는

 로부터 선택되는, 화합물.

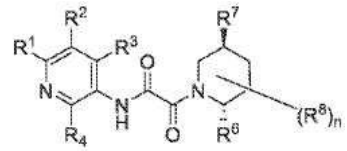
청구항 6

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  로서 표시되는 모이어티는

 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

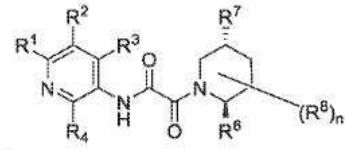
제5항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 것인, 화합물:



화학식 (Ia).

청구항 8

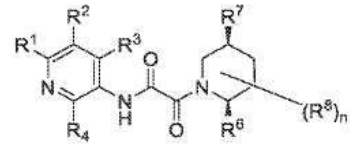
제5항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 것인, 화합물:



화학식 (Ib).

청구항 9

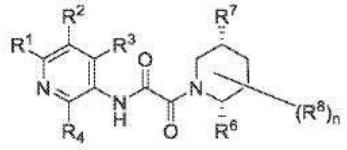
제6항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 것인, 화합물:



화학식 (Ic).

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (Id)의 것인, 화합물:



화학식 (Id).

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, $-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 및 $-OC(=O)N(R^{a1})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-OR^{a1}$ 및

$-N(R^{a1})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-OR^{a1}$ 및 $-N(R^{a1})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CHF_2$, $-CF_3$)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -OMe, -OEt), -O-(C_1-C_6 할로알킬)(예컨대, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, -Me, -Et, $-CHF_2$, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -OH 및 $-NH_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, -Et, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 및 -OH로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H 및 -OMe로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -OMe인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, -Me, $-CHF_2$ 및$-NH_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -Me 및 $-NH_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -Me인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-NH_2$인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,R^2는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-C(=O)R^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), $-C_1-C_6$ 할로알콕시, 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-OR^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a2}는 독립적으로 H 및 $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 할로(예컨대, -Cl), $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, CHF_2), $-C_1-C_6$ 할로알콕시(예컨대, $-OCH_2F$, $-OCF_3$), $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-C_1-C_6$ 할로알콕시(예컨대, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), -OMe, -C(=O)H, -C(=O)NHOH 및 $-C(=O)NH_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,R^2는 -Cl, -Me, -Et, $-^{i}Pr$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, -OMe, -C(=O)H, -C(=O)NHOH 및 $-C(=O)NH_2$로부터 선택되는, 화합

물.

청구항 33

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -C(=O)NH_2 및 -C(=O)H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -C(=O)NH_2인, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 -Cl, -Me, -Et, -^{i}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, 옥세탄-3-일, 테트라하이드로퓨란-3-일 및 사이클로프로필로부터 선택되는, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 사이클로프로필, -Me 및 -Et로부터 선택되는, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, -OMe, -OEt, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CHF_2, -Me, -Et, -OH 및 -NH_2로부터 선택되고, R^2는 -Cl, -Me, -Et, -^{i}Pr, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3, 사이클로프로필, -C(=O)NH_2 및 -C(=O)H로부터 선택되되, 단 R^2가 -Me인 경우, R^1은 NH_2인, 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, -CHF_2, -Me 및 -NH_2로부터 선택되고, R^2는 -Cl, -Me, -Et, -CF_3, -CHF_2, -$OCHF_2$ 및 사이클로프로필로부터 선택되되, 단 R^2가 -Me인 경우, R^1은 NH_2인, 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -NH_2 및 -Me로부터 선택되고, R^2는 사이클로프로필, -Me 및 -Et로부터 선택되는, 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^1은 -NH_2이고, R^2는 사이클로프로필, -Me 또는 -Et로부터 선택되는, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -$OCHF_2$, -Et 및 -OH로부터 선택되고, R^2는 -C(=O)NH_2 및 -C(=O)H로부터 선택되는, 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, R^1은 H 및 -OMe로부터 선택되고, R^2는 -C(=O)NH_2인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알

킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, -OR^{a3}, -$N(R^{a3})_2$, -$C(=O)R^{a3}$, -$C(=O)OR^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, -$NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, -$C(=O)N(R^{a3})_2$ 및 -$OC(=O)N(R^{a3})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 할로알킬 및 -$N(R^{a3})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a3}은 H 및 C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -OMe), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H, -Me 및 -NH_2로부터 선택되는, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H 및 -Me로부터 선택되는, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 -Me인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, -OR^{a4}, -$N(R^{a4})_2$, -$C(=O)R^{a4}$, -$C(=O)OR^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, -$NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, -$C(=O)N(R^{a4})_2$ 및 -$OC(=O)N(R^{a4})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 할로알킬 및 -$N(R^{a4})_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a4}는 독립적으로 H 및 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-

Bu, -아이소-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -OMe), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H인, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 -D, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, -$NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, -$C(=O)N(R^{a6})_2$, -$OC(=O)N(R^{a6})_2$,-$S(=O)R^{a6}$, -$S(=O)_2R^{a6}$, -SR^{a6}, -$S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, -$NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 -$S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되,

각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, -OR^{b10}, -$N(R^{b10})_2$, -$C(=O)R^{b10}$, -$C(=O)OR^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, -$NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, -$C(=O)N(R^{b10})_2$, -$OC(=O)R^{b10}$, -$OC(=O)N(R^{b10})_2$,-$S(=O)R^{b10}$, -$S(=O)_2R^{b10}$, -SR^{b10}, -$S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, -$NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 -$S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되되,

각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; -C_1-C_6 알킬; -C_1-C_6 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 -C_1-C_6 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 또는 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, -OR^{a6}, -$N(R^{a6})_2$, -$C(=O)R^{a6}$, -$C(=O)OR^{a6}$,

$-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되,

각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$,$-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 (예컨대, -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합 중 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개로) 선택적으로 치환되되,

각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1$-C_6 알킬; $-C_1$-C_6 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1$-C_6 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 또는 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a6}은 독립적으로 H 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6}은 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6}은 독립적으로 $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6}은 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴,

사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되,

각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로사이클릴알킬, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$, $-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, $-^iPr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^iPr)(Et)$, $-N(^iPr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환되고, 그리고:

각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1-C_6$ 알킬; $-C_1-C_6$ 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되고,

각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$, $-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, $-^iPr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^iPr)(Et)$, $-N(^iPr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로 치환되고); 그리고

각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1-C_6$ 알킬; $-C_1-C_6$ 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr,

-^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, -^{t}Bu), -C_3-C_{10} 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴, 스피로[3.3]헵탄일), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 아제판일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 몰폴린일), C_6-C_{10} 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 티오페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리딘일, 피리미딘일), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 벤조[d]아이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 이미다조[1,5-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일), 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된), 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, -^{t}Bu), -C_3-C_{10} 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴, 스피로[3.3]헵탄일), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 아제판일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 몰폴린일), C_6-C_{10} 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 티오페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리딘일, 피리미딘일), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 벤조[d]아이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 이미다조[1,5-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일), 1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된), 화합물.

청구항 65

제63항에 있어서, R^6은 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[1,5-a]피리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[d]아이소티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일),1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일)이되, 상기 이환식 헤테로아릴은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된), 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, -Me, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 1,2-다이하이드로피리딘-4-일, 페닐, 나프탈렌-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-6-일, 크로만-6-일, 1,5-나프티리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-6-일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일, 인돌린-5-일, 인돌린-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔-5-일], 아이소인돌린-5-일, 아이소인돌린-6-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-7-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피라졸-1-일, 피라졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일, 1*H* 인다졸-5-일, 1*H* 인다졸-4-일, 2H-인다졸-6-일, 2H-인다졸-5-일, 벤조[*b*]티오펜-3-일, 벤조[*b*]티오펜-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-3-일, 아이소퀴놀린-6-일, 벤조[*d*]이미다조-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 벤조[*d*]티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 벤조[d]티아졸-4-일, 벤조[d]아이소티아졸-5-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일, 피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되되, 각각은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된), 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 -Me, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 1,2-다이하이드로피리딘-4-일, 페닐, 나프탈렌-2-일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-6-일, 크로만-6-일, 1,5-나프티리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-6-일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일, 인돌린-5-일, 인돌린-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔-5-일], 아이소인돌린-5-일, 아이소인돌린-6-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-7-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피라졸-1-일, 피라졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일, 1*H* 인다졸-5-일, 1*H* 인다졸-4-일, 2H-인다졸-6-일, 2H-인다졸-5-일, 벤조[*b*]티오펜-3-일, 벤조[*b*]티오펜-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-3-일, 아이소퀴놀린-6-일, 벤조[*d*]이미다조-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 벤조[*d*]티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 벤조[*d*]티아졸-4-일, 벤조[*d*]아이소티아졸-5-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일, 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일, 피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되되, 각각 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된), 화합물.

청구항 68

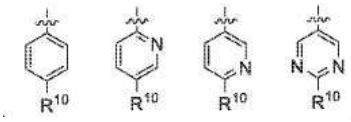
제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일 및 페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 69

제68항에 있어서, R^6은 1개의 R^{10}으로 치환된, 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 및 피리미딘-5-일로부터 선택되는, 화합물.

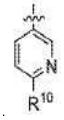
청구항 70

제68항에 있어서, R^6은


로부터 선택되는, 화합물.

청구항 71

제68항에 있어서, R^6은

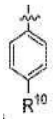

인, 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 페닐인, 화합물.

청구항 73

제72항에 있어서, R^6은


인, 화합물.

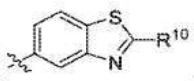
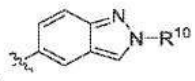
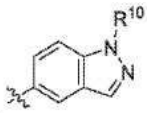
청구항 74

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 선택적으로 치환된 (예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 이환식 헤테로아릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 75

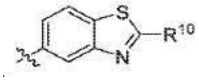
제74항에 있어서, R^6은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 1*H*-인다졸-5-일, 2*H*-인다졸-5-일, 벤조[d]아이소티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-5-일, 벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, 퀴놀린-7-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 및 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 76

제75항에 있어서, R^6은   또는 
인, 화합물.

청구항 77

제76항에 있어서, R^6은


인, 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, 할로(예컨대, F, Cl, Br), -CN, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, -*sec*-Bu, $-^{t}Bu$, $CH_2(CH_3)(^{i}Pr)$), $-C_1-C_6$ 헤테로알킬(예컨대, $-CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2CH_2N(Me)$(옥세탄-3-일)), $-CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$), $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 옥세탄일, 몰폴린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페리딘-2-온일, 피페라진일, 피페라진-2-온일, 아제티딘일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일), 5-10원 헤테로아릴(예컨대, 피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 티오페닐), 사이클로알킬알킬(예컨대, $-CH_2-$사이클로프로필), 헤테로사이클릴알킬(예컨대, $-CH_2-$몰폴린일, $-(CH_2)_2-$피롤리딘일 $-(CH_2)_2-$피롤리딘일 $-CH_2-$이미다졸릴, $-CH_2-$피라졸릴, $-CH_2-$1,2,4-트라이아졸릴, $-CH_2-$몰폴린일, $-(CH_2)_2-$몰폴린일), 헤테로사이클릴알콕시(예컨대, $-O-(CH_2)_2-$피롤리딘일, $-O-CH_2-$피페리딘일, $-O-CH_2-$옥세탄일, $-O-CH_2-$테트라하이드로퓨란일, $-O-CH_2-$테트라하이드로피란일), 헤테로아릴알킬(예컨대, $-CH_2-$트라이아졸릴, $-CH_2-$이미다졸릴, $-CH_2-$피라졸릴), $-OR^{b10}$(예컨대, -OH, -OMe, OEt, -O-테트라하이드로퓨란일, -O-테트라하이드로피란-4-일, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), $-N(R^{b10})_2$,(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{b10}$, -NHMe, $-NMe_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-옥세탄-3-일, -NH-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$(예컨대, $-NHC(=O)Me$), $-C(=O)N(R^{b10})_2$,(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)NHMe$), $-OC(=O)R^{b10}$(예컨대, $-OC(=O)Me$), $-S(=O)R^{b10}$(예컨대, $-SO_2Me$), $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$(예컨대, $NHSO_2Me$) 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$(예컨대, SO_2NH_2, SO_2NHMe)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환되고,

각각의 R^{b10}은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, -*sec*-Bu, $-^{t}Bu$), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$), 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬(예컨대, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), C_3-C_9 사이클로알킬, 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-3-일, N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, -*sec*-Bu, $-^{t}Bu$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-4-일, N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일 및 피페리딘-4-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me,

-Et, -Pr, -^{i}Pr, -*sec*-Bu, -^{t}Bu, -OMe, -OEt, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CH_2OH, -$CH(OH)(CH_3)$, -CH_2OMe, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CH_2NH_2, -$CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2(CH_3)(^{i}Pr)$, -NH_2, -NHMe, -$NHCH_2CF_3$, -NMe_2, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 티오펜-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-3-일, 몰폴린-2-일, -CH_2-몰폴린-4-일, -$(CH_2)_2$-몰폴린-4-일, 이미다졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-4-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-온-4-일, 피페라진-4-일, 피페라진-4-일, 피페라진-2-온-5-일 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 1H-피라졸-5-일, 아제티딘-3-일, -$(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일 -$(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일 -CH_2-이미다졸-1-일, -CH_2-피라졸-1-일, -CH_2-1,2,4-트라이아졸-1-일, -CH_2-사이클로프로필, -$O(CH_2)_2NMe_2$, -O-테트라하이드로퓨란-3-일, -O-테트라하이드로피란-4-일, -O-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), -O-$(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일, -O-CH_2-피페리딘-4-일, -O-CH_2-옥세탄-3-일 -NCH_3-CH_2-피페리딘-4-일, -NH-옥세탄-3-일, -NH-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-4-일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-2-일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘-2-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일, -NHC(=O)Me, -$NHCH_2C(=O)NMe_2$, -$NHCH(CH_3)C(=O)NMe_2$, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe, -OC(=O)Me, -SO_2Me, -$NHSO_2Me$,-SO_2NH_2 및 -SO_2NHMe로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 -OMe, -OEt, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨란-3-일, 옥세탄-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-온-4-일 피페라진-4-일, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 티아졸-2-일, 티오펜-2-일, -CH_2-사이클로프로필, -CH_2-몰폴린-4-일, -$(CH_2)_2$-몰폴린-4-일, -몰폴린-2-일, -$(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일, -CH_2-1,2,4-트라이아졸-1-일 -CH_2-이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일,-CH_2-피라졸-1-일, -OCH_2-피페리딘-4-일, 아제티딘-3-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 및 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일; 그리고

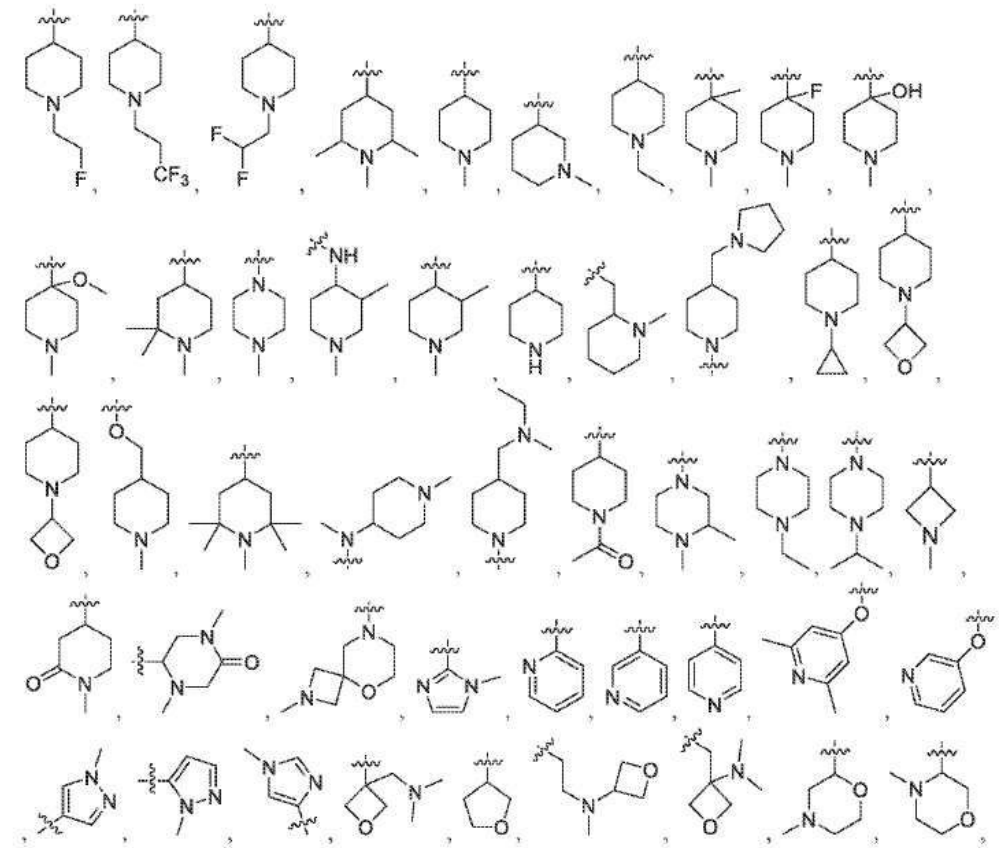
각각의 R^{10}은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(^{i}Pr)(Et)$, -$N(^{i}Pr)(Me)$, -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로 치환될 수 있는, 화합물.

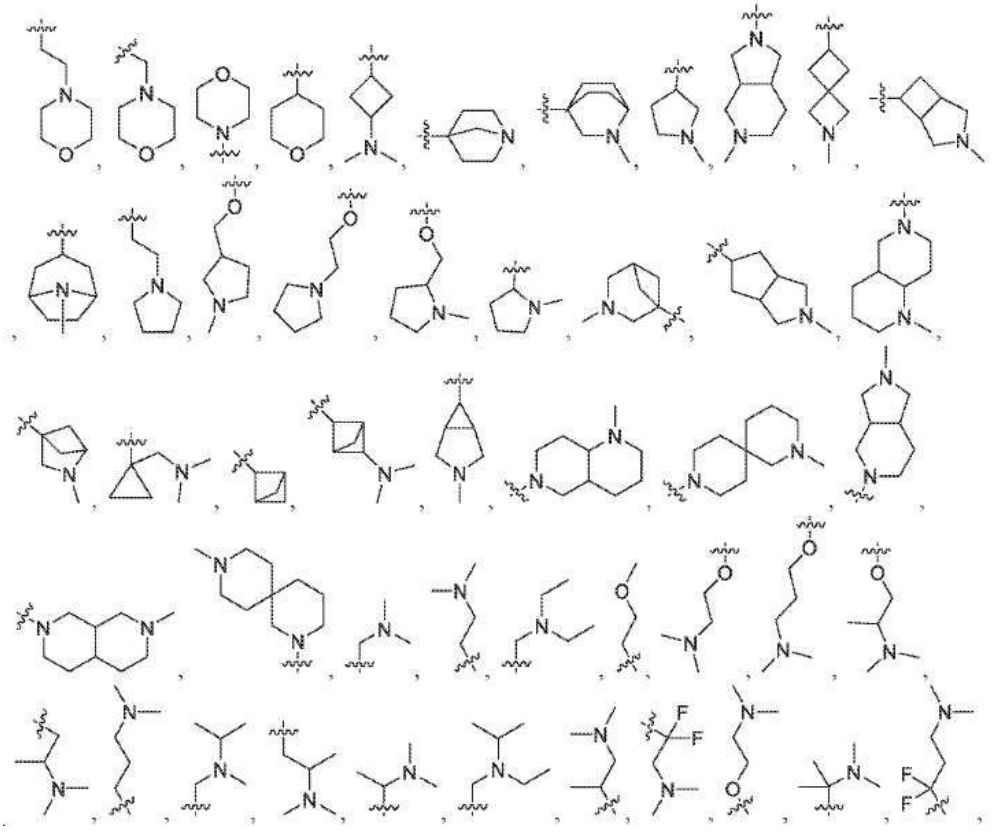
청구항 81

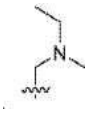
제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 선택적으로 치환된 3-6원 단환식 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 6-10원 이환식 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 82

제80항에 있어서, R^{10}은 -D, -Cl, -F, -Me, $-CH_2-OH$,





 또는  인, 화합물.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7은 독립적으로 H, 할로(예컨대, F, Cl), -CN, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -*sec*-Bu, -^{t}Bu), 5-원 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴), $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$), $-C_1$-C_6 하이드록시알킬(예컨대, $-CH_2OH$), $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), $-OR^{a7}$(예컨대, -OH, -OMe, $-OCHF_2$), $-N(R^{a7})_2$ 및 $-C(=O)N(R^{a7})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 84

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a7}은 독립적으로 H 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이*소-Bu)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 86

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7은 H인, 화합물.

청구항 87

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7은 메틸인, 화합물.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, 할로(예컨대, -F, -Cl), -CN, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -*sec*-Bu, -^{t}Bu), $-C_1$-C_6 할로알콕시(예컨대, $-OCF_3$), 아릴알킬,(예컨대, 벤질), $-C(=O)R^{a8}$(예컨대, -C(=O)Me, -C(=O)Et,-C(=O)Pr, -C(=O)^{i}Pr), $-N(R^{a8})_2$(예컨대, -NHMe, NH_2, NMe_2), $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$(예컨대, -NHC(=O)Me), $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$(예컨대, $-CH_2C(=O)NH_2$) 및 $-OR^{a8}$(예컨대, -OH, -OMe, -O^{i}Pr)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a8}은 독립적으로 H, $-CF_3$ 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이*소-Bu)로부터 선택되는, 화합물.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F, -Me,-Et, -*sec*-Bu, -CN, -OMe, -O^{i}Pr, $-OCF_3$, 벤질, -NHC(=O)Me, $-NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, -C(=O)^{i}Pr 및 -OH로부터 선택되는, 화합물.

청구항 91

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F, -Me, -Et 및 -CN으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 92

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F 및 -Me로부터 선택되는, 화합물.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인, 화합물.

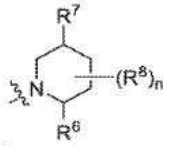
청구항 95

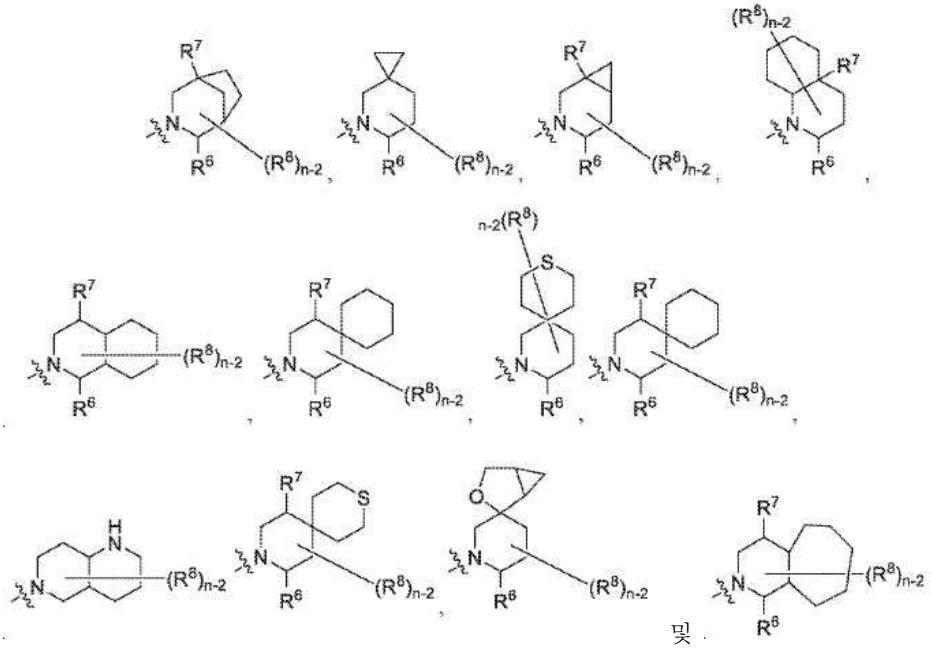
제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2인, 화합물.

청구항 96

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, n은 3인, 화합물.

청구항 97

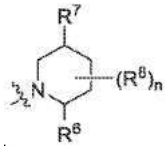
제1항, 제12항 내지 제92항 및 제95항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택되는, 화합물:

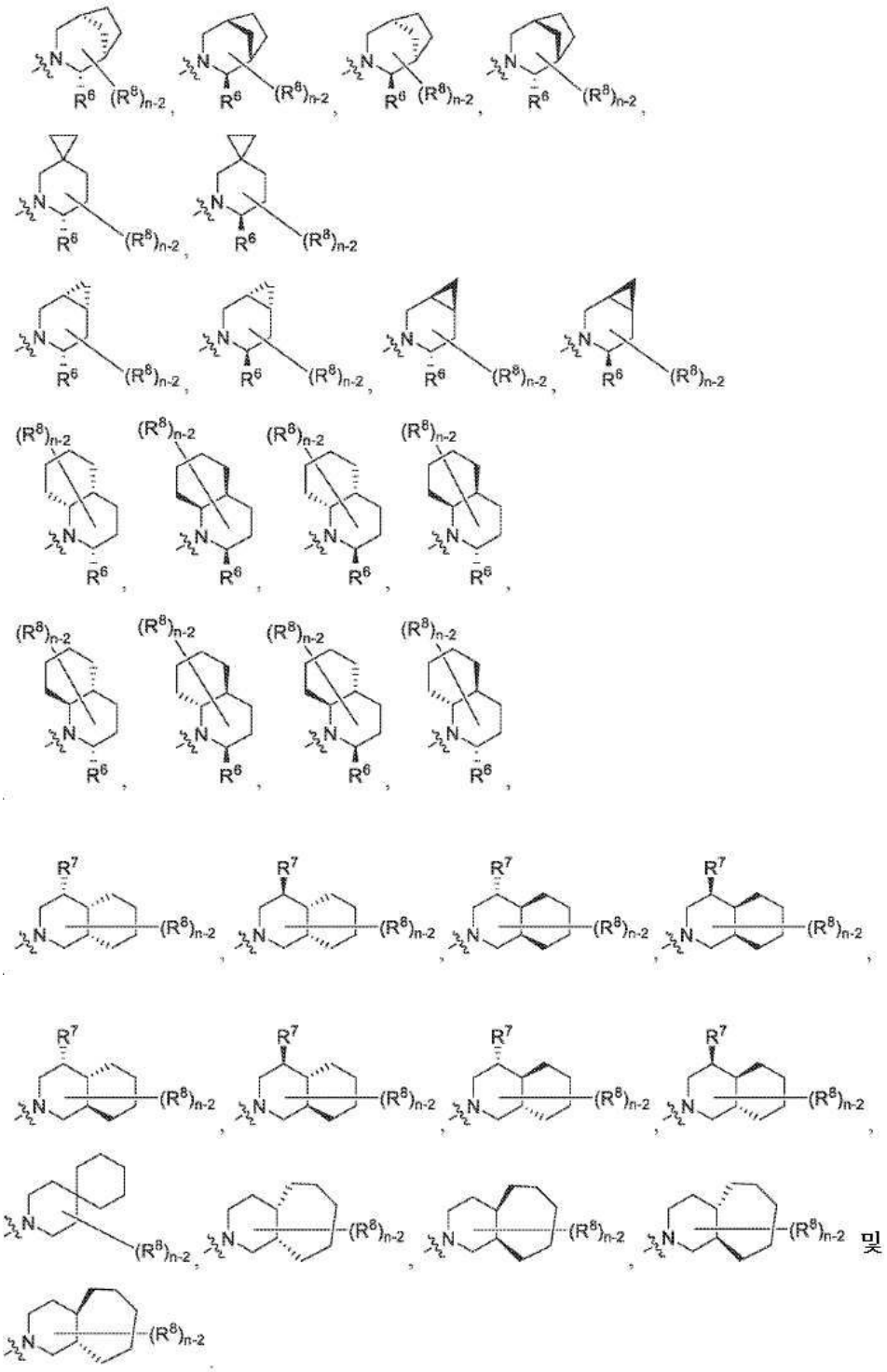


및

.

청구항 98

제97항에 있어서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택되는 화합물:



청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서, n은 2인, 화합물.

청구항 100

제97항 또는 제98항에 있어서, 각각의 R^6 및 R^7은 독립적으로 H 및 $-CH_3$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 101

제97항 또는 제98항에 있어서, R^6은 H인, 화합물.

청구항 102

제97항 또는 제98항에 있어서, R^6 은 $-CH_3$인, 화합물.

청구항 103

제97항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 H인, 화합물.

청구항 104

제97항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 $-CH_3$인, 화합물.

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는, 화합물.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 107

제106항에 있어서, 제2 치료제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 108

치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제100항의 약제학적으로 허용 가능한 조성물을 투여함으로써 상기 대상체의 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 질환을 치료하는 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 제2 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 110

치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제107항의 약제학적으로 허용 가능한 조성물을 투여함으로써 상기 대상체의 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 질환을 치료하는 방법.

청구항 111

제108항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 증식성 질환인, 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 질환은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암인, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로,

간, 연조직, 융막 및 대장의 암 또는 육종인, 방법.

청구항 114

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

a) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계로서, 상기 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있는, 상기 평가하는 단계;

b) 상기 테스트 샘플을 기준품과 비교하는 단계로서, 상기 기준품과 비교된 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 PRMT5 저해제에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내는, 상기 비교하는 단계; 및

c) 치료적 유효량의 제1항 내지 제99항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제100항 또는 제101항의 조성물을 단계 b)에서 식별된 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 암 치료제는 크게 세포독성 치료제와 표적 치료제의 2가지 부류로 분류될 수 있다. 세포독성 요법은 광범위한 독성과 연관이 있지만, 표적 요법은 기질의 활성에 의존하는 종양 세포를 선택적으로 표적화하는 이점을 갖는다. 표적화된 요법의 임상적 효능은 CML 및 비소세포 폐암의 치료용의 BCR/ABL 저해제와 EGFR 저해제로 각각 입증되었다. 이러한 프로그램의 성공은 특별히 증폭되거나 돌연변이 활성화된 발암 유전자를 표적화하는 다른 치료법의 개발을 촉진시켰다. 더 큰 도전은 분자 표적화된 치료제에 대한 전통적인 전략을 제거하는 기능 손실 돌연변이 또는 종양 억제 유전자의 결실이 있는 종양을 표적화하는 선택적 요법을 개발하는 것이다.

[0002] The Cancer Genome Atlas(TCGA)와 같은 그룹이 이끄는 암 게놈을 특성규명하려는 노력은 종양 억제 유전자의 손실을 유발하여 종양 성장을 촉진시키는 결실 사건의 크기와 빈도를 밝히는 데 엄청난 진전을 이루었다. 그러나, 이들 사건은 종종 지역적이며 의도한 표적에 근접한 유전자의 공동-결실을 유발한다. 이러한 패신저 사건은 적합도 이점을 유발하는 것으로 알려져 있지 않지만, 치료적으로 영향을 미칠 수 있는 부수적인 취약성을 유발할 수도 있다. 한가지 예는 잘 설명된 종양 억제 유전자인 *CDKN2A*와 함께 빈번하게 결실되는 *메틸티오아데노신 포스포릴라제(MTAP)*의 손실에 의해 부여되는 PRMT5 저해에 대한 부차적인 취약성이다(Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 and Markarov et al., 2016).

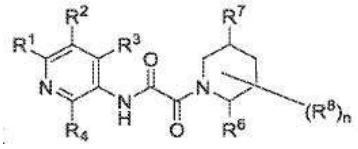
[0003] *CDKN2A*의 손실은 모든 인간 암의 대략 10 내지 15%에서 발생하며, 악성 말초 신경초 종양, 교모세포종, 중피종, 방광 요로상피세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 췌장 선암종, 흑색종, 비소세포 폐암, 두경부암 및 담관육종과 같은 조직학에서 빈도가 높다(Gao et al. *Sci. Signal*. 2013; Cerami et al. *Cancer Discov*. 2012; 및 Marjon et al. *Cell Reports* 2016). 염색체 9p21에서 *CDKN2A*에 대한 근접성 때문에, *MTAP*는 종종 결실에 포함된다. MTAP는 폴리아민 합성의 산물인 메틸티오아데노신(MTA)로부터 메티오닌을 재활용하는 6-단계 과정인 메티오닌 회수 경로에서 중요한 효소이다. MTAP의 손실은 그의 기질인 MTA의 축적을 유발하고, 이는 여러 그룹에서 SAM-경쟁적 PRMT5 저해제로서 기능하는 것으로 입증되었다(Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 및 Markarov et al., 2016).

[0004] PRMT5는, 전사 및 신호 전달에 관여하는 단백질을 대칭적으로 다이메틸화함으로써, 세포 주기 진행, 세포자멸사 및 DNA-손상 반응의 조절을 비롯한 필수 세포 기능을 조절하는 유형 II 아르기닌 메틸트랜스퍼라제이다(Koh, Bezzi and Guccione *Curr Mol Bio Rep* 2015 and Wu et al *Nat Rev Drug Discovery* 2021). 그러나, shRNA를 사용하는 전체 게놈 유전적 교란 스크린으로부터의 데이터는 *MTAP*-결실 암 세포주에서 PRMT5 활성에 대한 선택적 요건을 발혀내었다(Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 and Markarov et al., 2016). 이들 세포주에서 *MTAP*-결실에 의해 초래된 MTA의 축적은 PRMT5를 부분적으로 저해하여, 이들 세포를 추가의 PRMT5 저해에 대해서 선택적으로 감수성이 되도록 만든다.

[0005] PRMT5 저해제가 개발되었지만, MTAP-결실 암 세포주에 대한 선택성을 입증하지 못하였다. 이러한 선택성의 결여는 저해제의 작용 기전에 의해 설명될 수 있는데, 이는 SAM-비경쟁적 또는 SAM-경쟁적 저해제이고, 따라서, MTAP-불가지론이기 때문이다(Kruykov et al., 2016; Marjon et al., 2016 및 Markarov et al., 2016). 그러나, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 방식으로 또는 MTA-협조적 결합 방식으로 결합함으로써 MTA의 축적을 사용하는 PRMT5 저해제가 개발된다면, MTAP-결실 종양 세포에 대한 선택성을 입증할 수 있을 것이다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 일 양상에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다;

[0007]  화학식 (I)

[0008] 식 중:

[0009] 각각의 R^1은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$, $-OC(=O)N(R^{a1})_2$,$-S(=O)R^{a1}$, $-S(=O)_2R^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, $-NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a1})_2$로부터 선택되고;

[0010] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$,$-S(=O)R^{a2}$, $-S(=O)_2R^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, $-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a2})_2$로부터 선택되고;

[0011] 각각의 R^3은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$, $-OC(=O)N(R^{a3})_2$,$-S(=O)R^{a3}$, $-S(=O)_2R^{a3}$, $-SR^{a3}$, $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$로부터 선택되고;

[0012] 각각의 R^4는 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$, $-OC(=O)N(R^{a4})_2$, $-S(=O)R^{a4}$, $-S(=O)_2R^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$로부터 선택되고;

[0013] 각각의 R^6은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알길은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고;

[0014] 각각의 R^7은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 5-6-원 단환식 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a7}$, $-N(R^{a7})_2$, $-C(=O)R^{a7}$, $-C(=O)OR^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, $-C(=O)N(R^{a7})_2$, $-OC(=O)N(R^{a7})_2$,$-S(=O)R^{a7}$, $-S(=O)_2R^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$로부터 선택되고;

[0015] 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$,$-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택되되, 2개의 R^8은 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 취해져서 3-10원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 구조 I의 피페리딘 고리와 함께 브리지된, 융합된 또는 스피로 이환식 헤테로환식 고리를 형성할 수 있는 고리)를 형성할 수 있고;

[0016] 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, C_3-C_9 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 5-6원 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고(0, 1, 2 또는 3개의 R^9로 치환되되, 각각의 R^9는 독립적으로 =O, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,$-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ 및 $-S(=O)_2N(R^b)_2$로부터 선택되고, 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 C_3-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)로부터 선택되고; 그리고

[0017] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0018] 단:

[0019] (i) R^1이 H인 경우, R^2는 할로, -OPr, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-CF_3$가 아니고;

[0020] (ii) R^1이 OR^{a1}인 경우, R^2는 $-OR^{a2}$가 아니고;

[0021] (iii) R^1이 H이고 R^2가 $-CH_3$인 경우, R^8기는 함께 취해져서 고리를 형성할 수 없고 R^6 은 부존재 또는 H가 아니고, 티아졸릴, 퓨란일 또는 피롤릴이 아니고;

[0022] (iv) R^2가 Me인 경우, R^1은 선택적으로 치환된 피페리딘이 아니고;

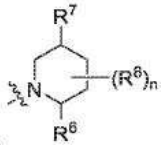
[0023] (v) 상기 화합물은 하기의 것이 아니다:

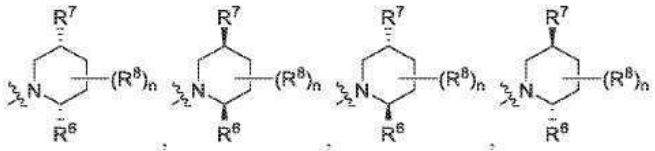
[0024] (A) 5-(2-(5-메틸-2-(p-톨릴)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체;

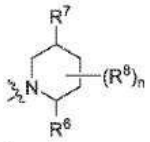
[0025] (B) 2-(2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체;

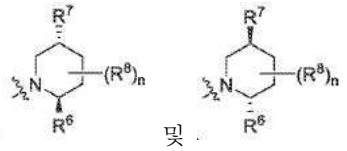
[0026] (C) 2-사이아노-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

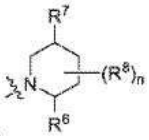
[0027] 소정의 실시형태에서, R^6 및 R^7은 H가 아니고 *트랜스* 상대 배열(*trans* relative configuration)이다. 일부 실시형태에서, R^6 및 R^7은 H가 아니고 *시스* 상대 배열이다.

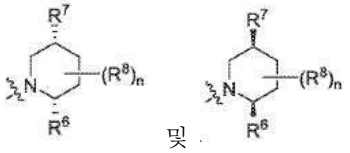
[0028] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0029] ,

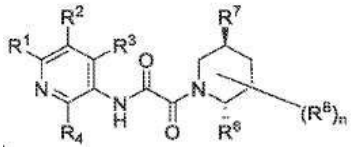
[0030] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0031]  및 .

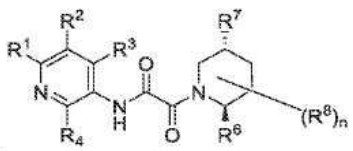
[0032] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0033]  및 .

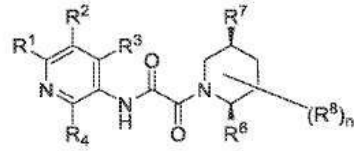
[0034] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 것이다:

[0035]  화학식 (Ia).

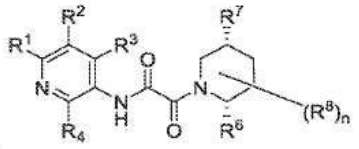
[0036] 다른 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 것이다:

[0037]  화학식 (Ib).

[0038] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 것이다:

[0039]  화학식 (Ic).

[0040] 다른 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id)의 것이다:

[0041]  화학식 (Id).

[0042] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, $-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택된다.

[0043] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, R^1은 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 및 $-OC(=O)N(R^{a1})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^1은 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-OR^{a1}$ 및 $-N(R^{a1})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^1은 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-OR^{a1}$ 및 $-N(R^{a1})_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CHF_2$, $-CF_3$)로부터 선택된다.

[0044] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 소정의 실시형태에서, R^1은 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$), -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, -OMe, -OEt), $-O-(C_1-C_6$ 할로알킬)(예컨대, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 $-N-(C_1-C_6$ 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^1은 H, -Me, -Et, $-CHF_2$, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -OH 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 H, -Et, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 및 -OH로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^1은 H 및 -OMe로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^1은 H이다. 다른 실시형태에서, R^1은 -OMe이다.

[0045] 소정의 실시형태에서, R^1은 H, -Me, $-CHF_2$ 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 -Me 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^1은 -Me이다. 다른 실시형태에서, R^1은 $-NH_2$이다.

[0046] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, R^2는 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$,

$-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$ 및 $-OC(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^2는 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-C(=O)R^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^2는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^2는 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-OR^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a2}는 독립적으로 H 및 $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^2는 할로(예컨대, -Cl), $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, CHF_2), $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-C_1-C_6$ 할로알콕시(예컨대, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), -OMe, -C(=O)H, -C(=O)NHOH 및 $-C(=O)NH_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^2는 -Cl, -Me, -Et, $-^{i}Pr$, $-CF_3$, CHF_2, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, -C(=O)NHOH, -C(=O)H 및 $-C(=O)NH_2$로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)NH_2$ 및 -C(=O)H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -Cl, -Me, -Et, $-^{i}Pr$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 옥세탄-3-일, 테트라하이드로퓨란-3-일 및 사이클로프로필로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^2는 사이클로프로필, -Me 및 -Et로부터 선택된다.

[0047] 일부 실시형태에서, R^1은 H, -OMe, -OEt,$-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CHF_2$, -Me, -Et, -OH 및 $-NH_2$로부터 선택되고, R^2는 -Cl, -Me, -Et, $-^{i}Pr$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, $-C(=O)NH_2$ 및 -C(=O)H로부터 선택되되, 단 R^2가 -Me인 경우, R^1은 NH_2이다.

[0048] 일부 실시형태에서, R^1은 H, $-CHF_2$, -Me 및 $-NH_2$로부터 선택되고, R^2는 -Cl, -Me, -Et, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$ 및 사이클로프로필로부터 선택되되, 단 R^2가 -Me인 경우, R^1은 NH_2이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-NH_2$ 및 -Me로부터 선택되고, R^2는 -Me 및 -Et로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 $-NH_2$이고, R^2는 사이클로프로필, -Me 및 -Et로부터 선택된다.

[0049] 일부 실시형태에서 R^1은 H, -OMe, -OEt,$-OCF_3$, $-OCHF_2$, -Et 및 -OH로부터 선택되고, R^2는 $-C(=O)NH_2$ 및 -C(=O)H로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 H 및 -OMe로부터 선택되고, R^2는 $-C(=O)NH_2$이다.

[0050] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, R^3은 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$ 및 $-OC(=O)N(R^{a3})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^3은 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬 및 $-N(R^{a3})_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^{a3}은 H 및 C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대,

-OMe), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^3은 H, -Me 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^3은 H 및 -Me로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^3은 -Me이다.

[0051] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, R^4는 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$ 및 $-OC(=O)N(R^{a4})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^4는 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 할로알킬 및 $-N(R^{a4})_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a4}는 독립적으로 H 및 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^4는 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -OMe), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^4는 H이다.

[0052] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$, $-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서:

[0053] 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$, $-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 -Me, -OH, C(=O)Me, -C(=O)NHMe, $-NH_2$, -NHC(=O)Me 또는 이들의 조합으로 치환되고);

[0054] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; -C_1-C_6 알킬; -C_1-C_6 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 -C_1-C_6 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 또는 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다.

[0055] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -D, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$, $-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴,

헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서:

[0056] 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$,$-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 -Me, -OH, C(=O)Me, -C(=O)NHMe, $-NH_2$, -NHC(=O)Me 또는 이들의 조합으로 치환되고);

[0057] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1-C_6$ 알킬; $-C_1-C_6$ 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 또는 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다.

[0058] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되고, 여기서:

[0059] 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$,$-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 -Me, -OH, C(=O)Me, -C(=O)NHMe, $-NH_2$, -NHC(=O)Me 또는 이들의 조합으로 치환되고);

[0060] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1-C_6$ 알킬; $-C_1-C_6$ 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 또는 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다.

[0061] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a6}은 독립적으로 H 및 $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다.

[0062] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은

임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환된다.

[0063] 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환된다.

[0064] 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서:

[0065] 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로사이클릴알킬, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$,$-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, $-^iPr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^iPr)(Et)$, $-N(^iPr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환되고; 그리고

[0066] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1-C_6$ 알킬; $-C_1-C_6$ 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0067] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서:

[0068] 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로사이클릴알킬, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$,$-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테

로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{i}Pr)(Et), -N(^{i}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환되고; 그리고

[0069] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; -C_1-C_6 알킬; -C_1-C_6 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된 -C_1-C_6 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0070] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{6}은 독립적으로 H, -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, -^{t}Bu), -C_3-C_{10} 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴, 스피로[3.3]헵탄일), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 아제판일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 몰폴린일, 아이소인돌린일), C_6-C_{10} 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 티오페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리딘일, 피리미딘일), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 벤조[d]아이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 이미다조[1,5-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일), 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다). 일부 실시형태에서, 각각의 R^{6}은 독립적으로 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, -^{t}Bu), -C_3-C_{10} 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴, 스피로[3.3]헵탄일), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 아제판일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 몰폴린일, 아이소인돌린일), C_6-C_{10} 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 티오페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리딘일, 피리미딘일), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 벤조[d]아이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 이미다조[1,5-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일), 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다).

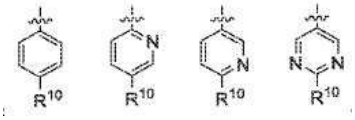
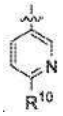
[0071] 소정의 실시형태에서, 각각의 R^{6}은 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[1,5-a]피리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[d]아이소티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미

다조[1,2-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일),1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일)이되, 이환식 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다). 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, -Me, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 1,2-다이하이드로피리딘-4-일, 페닐, 나프탈렌-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-6-일, 크로만-6-일, 1,5-나프티리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-6-일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일, 인돌린-5-일, 인돌린-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔-5-일], 아이소인돌린-5-일, 아이소인돌린-6-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-7-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피라졸-1-일, 피라졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일, 1*H* 인다졸-5-일, 1*H* 인다졸-4-일, 2H-인다졸-6-일, 2H-인다졸-5-일, 벤조[*b*]티오펜-3-일, 벤조[*b*]티오펜-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-3-일, 아이소퀴놀린-6-일, 벤조[*d*]이미다조-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 벤조[*d*]티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 벤조[d]티아졸-4-일, 벤조[d]아이소티아졸-5-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일, 피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되되, 각각은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다).

[0072] 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -Me, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 1,2-다이하이드로피리딘-4-일, 페닐, 나프탈렌-2-일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-6-일, 크로만-6-일, 1,5-나프티리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-6-일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일, 인돌린-5-일, 인돌린-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔-5-일], 아이소인돌린-5-일, 아이소인돌린-6-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-7-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피라졸-1-일, 피라졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일, 1*H* 인다졸-5-일, 1*H* 인다졸-4-일, 2H-인다졸-6-일, 2H-인다졸-5-일, 벤조[*b*]티오펜-3-일, 벤조[*b*]티오펜-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-3-일, 아이소퀴놀린-6-일, 벤조[*d*]이미다조-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 벤조[*d*]티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 벤조[*d*]티아졸-4-일, 벤조[*d*]아이소티아졸-5-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-일, 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일, 피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되되, 각각은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다).

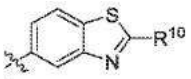
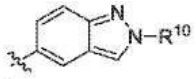
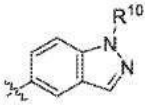
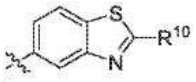
[0073] 일부 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 및 피리미딘-5-일(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환됨)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^6은 페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 및 1개의 R^{10}으로 치환된 페닐로부터 선택된다.

[0074] 일부 실시형태에서, R^6은 하기로부터 선택된다:

[0075]  . 추가의 실시형태에서, R^6은  이다.

[0076] 일부 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^6은  이다.

[0077] 일부 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 이환식 헤테로아릴로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된) 1*H*-인다졸-5-일, 2*H*-인다졸-5-일, 벤조[d]아이소티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-5-일, 벤조[b]티오펜-5-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, 퀴놀린-7-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 및 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일로부터 선택된다.

[0078] 일부 실시형태에서, R^6은  ,  또는  이다. 추가의 실시형태에서,  .

[0079] 본 발명의 소정의 실시형태에서, R^{10}은 독립적으로 -D, =O, 할로(예컨대, F, Cl, Br), -CN, -C1-C6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -iPr, -sec-Bu, -tBu, CH2(CH3)(iPr)), -C1-C6 헤테로알킬(예컨대, -CH(CH3)(NMe2), -CH2CH2N(Me)(옥세탄-3-일)), -CH2CH(CH3)(NMe2), -CH2OH, -CH(OH)(CH3), -C(OH)(CH3)2, -CH2NH2), -C1-C6 할로알킬(예컨대, -CHF2, -CH2CF3, -CF3), -C3-C9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 옥세탄일, 몰폴린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페리딘-2-온일, 피페라진일, 피페라진-2-온일, 아제티딘일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일), 5-10원 헤테로아릴(예컨대, 피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 티오페닐), 사이클로알킬알킬(예컨대, -CH2-사이클로프로필), 헤테로사이클릴알킬(예컨대, -CH2-몰폴린일, -(CH2)2-피롤리딘일 -(CH2)2-피롤리딘일 -CH2-이미다졸릴, -CH2-피라졸릴, -CH2-1,2,4-트라이아졸릴, -CH2-몰폴린일, -(CH2)2-몰폴린일), 헤테로사이클릴알콕시(예컨대, -O-(CH2)2-피롤리딘일, -O-CH2-피페리딘일, -O-CH2-옥세탄일, -O-CH2-테트라하이드로퓨란일, -O-CH2-테트라하이드로피란일), 헤테로아릴알킬(예컨대, -CH2-트라이아졸릴, -CH2-이미다졸릴, -CH2-피라졸릴), -ORb10(예컨대, -OH, -OMe, OEt, -O-테트라하이드로퓨란일, -O-테트라하이드로피란-4-일, -OCF3, -OCHF2), -N(Rb10)2,(예컨대, -NH2, -NHRb10, -NHMe, -NMe2, -NHCH2CF3, -NH-옥세탄-3-일, -NH-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), -NRb10C(=O)Rb10(예컨대, -NHC(=O)Me), -C(=O)N(Rb10)2,(예컨대, -C(=O)NH2, C(=O)NHMe), -OC(=O)Rb10(예컨대, -OC(=O)Me), -S(=O)Rb10(예컨대, -SO2Me), -NRb10S(=O)2Rb10(예컨대, NHSO2Me) 및 -S(=O)2N(Rb10)2(예컨대, SO2NH2, SO2NHMe)로부터 선태되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, -iPr, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, -CH2CH2F, -CH2CHF2, -CH2CH2CF3, -C(=O)Me, -N(Me)2, -CH2N(CH3)2, -CH2N(CH3)CH2CH3, -N(iPr)(Et), -N(iPr)(Me), -N(Et)2, -N(CH3)(Et), -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환되고; 여기서:

[0080] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬,(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, -*sec*-Bu, $-^{t}Bu$), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨

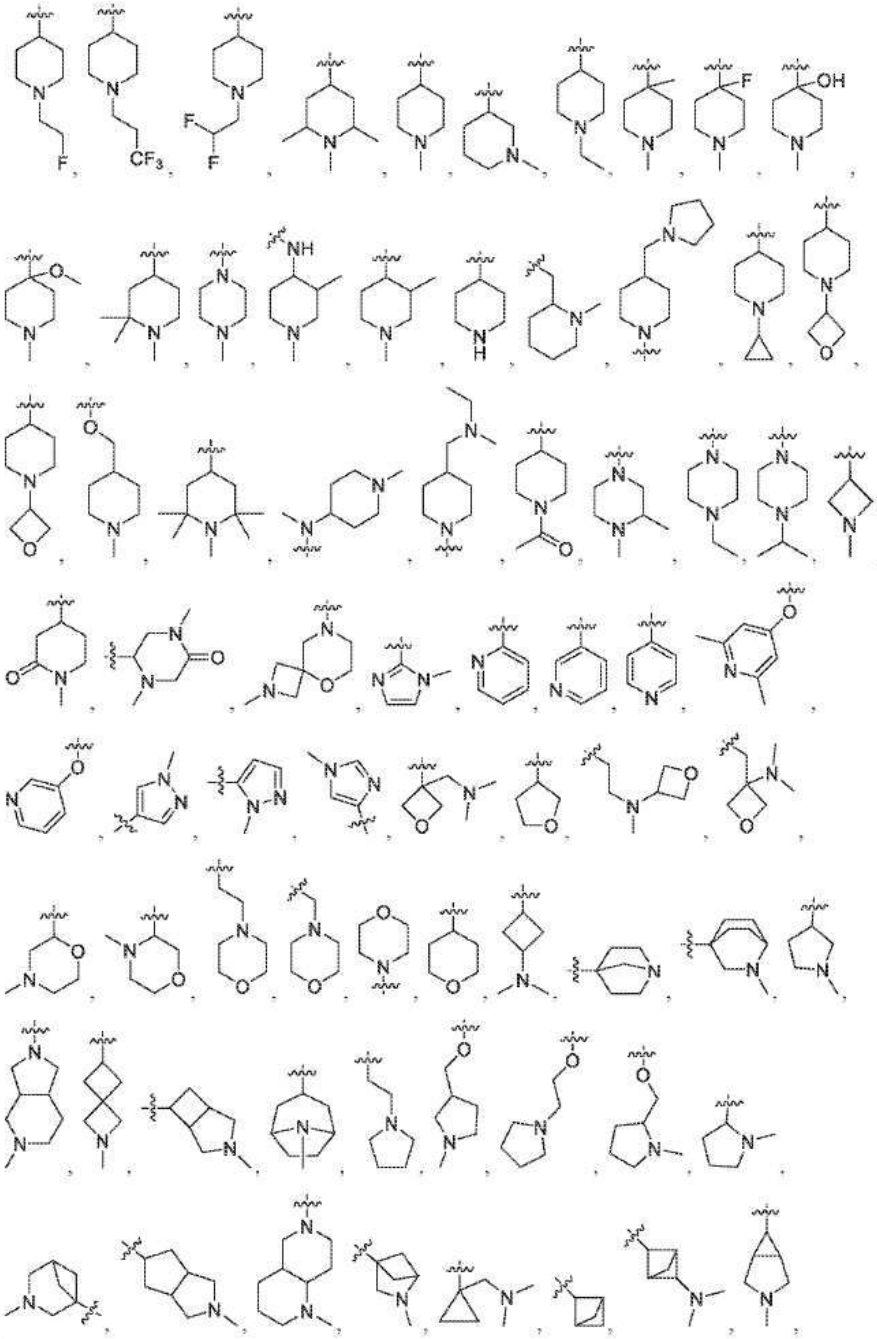
대, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3), 0 또는 1개의 =O로 치환된 -C_1-C_6 헤테로알킬(예컨대, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), C_3-C_9 사이클로알킬 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-3-일, N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일)로부터 선택된다.

[0081] 소정의 실시형태에서, 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -*sec*-Bu, -^{t}Bu, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH_2C(=O)NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-4-일 및 N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일로부터 선택된다.

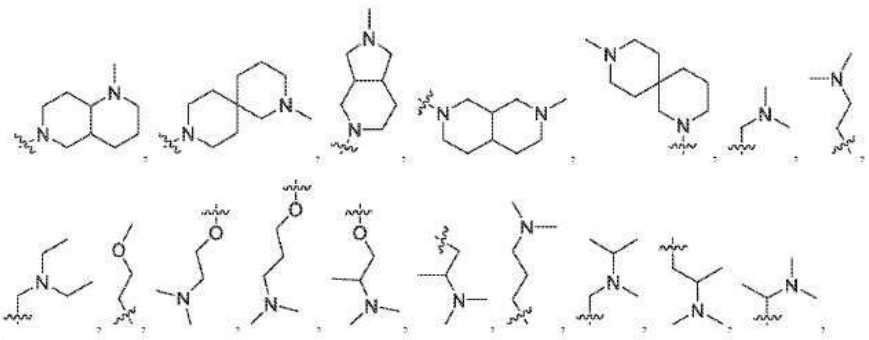
[0082] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -*sec*-Bu, -^{t}Bu, -OMe, -OEt, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CH_2OH, -$CH(OH)(CH_3)$, -CH_2OMe, -$C(OH)(CH_3)_2$, -CH_2NH_2, -$CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, -$CH_2(CH_3)(^{i}Pr)$, -NH_2, -NHMe, -$NHCH_2CF_3$, -NMe_2, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 티오펜-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-3-일, 몰폴린-2-일, -CH_2-몰폴린-4-일, -$(CH_2)_2$-몰폴린-4-일, 이미다졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-4-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-온-4-일, 피페라진-4-일, 피페라진-4-일, 피페라진-2-온-5-일 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 1H-피라졸-5-일, 아제티딘-3-일, -$(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일 -$(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일 -CH_2-이미다졸-1-일, -CH_2-피라졸-1-일, -CH_2-1,2,4-트라이아졸-1-일, -CH_2-사이클로프로필, -$O(CH_2)_2NMe_2$, -O-테트라하이드로퓨란-3-일, -O-테트라하이드로피란-4-일, -O-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), -O-$(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일 -O-CH_2-피페리딘-4-일 -O-CH_2-옥세탄-3-일, -NCH_3-피페리딘-4-일 -NH-옥세탄-3-일, -NH-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-4-일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-2-일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘-2-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일, -NHC(=O)Me, -$NHCH_2C(=O)NMe_2$, -$NHCH(CH_3)C(=O)NMe_2$, -$C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe, -$OC(=O)Me$, -SO_2Me, -$NHSO_2Me$,- SO_2NH_2 및 -SO_2NHMe로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 -OMe, -OEt, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨란-3-일, 옥세탄-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-온-4-일 피페라진-4-일, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 티아졸-2-일, 티오펜-2-일, -CH_2-사이클로프로필, -CH_2-몰폴린-4-일, -$(CH_2)_2$-몰폴린-4-일, -몰폴린-2-일, -$(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일, -CH_2-1,2,4-트라이아졸-1-일 -CH_2-이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일,-CH_2-피라졸-1-일, -OCH_2-피페리딘-4-일, 아제티딘-3-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 및 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일; 여기서

[0083] 각각의 R^{10}은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(^{i}Pr)(Et)$, -$N(^{i}Pr)(Me)$, -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로 치환될 수 있다.

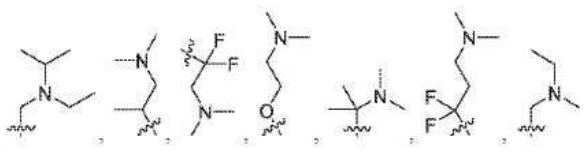
[0084] 일부 실시형태에서, R^{10}은 선택적으로 치환된 3-6원 단환식 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 6-10원 이환식 헤테로사이클릴이다. 추가의 실시형태에서, R^{10}은 -D, -Cl, -F, -Me, -CH_2-OH,



[0085]



[0086]

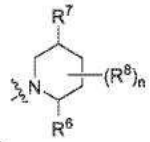


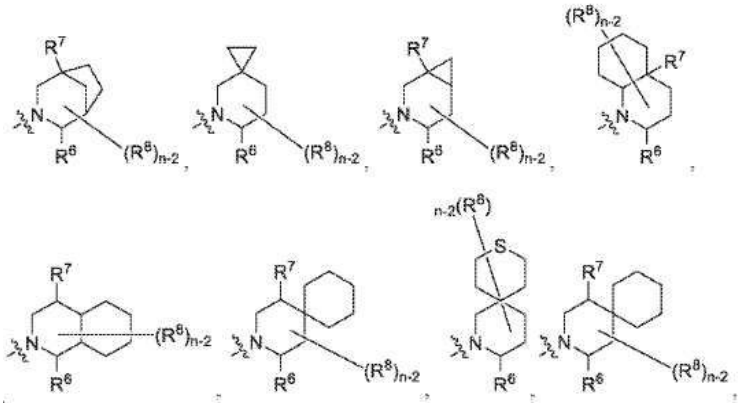
[0087] 또는 이다.

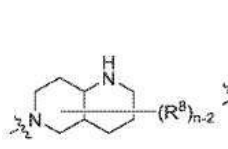
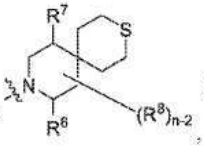
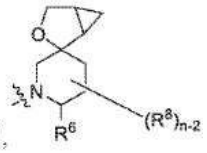
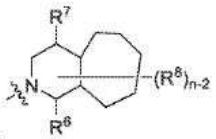
[0088] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 H, 할로(예컨대, F, Cl), -CN, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, -*sec*-Bu, $-^tBu$), 5-원 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$), $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬(예컨대, $-CH_2OH$), $-C_3-C_9$ 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), $-OR^{a7}$(예컨대, -OH, -OMe, $-OCHF_2$), $-N(R^{a7})_2$ 및 $-C(=O)N(R^{a7})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NHMe)로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a7}은 독립적으로 H 및 $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 각각의 R^7은 H이다. 다른 실시형태에서, 각각의 R^7은 메틸이다.

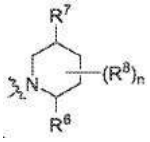
[0089] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, 할로(예컨대, -F, -Cl), -CN, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, -*sec*-Bu, $-^tBu$), 아릴알킬,(예컨대, 벤질), $-C(=O)R^{a8}$(예컨대, -C(=O)Me, -C(=O)Et,-C(=O)Pr, $-C(=O)^iPr$), $-N(R^{a8})_2$(예컨대, -NHMe, NH_2, NMe_2), $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$(예컨대, -NHC(=O)Me), $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$(예컨대, $-CH_2C(=O)NH_2$) 및 $-OR^{a8}$(예컨대, -OH, -OMe, $-O^iPr$, $-OCF_3$)로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a8}은 독립적으로 H, $-CF_3$ 및 $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F, -Me, -Et, -CN, -OMe, $-O^iPr$, $-OFC_3$, 벤질, -NHC(=O)Me, $-NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-C(=O)^iPr$ 및 -OH로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F, -Me, -Et 및 -CN으로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F 및 -Me로부터 선택된다.

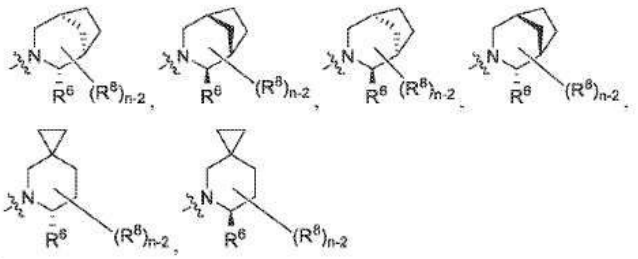
[0090] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, n은 0이다. 다른 실시형태에서, n은 1이다. 소정의 실시형태에서, n은 2이다. 다른 실시형태에서, n은 3이다.

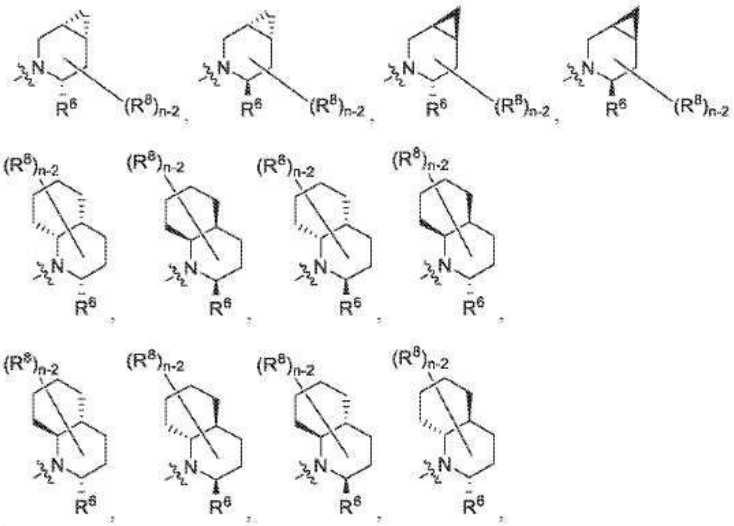
[0091] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

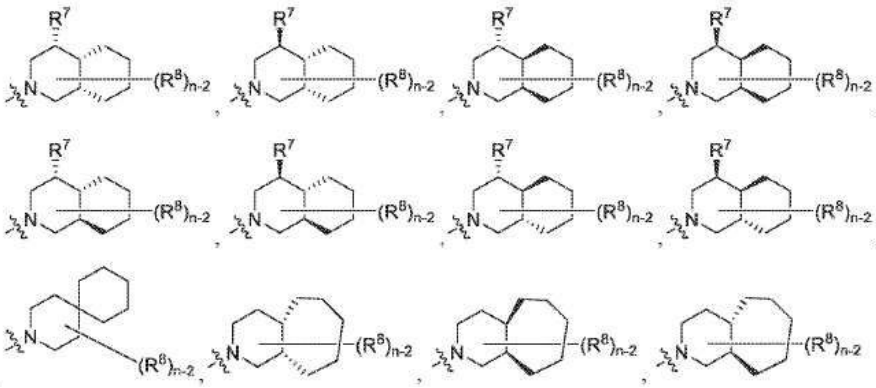
[0092] 

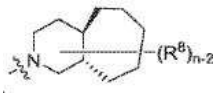
[0093] , ,  및 .

[0094] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0095] 

[0096] 

[0097] 

[0098] 및 .

[0099] 피페리딘이 보다 큰 고리의 일부인 상기 실시형태 중 일부에 있어서, n은 2이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^6

및 R^7은 독립적으로 H 및 $-CH_3$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^6은 H이다. 다른 실시형태에서, R^6은 $-CH_3$이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 $-CH_3$이다.

[0100] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물은 표 1로부터 선택된다.

[0101] 일 양상에서, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 제2 치료제를 더 포함한다.

[0102] 일 양상에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 a c 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 조성물을 투여함으로써 대상체에서 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 조성물은 제2 치료제와 조합하여 투여된다.

[0103] 일부 실시형태에서, 질환은 증식성 질환이다. 일 실시형태에서, 질환은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[0104] 일 양상에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0105] a) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계로서, 상기 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있는, 상기 평가하는 단계;

[0106] b) 상기 테스트 샘플을 기준품과 비교하는 단계로서, 상기 기준품과 비교된 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 PRMT5 저해제에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내는, 상기 비교하는 단계; 및

[0107] c) 치료적 유효량의 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 단계 b)에서 식별된 대상체에게 투여하는 단계.

도면의 간단한 설명

[0108] 도 1. The Cancer Genome Atlas(TCGA)에 따른 예시적인 암을 나타내는 세포주에서의 MTAP 동형접합성 결실의 빈도.

도 2. MTAP-널(null) SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 MAT2A 저해제인 AG-270의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다

도 3. MAT2A 저해제 효과인 AG-270의 조합은 HSA 모델에 따라서 시너지 효과(synergistic)가 있으며, 여기서 시너지 점수는 과량의 최고 단일 화합물 반응을 정량화한다

도 4. MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 KRASG12C 저해제인 AMG-510의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다.

도 5. MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 MAPK1/MAPK3 저해제(울릭서티닙 및 SCH772984로 예시됨)의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다.

도 6. MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 MEK 저해제(트라메티닙으로 예시됨)의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다.

도 7. MTAP-널 A101D 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 CDK4/6 저해제(팔보시클립 및 아베마시클립으로 예시됨)의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0109] **정의**

[0110] *MTAP*

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "MTAP"는, BDMF; DMSFH; DMSMFH; LGMBF; MSAP; 및 c86fus. External IDs: OMIM: 156540 MGI: 1914152 HomoloGene:1838 chEMBL: 4941 GeneCards: MTAP Gene; Entrez 4507; RefSeq (mRNA): NM_002451; location: Chr 9: 21.8-21.93 Mb로도 알려진; S-메틸-5'-티오아데노신 포스포릴라제로도 알려진 메티오닌 회수 경로에서의 효소인 메틸티오아데노신 포스포릴라제를 지칭한다. "야생형" MTAP는 NM_002451에 의해 인코딩되거나 또는 동일한 아미노산 서열(NP_002442)을 갖는 것을 의미한다. (Schmid et al. *Oncogene* 2000, 19, pp 5747-54).

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "MTAP-결핍의", "MTAP-결핍", "MTAP-널" 등은, 대조군, 예컨대, 참조 또는 정상 또는 비암성 세포에서의 것에 비해서 MTAP의 번역후 변형, 생산, 발현, 수준, 안정성 및/또는 활성의 상당한 저감을 갖는 세포(암세포, 세포주, 조직, 조직 유형, 종양 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)를 지칭한다. 저감은 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%일 수 있다. 일부 실시형태에서, 저감은 적어도 20%이다. 일부 실시형태에서, 저감은 적어도 50%이다. 용어 "MTAP-결핍 및/또는 MTA 축적", "MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적", MTAP 결핍 및/또는 MTA 상향조절된" 등은, 세포 또는 세포들 등과 관련하여, 세포 또는 세포들 등이 MTAP가 결핍되고/되거나 MTA를 과잉생산하거나 축적하는 것을 나타낸다. MTAP-결핍 세포는 MTAP 유전자가 돌연변이, 결실 또는 전사적으로 침묵된 것을 포함한다. 비제한적인 예로서, MTAP-결핍 세포는 동형접합성 결실을 가질 수 있다. MTAP 넉다운은 치명적이지 않다. 일부 실시형태에서, MTAP-결핍 세포는 또한 CDKN2A-결핍이다. MTAP 결핍은 당업계에 공지된 임의의 시약 또는 기술을 사용하여, 예를 들어: MTAP에 대한 항체를 이용하는 면역조직화학, 및/또는 게놈 시퀀싱, 및/또는 핵산 혼성화 및/또는 MTAP의 서열의 적어도 12개의 인접한 뉴클레오타이드(nt)의 서열을 포함하는 적어도 하나의 프로브 또는 프라이머를 사용한 증폭을 사용하여 검출될 수 있으며, 여기서 프라이머는 약 30 nt 이하이다.

[0113] "MTAP-결핍-관련" 또는 "MTAP-결핍" 또는 "MTAP 결핍" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암) 또는 "MTAP 결핍과 연관된" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암) 또는 "MTAP 결핍을 특징으로 하는" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암) 등은, 상당한 수의 세포가 MTAP-결핍인 질병(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암)을 지칭한다. 예를 들어, MTAP-결핍-관련 질환에서, 하나 이상의 질환 세포는 MTAP의 상당히 저감된 번역후 변형, 생산, 발현, 수준, 안정성 및/또는 활성을 가질 수 있다. MTAP-결핍-관련 질환의 예는, 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종(도 1 참조)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. MTAP-결핍-관련 질환에 걸린 환자에서, 일부 질환 세포(예컨대, 암세포)는 can be MTAP-결핍일 수 있는 한편 다른 것은 그렇지 않을 수 있다. 유사하게, 일부 질환 세포는 MTA-축적일 수 있는 한편 다른 것은 그렇지 않을 수 있다.

[0114] 따라서, 본 개시내용은, MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 세포의 증식이 PRMT5 저해제의 투여에 의해 저해될 수 있는, 이들 조직, 또는 임의의 다른 조직의 질환을 포함하는 치료 방법을 포괄한다.

[0115] MTAP-결핍인 일부 암세포는 또한 CDKN2A가 결핍되어 있고; CDKN2A 유전자 또는 이의 산물의 번역후 변형, 생산, 발현, 수준, 안정성 및/또는 활성은 이들 세포에서 감소된다. MTAP 및 CDKN2A에 대한 유전자는 염색체 9p21에 아주 근접하고; MTAP는 CDKN2A에 대해서 대략 100 kb 텔로미어(telomeric)에 위치된다. 많은 암 세포 유형은 CDKN2A/MTAP 손실(두 유전자의 손실)을 가지고 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, MTAP-결핍 세포는 또한 CDKN2A가 결핍되어 있다.

[0116] *MTA 및 MTA 축적*

[0117] "MTA"는 메틸-티오아데노신, S-메틸-5'-티오아데노신, [5'-데옥시-5'-(메틸티오)-f1-D-리보퓨라노실] 아데닌, 5'-메틸-티오아데노신, 5'-데옥시, 5'-메틸 티오아데노신 등으로도 알려진 PRMT5 저해제를 의미한다. MTA는 PRMT5 메틸전이효소 활성을 선택적으로 저해한다. MTA는 MTAP에 대한 유일한 공지된 이화 기질(catabolic substrate)이다. 용어 "MTA 축적", "MTA 과잉생산", "MTA 상향조절된" 등은 MTA의 상당히 증가된 생산, 수준 및/또는 안정성을 갖는 세포(암세포, 세포주, 조직, 조직 유형, 종양 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)를 지칭한다. MTA-축적 세포는, 세포가 정상 또는 비암성 세포의 것보다 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%,

70%, 80%, 90%, 100%, 또는 100% 초과의, MTA의 더 높은 생산, 수준 및/또는 안정성을 포함하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, MTA-축적 세포는, 세포가 정상 또는 비암성 세포에서의 것보다 적어도 20% 더 높은 MTA의 생산, 수준 및/또는 안정성을 포함하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, MTA-축적 세포는, 세포가 정상 또는 비암성 세포에서의 것보다 적어도 50% 더 높은 MTA의 생산, 수준 및/또는 안정성을 포함하는 것을 포함한다. 테스트 샘플(예컨대, MTA 축적에 대해서 테스트되고 있는 암세포와 같은 세포) 및 참조 샘플, 및 다른 세포, 조직, 샘플 등에서 MTA 축적의 결정은, 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. MTA를 검출하기 위한 이러한 방법은, 비제한적인 예로서, 문헌[Stevens et al. *J. Chromatogr. A.* 2010, 1217, pp 3282-3288; 및 Kirovski et al. *Am. J. Pathol.* 2011, 178, pp 1145-1152]; 및 그 안에 인용된 참고문헌에 기재된 바와 같은 액체 크로마토그래피-전자분무 이온화-탠덤 질량 분광계(LC-ESI-MS/MS)를 포함한다. MTAP의 손실은 MTA의 축적과 연관된다(Williams-Ashman et al. *Biochem. Pharm.* 1982, 31, pp 277-288; 및 Limm et al. *Eur. J. Cancer.* 2013, 49, Issue 6).

[0118] "MTA-축적-관련", "MTA-축적", "MTA-축적용", "MTA 과잉생산", "MTA 상향조절" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암) 또는 "MTA 축적과 연관된" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암) 또는 "MTA 축적을 특징으로 하는" 질환(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암) 등은, 상당한 수의 세포가 MTA 축적된 질병(예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암)을 지칭한다. MTA-축적 질환의 예는 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종(도 1 참조)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. MTAP-결핍-관련 질환에 걸린 환자에서, 일부 질환 세포(예컨대, 암세포)는 MTAP-결핍일 수 있는 반면 다른 것은 그렇지 않을 수 있다.

[0119] MTA-축적 질환을 갖거나 또는 이로 진단된 환자에서, 일부 세포는 MTA-축적될 수 있는 반면 다른 것은 그렇지 않을 수 있다.

[0120] 정상 세포와 MTAP-결핍/MTA 축적 세포 사이의 치료창의 증가는 MTA와 비경쟁적으로 PRMT5에 결합하는 저해제를 사용함으로써 달성될 수 있었다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비경쟁적 결합" 및 "비경쟁적 저해" 및 "협력적 결합" 및 "협력적 저해"(예컨대, MTA-비경쟁적 결합, MTA-비경쟁적 저해, MTA-협력적 결합, MTA-협력적 저해)는 보조인자의 부지 하에 동일한 저해제의 결합에 비해서 보조인자(예컨대, MTA)의 존재 하에 증가된 단백질(예컨대, PRMT5)에 대한 저해제의 결합을 지칭한다. 당업계에 공지된 PRMT5 저해제는 일반적으로 SAM(S-아데노실메티오닌) 비경쟁적 또는 SAM 경쟁적이다. 야생형 및 MTAP-널 세포에서 SAM의 농도가 유사하기 때문에, 이러한 저해제는 두 세포 유형 모두에 유사한 역가로 결합할 것으로 예상된다. 대조적으로, MTA-협력적(및 SAM 경쟁적이거나 SAM에 비해서 MTA와 증대된 협동성을 나타내는) 저해제는, 고농도의 MTA의 존재 시에 명백히 더 큰 역가로 결합할 것이고, 따라서 정상 세포에 비해서 MTA-축적 세포에서 PRMT5의 우선적 저해를 초래할 것이다.

[0121] 본 명세서에 추가로 기재된 바와 같이, 암 세포, 암 유형, 또는 암에 걸린 대상체는, 예컨대, 이의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적 특성으로 인해 PRMT5 저해제에 의한 치료에 순응적인 경우, "PRMT5 저해제 감수성"이거나, PRMT5 저해제에 의한 치료에 감수성이거나, "PRMT5 치료적 저해에 감수성"이거나, 또는 유사한 용어로 기재된다.

[0122] *PRMT5*

[0123] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "PRMT5"는, HRMT1L5; IBP72; JBP1; SKB1; 또는 SKB1Hs External IDs: OMIM: 604045, MGI: 1351645, HomoloGene: 4454, ChEMBL: 1795116, GeneCards: PRMT5 유전자; EC 번호 2.1.1.125. Ensembl ENSG00000100462; UniProt O14744; Entrez 유전자 ID: 10419; RefSeq (mRNA): NM_001039619로도 공지된 유전자 또는 단백질 단백질 아르기닌 메틸전이효소 5이다. 마우스 동족체는 NM_013768이다.

[0124] PRMT5와 같은 메틸전이효소는 히스톤 단백질의 보조인자 S-아데노실메티오닌(SAM 또는 AdoMet로도 알려짐)으로부터 라이신 또는 아르기닌 잔기로 1 내지 3개의 메틸기의 전달을 촉매한다. 아르기닌 메틸화는 인간에서 9개의 상이한 단백질 아르기닌 메틸전이효소(PRMT)에 의해 수행된다. 3가지 유형의 메틸아르기닌 종은 (1) 모노메틸아르기닌(MMA); (2) 유형 I 메틸 전이효소(PRMT1, PRMT2, PRMT3, CARM1, PRMT6 및 PRMT8)에 의해 생성되는 비대칭 다이메틸 아르기닌(ADMA); 및 (3) 유형 II 메틸 전이효소(PRMT5 및 PRMT7)에 의해 생성되는 대칭 다이메틸아르기닌(SDMA)으로 존재한다. PRMT1 및 PRMT5는 각각 주된 비대칭 및 대칭 아르기닌 메틸전이효소이다. PRMT5는

H3R8 및 H4R3에서 히스톤 상의 대칭 다이메틸화를 촉진시킨다(H4R3me2). H4R3의 대칭 메틸화는 전사 억제아 연관되고 DNMT3A에 대한 결합 부위로서 작용할 수 있다. PRMT5의 손실은 저감된 DNMT3A 결합 및 유전자 활성화를 초래한다. 종양 억제 유전자인 ST7 및 케모카인인 RNATES, IP10, CXCL11은 PRMT5에 의해 표적화되고 침묵된다. WO 2011/079236.

[0125] 추가의 기질은 E2F1, p53, EGFR 및 CRAF를 포함한다. PRMT5는 G1/S 전이 동안 공동 조절 인자 WDR77(CDK4 기질인 MEP50로도 알려짐)을 포함하는 다중-단백질 복합체의 일부이다. 인산화는 PRMT5/WDR77 활성을 증가시킨다. WDR77은 복합체의 비-촉매 성분이고 결합 파트너 및 기질과의 상호작용을 매개한다. PRMT5는 또한 상호 배타적인 방식으로 pICIn 또는 RioK1 어댑터 단백질과 상호작용하여 복합체 조성물 및 기질 특이성을 조절할 수 있다.

[0126] PRMT5는 여러 복합체와 상호 작용할 때 아르기닌 메틸화에 의해 기질에 긍정적 또는 부정적 영향을 미치며 RNA 처리, 신호 전달, 전사 조절 및 생식 세포 발달을 포함한 다양한 세포 과정에 관여한다. PRMT5는 eIF4E 발현 및 p53 번역을 조절하는 주요 생존촉진 인자(major pro-survival factor)이다. PRMT5는 p53-의존적 세포자멸사를 촉발시키고, 비변형 세포에서 TRAIL 저항성에 영향을 미치지 않으면서 다양한 암세포를 종양 괴사 인자(TNF)-관련 세포자멸사-유도 리간드(TRAIL)에 감수성이 되도록 만든다.

[0127] 용어 "PRMT5 저해제"는 PRMT5의 생산, 수준, 활성, 발현 또는 존재를 저해할 수 있는 임의의 화합물을 지칭한다. 이들은, 비제한적인 예로서, 유전자의 전사, RNA의 성숙, mRNA의 번역, 단백질의 번역후 변형, 단백질의 효소 활성, 기질과의 상호작용 등을 저해하는 임의의 화합물을 포함한다. 이 용어는 또한 활성 부위의 ATP-경쟁적 저해, 단백질 구조의 알로스테릭 조절, 단백질-단백질 상호작용의 파괴에 의해, 또는 PRMT5 단백질의 전사, 번역, 번역후 변형 또는 안정성을 저해하는 것에 의해, PRMT5 단백질의 세포 기능을 저해하는 임의의 제제를 지칭한다.

[0128] 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는 PRMT5와 상호작용하고 PRMT5 기능에 필요한 다른 화합물, 단백질 또는 또 다른 분자와 경쟁한다.

[0129] 비제한적인 예로서, PRMT5 저해제는 보조인자 S-아데노실메티오닌(SAM 또는 AdoMet로도 알려짐)와 경쟁할 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는 MTA와 비경쟁적이다. 추가의 실시형태에서, PRMT5 저해제는 MTA와 비경쟁적이고 SAM과 경쟁적이다.

[0131] 일부 실시형태에서, PRMT5 저해제는 MTA와 비경쟁적 및 SAM과 비경쟁적이지만 SAM 복합체에 관하여 MTA 복합체에 대한 보다 높은 정도의 역가로 결합한다.

[0132] *화학적 정의*

[0133] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 아래에 더욱 상세히 기재되어 있다. 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics,* 75th Ed., 표지 안쪽]에 따라서 식별되고, 특정 작용기는 일반적으로 여기에 설명된 대로 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반 원리뿐만 아니라 특정 작용성 잔기 및 반응성은, 문헌[Thomas Sorrell, *Organic Chemistry,* University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry,* 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations,* VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis,* 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0134] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예컨대, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 라세미 혼합물 및 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 카이럴 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이럴 염의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques *et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al., Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성

질체로서 그리고 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다.

[0135] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 조성물의 "거울상이성질체 과잉량"("e.e.") 또는 "% 거울상이성질체 과잉량"("%e.e.")은 조성물에 존재하는 다른 거울상이성질체에 비해서 하나의 거울상이성질체의 과잉량을 지칭한다. 예를 들어, 조성물은 90%의 하나의 거울상이성질체, 예컨대, S 거울상이성질체, 및 10%의 다른 거울상이성질체, 즉, R 거울상이성질체를 함유할 수 있다.

[0136] e.e. = (90-10)/100 = 80%.

[0137] 따라서, 90%의 하나의 거울상이성질체 및 10%의 다른 거울상이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 부분입체이성질체 과잉량을 갖는 것을 지칭한다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 조성물의 "부분입체이성질체 과잉량"("d.e.") 또는 "% 부분입체이성질체 과잉량"("%d.e.")은 조성물에 존재하는 하나 이상의 상이한 부분입체이성질체에 대한 하나의 부분입체이성질체의 과잉량을 지칭한다. 예를 들어, 조성물은 90%의 하나의 부분입체이성질체 및 10%의 하나 이상의 상이한 부분입체이성질체를 함유할 수 있다.

[0139] d.e. = (90-10)/100 = 80%.

[0140] 따라서, 90%의 하나의 부분입체이성질체 및 10%의 하나 이상의 다른 부분입체이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 부분입체이성질체 과잉량을 갖는 것을 지칭한다.

[0141] 대안적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수소는 ^{2}H(D 또는 중수소) 또는 ^{3}H(T 또는 삼중수소)일 수 있고; 탄소는, 예를 들어, ^{13}C 또는 ^{14}C일 수 있고; 산소는, 예를 들어, ^{18}O일 수 있고; 질소는, 예를 들어, ^{15}N 등일 수 있다. 다른 실시형태에서, 특정 동위원소(예컨대, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O, 또는 ^{15}N)는 화합물의 특정 부위를 점유하는 원소의 총 동위원소 풍부도의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.9%를 나타낼 수 있다.

[0142] 화학식에서, 는 직접 부착된 모이어티의 입체 화학이 특정되지 않은 단일 결합이다.

[0143] 값의 범위가 나열되면, 그 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, 및 C_{5-6} 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0144] 다음 용어는 아래에 제시된 의미를 갖도록 의도되었으며 본 발명의 설명 및 의도된 범위를 이해하는 데 유용하다. 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 포함할 수 있는 본 발명을 설명할 때, 다음 용어는, 존재하는 경우, 달리 나타내지 않는 한 다음 의미를 갖는다. 또한, 본 명세서에 기재된 경우, 하기에 정의된 임의의 모이어티는 다양한 치환체로 치환될 수 있고, 각각의 정의는 하기에 제시된 범위 내에 이러한 치환된 모이어티를 포함하는 것으로 의도됨을 이해해야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치환된"은 아래에 설명된 바와 같이 정의되어야 한다. 용어 "기" 및 "라디칼"은 본 명세서에서 사용될 때 상호교환 가능한 것으로 간주될 수 있음을 추가로 이해해야 한다. 단수 표현은 단수 표현의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)을 지칭하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, "유사체"는 하나의 유사체 또는 하나 초과의 유사체를 의미한다.

[0145] 용어 "불포화 결합"은 이중 또는 삼중 결합을 지칭한다.

[0146] 용어 "불포화" 또는 "부분 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 모이어티를 지칭한다.

[0147] 용어 "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 모이어티를 지칭하며, 즉, 이 모이어티는 단일 결합만 함유한다.

[0148] 기에 접미사 "-엔"을 붙이는 것은, 그 기가 2가 모이어티이고, 예컨대, 알킬렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 알켄일렌은 알켄일의 2가 모이어티이고, 알킨일렌은 알킨일의 2가 모이어티이, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이고, 헤테로알켄일렌은 헤테로알켄일의 2가 모이어티이고, 헤테로알킨일렌은 헤테로알킨일의 2가 모이어티이고, 카보사이클릴렌은 카보사이클릴의 2가 모이어티이고, 헤테로사이클릴렌은 헤테로사이클릴의 2가 모이

어티이고, 아릴렌은 아릴의 2가 모이어티이고, 헤테로아릴렌은 헤테로아릴의 2가 모이어티인 것을 나타낸다.

[0149] 용어 "아지도"는 라디칼 $-N_3$를 지칭한다.

[0150] 본 명세서에서 정의된 바와 같은 "지방족"은 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 카보사이클릴기를 지칭한다.

[0151] "사이클로알킬알킬"은 알킬기가 사이클로알킬기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 사이클로알킬알킬기는, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 사이클로옥틸메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헵틸에틸 및 사이클로옥틸에틸, 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0152] "헤테로사이클릴알킬"은, 알킬기가 헤테로사이클릴기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로사이클릴알킬기는, 피롤리딘일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 피롤리딘일에틸, 피페리딘일에틸, 피페라진일에틸, 몰폴린일에틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0153] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 알킬 및 아릴의 서브세트이고, 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환된 선택적으로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0154] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼("C_{1-20} 알킬")을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는다("C_{1-12} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-10} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-9} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-8} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-7} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-6} 알킬", 본 명세서에서 "저급 알킬"로도 지칭됨). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-5} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-4} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-3} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-2} 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C_1 알킬"). 일부 실시형태에서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알킬"). C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 아이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), *tert*-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), 아이소-부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜탄일(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부탄일(C_5), 3차 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬기의 추가의 예는 n-헵틸(C_7), n-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬기는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 즉, 비치환되거나("비치환 알킬") 또는 1개 이상의 치환체; 예컨대, 이를테면 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환된다("치환된 알킬"). 소정의 실시형태에서, 알킬기는 비치환 C_{1-10} 알킬(예컨대, $-CH_3$)이다. 소정의 실시형태에서, 알킬기는 치환된 C_{1-10} 알킬이다. 통상의 알킬 약호는 Me($-CH_3$), Et($-CH_2CH_3$), ^{i}Pr($-CH(CH_3)_2$), ^{n}Pr($-CH_2CH_2CH_3$), ^{n}Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$) 또는 ^{i}Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)를 포함한다.

[0155] "알킬렌"은, 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하고 치환될 수 있거나 비치환될 수 있는 알킬기를 지칭한다. 비치환 알킬렌기는, 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 부틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 펜틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 헥실렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예컨대, 1개 이상의 알킬(메틸)기로 치환된 예시적인 치환된 알킬렌기는, 치환된 메틸렌($-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$), 치환된 에틸렌($-CH(CH_3)CH_2-$,$-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$,$-CH_2C(CH_3)_2-$), 치환된 프로필렌($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 알킬렌기에 대해서 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 그 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬에서 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것이 이해된다. 알킬렌기는 본 명세서에 기재된 바와 같은 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있거나 비치환될 수 있다.

[0156] "알켄일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합), 및 선택적으로 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결

합)("C_{2-20} 알켄일")을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 알켄일은 임의의 삼중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알켄일"). 일부 실시형태에서, 알켄일기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알켄일"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있을 수 있거나(예컨대, 2-부텐일) 또는 말단에 있을 수 있다(예컨대, 1-부텐일). C_{2-4} 알켄일기의 예는 에텐일(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-부텐일(C_4), 2-부텐일(C_4), 부타다이엔일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 전술한 C_{2-4} 알켄일기뿐만 아니라 펜테닐(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6) 등을 포함한다. 알켄일의 추가의 예는 헵텐일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알켄일기는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 즉, 비치환되거나("비치환 알켄일") 또는 1개 이상의 치환체, 예컨대, 이를테면 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환된다("치환된 알켄일"). 소정의 실시형태에서, 알켄일기는 비치환 C_{2-10} 알켄일이다. 소정의 실시형태에서, 알켄일기는 치환된 C_{2-10} 알켄일이다.

[0157] "알킨일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합), 및 선택적으로 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C_{2-20} 알킨일"). 소정의 실시형태에서, 알킨일은 어떠한 이중 결합도 함유하지 않는다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알킨일"). 일부 실시형태에서, 알킨일기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알킨일"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있을 수 있거나(예컨대, 2-부틴일) 또는 말단에 있을 수 있다(예컨대, 1-부틴일). C_{2-4} 알킨일기의 예는, 제한 없이, 에틴일(C_2), 1-프로핀일(C_3), 2-프로핀일(C_3), 1-부틴일(C_4), 2-부틴일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 전술한 C_{2-4} 알킨일기뿐만 아니라 펜틴일(C_5), 헥신일(C_6) 등을 포함한다. 알킨일의 추가의 예는 헵틴일(C_7), 옥틴일(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킨일기는 독립적으로 선택적으로 치환된, 즉, 비치환되거나("비치환 알킨일") 또는 1개 이상의 치환체; 예컨대, 이를테면 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환된다("치환된 알킨일"). 소정의 실시형태에서, 알킨일기는 비치환 C_{2-10} 알킨일이다. 소정의 실시형태에서, 알킨일기는 치환된 C_{2-10} 알킨일이다.

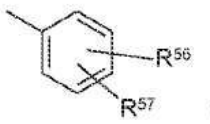
[0158] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은, 모 사슬 내에 1개 이상의(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의) 헤테로원자(예컨대, 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 인)를 추가로 포함하는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭하되, 여기서 1개 이상의 헤테로원자는 모 탄소 사슬 내 인접한 탄소 원자 사이에 삽입되고/되거나 1개 이상의 헤테로원자는 탄소 원자와 모 분자 사이에, 즉, 부착점 사이에 삽입된다. 소정의 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-10} 알킬")를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-9} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-8} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤

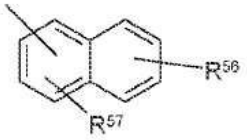
테로알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-7} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기("헤테로C_{1-6} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-5} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-4} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-3} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{1-2} 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_1 알킬")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화된 기("헤테로C_{2-6} 알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로알킬"). 소정의 실시형태에서, 헤테로알킬기는 비치환 헤테로C_{1-10} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로C_{1-10} 알킬이다. 예시적인 헤테로알킬기는, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$를 포함한다.

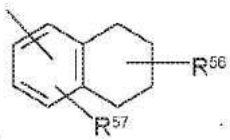
[0159] "아릴"은 방향족 고리계에 제공되는 0개의 헤테로원자("C_{6-14} 아릴") 및 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환식 또는 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식) 4n+2 방향족 고리계(예컨대, 환식 어레이에 공유된 6, 10 또는 14개 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_6 아릴"; 예컨대, 페닐). 일부 실시형태에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{10} 아릴"; 예컨대, 나프틸, 예컨대, 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시형태에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{14} 아릴"; 예컨대, 안트라실). "아릴"은 또한, 위에서 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴기에 융합되고, 이때 라디칼 또는 부착점이 아릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 계속해서 아릴 고리계 내 탄소 원자의 수를 지칭한다. 특히 아릴기는 페닐, 나프틸, 인덴일 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴기는 독립적으로 선택적으로 치환되고, 즉, 비치환되거나("비치환 아릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 아릴"). 소정의 실시형태에서, 아릴기는 비치환 C_{6-14} 아릴이다. 소정의 실시형태에서, 아릴기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0160] 소정의 실시형태에서, 아릴기는 할로, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬, 사이아노, 하이드록시, C_1-C_8 알콕시 및 아미노로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환된다.

[0161] 대표적인 치환된 아릴의 예는 다음을 포함한다:

[0162] 

, 

, 및 

.

[0163] 여기서 R^{56} 및 R^{57} 중 하나는 수소일 수 있고, R^{56} 및 R^{57} 중 적어도 하나는 각각 C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬, 4-10원 헤테로사이클릴, 알카노일, C_1-C_8 알콕시, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, COO알킬, COO아릴, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-알킬, SO알킬, SO_2 알킬, S아릴, SO아릴, SO_2아릴로부터 선택되거나; 또는 R^{56} 과 R^{57}은 연결되어, N, O 또는 S기로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 5 내지 8개의 원자의 환식 고리(포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다. R^{60} 및 R^{61}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 또는 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.

[0164] "융합된 아릴"은 제2 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 또는 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리와 공통인 2개의 고리 탄소를 갖는 아릴을 지칭한다.

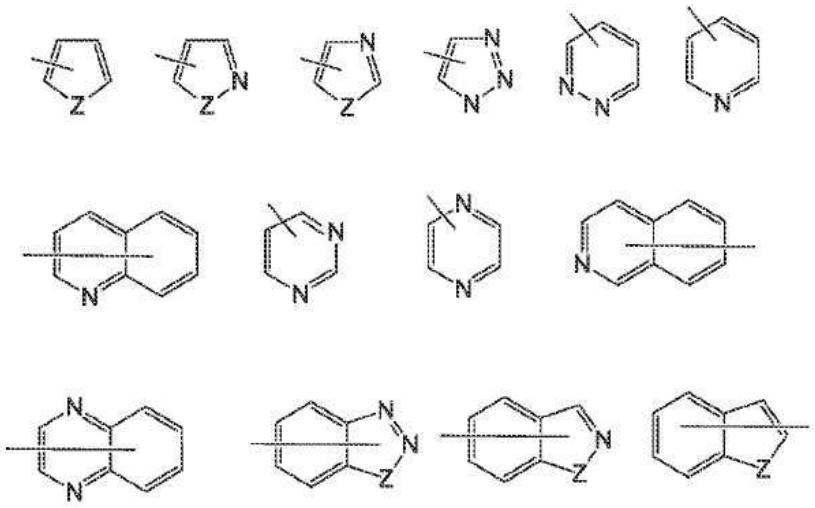
[0165] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 5-10원 단환식 또는 이환식 4n+2 방향족 고리계(예컨대, 환식 어레이에 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황("5-10원 헤테로아릴")으로부터 선택된다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리계는 한쪽 또는 양쪽 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴기와 융합되고 이때 부착점이 헤테로아릴 고리에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 계속해서 헤테로아릴 고리계 내의 고리 구성원의 수를 지칭한다. "헤테로아릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴기에 융합되고 이때 부착점이 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 계속해서 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리 구성원의 수를 지칭한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 이환식 헤테로아릴기(예컨대, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸릴 등)의 경우 부착점은 어느 하나의 고리, 즉, 헤테로원자를 보유하는 고리(예컨대, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0166] 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 5-10원 방향족 고리계이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 5-8원 방향족 고리계이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 5-6원 방향족 고리계이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴기는 독립적으로 선택적으로 치환되며, 즉, 비치환되거나("비치환 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 소정의 실시형태에서, 헤테로아릴기는 비치환 5-14원 헤테로아릴이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 6개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 이환식 8-12원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("8-12원 이환식 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 6개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 8-10원 이환식 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("8-10원 이환식 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 1 내지 6개의 고리 헤테로원자 및 고리 탄소 원자들을 갖는 9-10원 이환식 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("9-10원 이환식 헤테로아릴"). 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴기는 독립적으로 비치환되거나("비치환 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 소정의 실시형태에서, 헤테로아릴기는 비치환 5-14원 헤테로아릴이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0167] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피롤릴, 퓨란일 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴 및 아이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 및 티아다이아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 테트라졸릴이다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피리딘일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피리다진일, 피리미딘일 및 피라진일을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 각각 트라이아진일 및 테트라진일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 아제핀일, 옥세핀일 및 티에핀일을 포함한다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴기는, 제한 없이, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조티오페닐, 아이소벤조티오페닐, 벤조퓨란일, 벤조아이소퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤즈

옥사다이아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이소티아졸릴, 벤즈티아다이아졸릴, 인돌리진일 및 퓨린일을 포함한다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴기는, 제한 없이, 나프티리딘일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일 및 퀴나졸린일을 포함한다.

[0168] 대표적인 헤테로아릴의 예는 다음을 포함한다:

[0169] 

[0170] 여기서 각각의 Z는 카보닐, N, NR^{65}, O 및 S로부터 선태되고; 그리고 R^{65}는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴이다.

[0171] 본 명세서에 기재된 구조에서, 2개 이상의 고리에 걸쳐 있는 결합을 가진 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식) 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴에 부착된 치환체는, 그 치환체가 각 고리에서 임의의 위치에 부착될 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다.

[0172] "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"는 "알킬"의 서브세트이고, 부착점이 알킬 모이어티 상에 있는, 헤테로아릴기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0173] 용어 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클릭"은 비-방향족 고리계에 제로 헤테로원자 및 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족 단환식, 이환식, 또는 삼환식 또는 다환식 탄화수소 고리계의 라디칼("C_{3-14} 카보사이클릴")을 지칭한다. 카보사이클릴기는 완전 포화된 고리계(예컨대, 사이클로알킬) 및 부분 포화된 고리계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-10} 카보사이클릴"). 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-8} 카보사이클릴"). 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-7} 카보사이클릴"). 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 카보사이클릴"). 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{4-6} 카보사이클릴"). 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-6} 카보사이클릴"). 일부 실시형태에서, 카보사이클릴기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 카보사이클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카보사이클릴기는, 제한 없이, 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로펜일(C_3), 사이클로부틸(C_4), 사이클로부텐일(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜테닐(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥센일(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카보사이클릴기는, 제한 없이, 전술한 C_{3-6} 카보사이클릴기뿐만 아니라, 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵텐일(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥텐일(C_8), 바이사이클로[2.2.1]헵탄일(C_7), 바이사이클로[2.2.2]옥탄일(C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카보사이클릴기는, 제한 없이, 전술한 C_{3-8} 카보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로노닐(C_9), 사이클로노넨일(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데센일(C_{10}), 옥타하이드로-1H-인덴일(C_9), 데카하이드로나프탈렌일(C_{10}), 스피로[4.5]데칸일(C_{10}) 등을 포함한다.

[0174] 전술한 예가 예시하는 바와 같이, 소정의 실시형태에서, 카보사이클릴기는 단환식("단환식 카보사이클릴") 또는

다환식(예컨대, 이환식 계("이환식 카보사이클릴") 또는 삼환식 계("삼환식 카보사이클릴")와 같은 융합된, 브리지된 또는 스피로 고리계를 함유)이고, 포화될 수 있거나 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카보사이클릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 카보사이클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기에 융하되고, 이때 부착점은 카보사이클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소의 수는 계속해서 탄소환식 고리계 내의 탄소의 수를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카보사이클릴기는 독립적으로 비치환되거나("비치환 카보사이클릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 카보사이클릴"). 소정의 실시형태에서, 카보사이클릴기는 비치환 C_{3-14} 카보사이클릴이다. 소정의 실시형태에서, 카보사이클릴기는 치환된 C_{3-14} 카보사이클릴이다.

[0175] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 표시된 고리의 수 및 탄소 원자를 함유하는 3 내지 14개의 탄소를 갖는 포화 환식, 이환식, 삼환식, 또는 다환식 탄화수소기를 포함한다(예를 들어 C_3-C_{14} 단환식, C_4-C_{14} 이환식, C_5-C_{14} 삼환식 또는 C_6-C_{14} 다환식 사이클로알킬). 일부 실시형태에서 "사이클로알킬"은 단환식 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬은 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-14} 단환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-10} 단환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-8} 단환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 단환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{4-6} 단환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-6} 단환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 단환식 사이클로알킬"). 단환식 C_{5-6} 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_5)을 포함한다. C_{3-6} 사이클로알킬기의 예는 전술한 C_{5-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로부틸(C_4)을 포함한다. C_{3-8} 사이클로알킬기의 예는 전술한 C_{3-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다.

[0176] 일부 실시형태에서 "사이클로알킬"은 이환식 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬은 4 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{4-14} 이환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬기는 4 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{4-12} 이환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬기는 4 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{4-10} 이환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 이환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬기는 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{6-10} 이환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬기는 8 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{8-10} 이환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 이환식 사이클로알킬기는 7 내지 9개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{7-9} 이환식 사이클로알킬"). 이환식 사이클로알킬의 예는 바이사이클로[1.1.0]부탄(C_4), 바이사이클로[1.1.1]펜탄(C_5), 스피로[2.2] 펜탄(C_5), 바이사이클로[2.1.0]펜탄(C_5), 바이사이클로[2.1.1]헥산(C_6), 바이사이클로[3.1.0]헥산(C_6), 스피로[2.3] 헥산(C_6), 바이사이클로[2.2.1]헵탄(노보난)(C_7), 바이사이클로[3.2.0]헵탄(C_7), 바이사이클로[3.1.1]헵탄(C_7), 바이사이클로[3.1.1]헵탄(C_7), 바이사이클로[4.1.0]헵탄(C_7), 스피로[2.4] 헵탄(C_7), 스피로 [3.3] 헵탄(C_7), 바이사이클로[2.2.2]옥탄(C_8), 바이사이클로[4.1.1]옥탄(C_8)옥타하이드로펜탈렌(C_8), 바이사이클로[3.2.1]옥탄(C_8), 바이사이클로[4.2.0]옥탄(C_8), 스피로[2.5]옥탄(C_8), 스피로[3.4]옥탄(C_8), 바이사이클로[3.3.1]노난(C_9), 옥타하이드로-1H-인덴(C_9), 바이사이클로[4.2.1]노난(C_9), 스피로[3.5]노난(C_9), 스피로[4.4]노난(C_9), 바이사이클로[3.3.2]데칸(C_{10}), 바이사이클로[4.3.1]데칸(C_{10}), 스피로[4.5]데칸(C_{10}), 바이사이클로[3.3.3]운데칸(C_{11}), 데카하이드로나프탈렌(C_{10}), 바이사이클로[4.3.2]운데칸(C_{11}), 스피로[5.5]운데칸(C_{11}) 및 바이사이클로[4.3.3]도데칸(C_{12})을 포함한다.

[0177] 일부 실시형태에서 "사이클로알킬"은 삼환식 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 삼환식 사이클로알킬은 6

내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{6-14} 삼환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 삼환식 사이클로알킬기는 8 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{8-12} 삼환식 사이클로알킬"). 일부 실시형태에서, 삼환식 사이클로알킬기는 10 내지 12개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{10-12} 삼환식 사이클로알킬이다. 삼환식 사이클로알킬의 예는 아다만틴(C_{12})을 포함한다.

[0178] 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 사이클로알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환 사이클로알킬") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 사이클로알킬"). 소정의 실시형태에서, 사이클로알킬기은 비치환 C_{3-14} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, 사이클로알킬기는 치환된 C_{3-14} 사이클로알킬이다.

[0179] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환식"은 고리 탄소 원자들 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된다("3-10원 헤테로사이클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자 상에 있을 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식("단환식 헤테로사이클릴") 또는 융합된, 브리지된 또는 스피로 고리계, 예컨대, 이환식 계("이환식 헤테로사이클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 이환식 고리계는 한쪽 또는 양쪽 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 1개 이상의 카보사이클릴기에 융합되고 부착점이 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계, 또는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기에 융합되고 부착점이 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하며, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 계속해서 헤테로사이클릴 고리계 내의 고리 구성원의 수를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로사이클릴은 독립적으로 선택적으로 치환되고, 즉, 비치환되거나("비치환 헤테로사이클릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로사이클릴"). 소정의 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 비치환 3-10원 헤테로사이클릴이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 치환된 3-10원 헤테로사이클릴이다.

[0180] 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자들 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택되는 5-10원 비-방향족 고리계이다("5-10원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자들 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-8원 비-방향족 고리계("5-8원 헤테로사이클릴")이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 고리 탄소 원자들 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-6원 비-방향족 고리이다("5-6원 헤테로사이클릴"). 일부 실시형태에서, 5-6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 5-6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 5-6원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자이다.

[0181] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아지리딘일, 옥시란일, 티오렌일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 다이옥솔란일, 옥사설퓨란일, 다이설퓨란일 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 트라이아졸린일, 옥사다이아졸린일 및 티아다이아졸린일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일 및 티안일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 피페라진일, 몰폴린일, 다이티안일, 다이옥산일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 트라이아지난일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아제판일, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C_6 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로사이클릴기(본 명세서에서 5,6-이환식 헤테로환식 고리로도 지칭됨)는, 제한 없이, 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조티엔일, 벤즈옥사졸리노닐 등을 포함한다. 예시적인 이환식 헤테로사이클릴기는, 제한 없이, 인돌린일, 아이소인돌

린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로-벤조-티엔일, 테트라하이드로벤조퓨란일, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 데카하이드로퀴놀린일, 데카하이드로아이소퀴놀린일, 옥타하이드로크로멘일, 옥타하이드로아이소크로멘일, 데카하이드로나프티리딘일, 데카하이드로-1,8-나프티리딘일, 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌린일, 프탈이미딜, 나프탈이미딜, 크로만일, 크로멘일, 1H-벤조[e][1,4]다이아제핀일, 1,4,5,7-테트라하이드로-피란o[3,4-b]피롤릴, 5,6-다이하이드로-4H-퓨로[3,2-b]피롤릴, 6,7-다이하이드로-5H-퓨로-[3,2-b]피란일, 5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란일, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 2,3-다이하이드로퓨로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-퓨로[3,2-c]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-티에노[3,2-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,6-나프티리딘일 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로사이클릴기(본 명세서에서 6,6-이환식 헤테로환식 고리로도 지칭됨)는, 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일 등을 포함한다.

[0182] "질소-함유 헤테로사이클릴"기는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 비-방향족 환식기를 의미하지만, 예를 들어, 제한 없이, 몰폴린, 피페리딘(예컨대, 2-피페리딘일, 3-피페리딘일 및 4-피페리딘일), 피롤리딘(예컨대, 2-피롤리딘일 및 3-피롤리딘일), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸린, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대, N-메틸 피페라진이다. 특정 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0183] "헤테로"는, 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 기재하는 데 사용될 경우, 그 화합물 또는 기 내의 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자로 대체된 것을 의미한다. 헤테로는, 1 내지 5, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 위에서 기재된 임의의 하이드로카빌기, 예컨대, 알킬, 예컨대, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 예컨대, 헤테로사이클릴, 아릴, 예컨대, 헤테로아릴, 사이클로알켄일, 예컨대, 사이클로헤테로알켄일 등에 적용될 수 있다.

[0184] "아실"은 라디칼 $-C(=O)R^{20}$을 지칭하되, 여기서 R^{20}은 수소, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 치환된 또는 비치환 알킬, 치환된 또는 비치환 알켄일, 치환된 또는 비치환 알킨일, 치환된 또는 비치환 카보사이클릴, 치환된 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환 아릴, 또는 치환된 또는 비치환 헤테로아릴이다. "알카노일"은 R^{20}이 수소 이외의 기인 아실기이다. 대표적인 아실기는, 폼일(-CHO), 아세틸($-C(=O)CH_3$), 사이클로헥실카보닐, 사이클로헥실메틸카보닐, 벤조일($-C(=O)Ph$), 벤질카보닐($-C(=O)CH_2Ph$), $--C(=O)-C_1-C_8$ 알킬, $-C(=O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)-(CH_2)_t$(5-10원 헤테로아릴), $-C(=O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 사이클로알킬) 및 $-C(=O)-(CH_2)_t$(4-10원 헤테로사이클릴)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 여기서 t는 0 내지 4의 정수이다. 소정의 실시형태에서, R^{21}은 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 아릴알킬, 5-10원 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이되, 이들의 각각은 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환된다.

[0185] 용어 아미노알킬은, 1개 이상의 수소 원자가 독립적으로 $-NH_2$기로 대체된, 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0186] 용어 하이드록시알킬은, 1개 이상의 수소 원자가 독립적으로 -OH기로 대체된, 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0187] 용어 "알킬아미노" 및 "다이알킬아미노"는 각각 -NH(알킬) 및$-N(알킬)_2$ 라디칼을 지칭한다. 일부 실시형태에서 알킬아미노는 $-NH(C_1-C_4$ 알킬)이다. 일부 실시형태에서 알킬아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 아이소프로필아미노, *n*-부틸아미노, *아이소*-부틸아미노, *sec*-부틸아미노 또는 *tert*-부틸아미노이다. 일부 실시형태에서 다이알킬아미노는 $-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다. 일부 실시형태에서 다이알킬아미노는 다이메틸아미노, 메틸에틸아미노, 다이에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸아이소프로필아미노, 메틸부틸아미노, 메틸아이소부틸아미노 또는 메틸tert부틸아미노이다.

[0188] 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 라디칼을 지칭한다. 일부 실시형태에서 아릴옥시기는 페녹시이다.

[0189] 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로기로 또는 이들의 조합으로 치환된 알콕시 구조를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "플루오로알콕시"는 할로가 플루오린인 할로알콕시기를 포함한다. 일부 실시형태에서 할로알콕시기는 다이

플루오로메톡시 및 트라이플루오로메톡시이다.

[0190] "알콕시"는 $-OR^{29}$기를 지칭하되, 여기서 R^{29}는 치환된 또는 비치환 알킬, 치환된 또는 비치환 알켄일, 치환된 또는 비치환 알킨일, 치환된 또는 비치환 카보사이클릴, 치환된 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환 아릴, 또는 치환된 또는 비치환 헤테로아릴이다. 특정 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, *tert*-부톡시, *sec*-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 및 1,2-다이메틸부톡시이다. 특정 알콕시기는 저급 알콕시이고, 즉, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 추가의 특정 알콕시기는 1내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0191] 소정의 실시형태에서, R^{29}는, 아미노, 치환된 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 아릴옥시, 카복실, 사이아노, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10원 헤테로사이클릴, 할로겐, 5-10원 헤테로아릴, 하이드록실, 나이트로, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티올, 알킬-S(O)-, 아릴-S(O)-, 알킬-$S(O)_2$- 및 아릴-$S(O)_2$-로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체, 이를테면 1 내지 5개의 치환체, 특히 1 내지 3개의 치환체, 특히 1개의 치환체를 갖는 기이다. 예시적인 '치환된 알콕시'기는, $-O-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} 아릴), $-O-(CH_2)_t$(5-10원 헤테로아릴), $-O-(CH_2)_t$(C_3-C_{10} 사이클로알킬) 및 $-O-(CH_2)_t$(4-10원 헤테로사이클릴)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않되, 여기서 t는 0 내지 4의 정수이고, 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는, 그들 자체가 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환될 수 있다. 특정한 예시적인 '치환된 알콕시'기는 $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2$-사이클로프로필, $-OCH_2CH_2OH$ 및 $-OCH_2CH_2NMe_2$이다.

[0192] "아미노"는 라디칼 $-NH_2$를 지칭한다.

[0193] "옥소기"는 -C(=O)-를 지칭한다.

[0194] "치환된 아미노"는 화학식 $-N(R^{38})_2$의 아미노기를 지칭하되, 여기서 R^{38}은 수소, 치환된 또는 비치환 알킬, 치환된 또는 비치환 알켄일, 치환된 또는 비치환 알킨일, 치환된 또는 비치환 카보사이클릴, 치환된 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환 아릴, 치환된 또는 비치환 헤테로아릴 또는 아미노 보호기이고, 적어도 1개의 R^{38}은 수소가 아니다. 소정의 실시형태에서, 각각의 R^{38}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 알켄일, C_3-C_8 알킨일, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클릴, 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; 또는 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_3-C_8 알켄일; 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_3-C_8 알킨일, 또는 $-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} 아릴), $-(CH_2)_t$(5-10원 헤테로아릴), $-(CH_2)_t$(C_3-C_{10} 사이클로알킬), 또는 $-(CH_2)_t$(4-10원 헤테로사이클릴)로부터 선택되되, t는 0 내지 8의 정수이고, 이들 각각은 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환되거나; 또는 두 R^{38}기는 연결되어 알킬렌기를 형성한다.

[0195] 예시적인 "치환된 아미노"기는, $-NR^{39}$-C_1-C_8 알킬, $-NR^{39}-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} 아릴), $-NR^{39}-(CH_2)_t$(5-10원 헤테로아릴), $-NR^{39}-(CH_2)_t$(C_3-C_{10} 사이클로알킬) 및 $-NR^{39}-(CH_2)_t$(4-10원 헤테로사이클릴)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 여기서 t는 0 내지 4, 이를테면 1 또는 2의 정수이고, 각각의 R^{39}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬을 나타내고; 존재하는 임의의 알킬기는, 그들 자체가 할로, 치환된 또는 비치환 아미노, 또는 하이드록시로 치환될 수 있고; 그리고 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기는, 그들 자체가 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환될 수 있다. 의심을 피하기 위하여 용어 '치환된 아미노'는 하기에 정의된 바와 같은 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 알킬아릴아미노, 치환된 알킬아릴아미노, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 다이알킬아미노, 및 치환된 다이알킬아미노기를 포함한다. 치환된 아미노는 일치환된 아미노기와 이치환된 아미노기를 둘 다 포괄한다.

[0196] 소정의 실시형태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환체는 질소 보호기(본 명세서에서 "아미노 보호기"로도 지칭됨)이다. 질소 보호기는, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-C_{1-10}$ 알킬(예컨대, 아르알킬, 헤테로아르알킬), $-C_{2-10}$ 알켄일, $-C_{2-10}$ 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고, 참조에 의해 본 명세서에 원용되는 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에서 상세히 기재된 것들을 포함한다.

[0197] 1개의 R^{aa}는, 독립적으로, $-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 퍼할로알킬, $-C_{2-10}$ 알켄일, $-C_{2-10}$ 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0198] 1개의 R^{bb}는, 독립적으로, 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, $-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 퍼할로알킬, $-C_{2-10}$ 알켄일, $-C_{2-10}$ 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; X^-는 반대이온이다.

[0199] 1개의 R^{cc}는, 독립적으로, 수소, $-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{1-10}$ 퍼할로알킬, $-C_{2-10}$ 알켄일, $-C_{2-10}$ 알킨일, 헤테로C_{1-10} 알킬, 헤테로C_{2-10} 알켄일, 헤테로C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0200] 1개의 R^{dd}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 퍼할로알킬, $-C_{2-6}$ 알켄일, $-C_{2-6}$ 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클

릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환체는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X^-는 반대이온이고;

[0201] 1개의 R^{ee}는, 독립적으로, -C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 퍼할로알킬, -C_{2-6} 알켄일, -C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6} 알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로사이클릴 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되고;

[0202] 1개의 R^{ff}는, 독립적으로, 수소, -C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 퍼할로알킬, -C_{2-6} 알켄일, -C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff}기는 연결되어 3-10원 헤테로사이클릴 또는 5-10원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되고; 그리고

[0203] 1개의 R^{gg}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, -NO_2, -N_3, -SO_2H, -SO_3H, -OH, -OC_{1-6} 알킬, -ON(C_{1-6} 알킬)$_2$, -N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -N(C_{1-6} 알킬)$_3^+X^-$, -NH(C_{1-6} 알킬)$_2^+X^-$, -NH_2(C_{1-6} 알킬) $^+X^-$, -$NH_3^+X^-$, -N(OC_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬), -N(OH)(C_{1-6} 알킬), -NH(OH), -SH, -SC_{1-6} 알킬, -SS(C_{1-6} 알킬), -C(=O)(C_{1-6} 알킬), -CO_2H, -CO_2(C_{1-6} 알킬), -OC(=O)(C_{1-6} 알킬), -OCO_2(C_{1-6} 알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -OC(=O)NH(C_{1-6} 알킬), -NHC(=O)(C_{1-6} 알킬), -N(C_{1-6} 알킬)C(=O)(C_{1-6} 알킬), -$NHCO_2$(C_{1-6} 알킬), -NHC(=O)N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -NHC(=O)NH(C_{1-6} 알킬), -NHC(=O)NH_2, -C(=NH)O(C_{1-6} 알킬), -OC(=NH)(C_{1-6} 알킬), -OC(=NH)OC_{1-6} 알킬, -C(=NH)N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -C(=NH)NH(C_{1-6} 알킬), -C(=NH)NH_2, -OC(=NH)N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -OC(NH)NH(C_{1-6} 알킬), -OC(NH)NH_2, -NHC(NH)N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -NHC(=NH)NH_2, -$NHSO_2$(C_{1-6} 알킬), -SO_2N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -SO_2NH(C_{1-6} 알킬), -SO_2NH_2, -SO_2C_{1-6} 알킬, -SO_2OC_{1-6} 알킬, -OSO_2C_{1-6} 알킬, -SOC_{1-6} 알킬, -Si(C_{1-6} 알킬)$_3$, -OSi(C_{1-6} 알킬)$_3$ -C(=S)N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -C(=S)NH(C_{1-6} 알킬), -C(=S)NH_2, -C(=O)S(C_{1-6} 알킬), -C(=S)SC_{1-6} 알킬, -SC(=S)SC_{1-6} 알킬, -P(=O)(OC_{1-6} 알킬)$_2$, -P(=O)(C_{1-6} 알킬)$_2$, -OP(=O)(C_{1-6} 알킬)$_2$, -OP(=O)(OC_{1-6} 알킬)$_2$, -C_{1-6} 알킬, -C_{1-6} 퍼할로알킬, -C_{2-6} 알켄일, -C_{2-6} 알킨일, 헤테로C_{1-6}알킬, 헤테로C_{2-6}알켄일, 헤테로C_{2-6}알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환체는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X^-는 반대이온이다.

[0204] 예를 들어, 아마이드기(예컨대, -C(=O)R^{aa})와 같은 질소 보호기는, 폼아마이드, 아세트아마이드, 클로로아세트아마이드, 트라이클로로아세트아마이드, 트라이플루오로아세트아마이드, 페닐아세트아마이드, 3-페닐프로판아마이드, 피콜린아마이드, 3-피리딜카복스아마이드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아마이드, p-페닐벤즈아마이드, *o*-나이트로페닐아세트아마이드, *o*-나이트로페녹시아세트아마이드, 아세토아세트아마이드, (N'-다이티오벤질옥시아실아미노)아세트아마이드, 3-(p-하이드록시페닐)프로판아마이드, 3-(o-나이트로페닐)프로판아마이드, 2-메틸-2-(o-나이트로페녹시)프로판아마이드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아마이드, 4-클로로부탄아마이드, 3-메틸-3-나이트로부탄아마이드, *o*-나이트로신나마이드, N-아세틸메티오닌 유도체, *o*-나이트로벤즈아마이드 및 *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아마이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0205] 카바메이트기(예컨대, -C(=O)OR^{aa})와 같은 질소 보호기는, 메틸 카바메이트, 에틸 카바메이트, 9-플루오레닐메틸 카바메이트(Fmoc), 9-(2-설포)플루오레닐메틸 카바메이트, 9-(2,7-다이브로모)플루오레닐메틸 카바메이트, 2,7-다이-*t*-부틸-[9-(10,10-다이옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸 카바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카바메이트(Phenoc), 2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(Troc), 2-트라이메틸실릴에틸 카바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카바메이트(Adpoc), 1,1-다이메틸-2-할로에틸 카바메이트, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에틸 카바메이트(DB-*t*-BOC), 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸 카바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에틸 카바메이트(Bpoc), 1-(3,5-다이-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카바메이트(*t*-

Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카바메이트(Pyoc), 2-(N,N-다이사이클로헥실카복스아미도)에틸 카바메이트, *t*-부틸 카바메이트(BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카바메이트(Adoc), 비닐 카바메이트(Voc), 알릴 카바메이트(Alloc), 1-아이소프로필알릴 카바메이트(Ipaoc), 신나밀 카바메이트(Coc), 4-나이트로신나밀 카바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카바메이트, N-하이드록시피페리딘일 카바메이트, 알킬다이티오 카바메이트, 벤질 카바메이트(Cbz), p-메톡시벤질 카바메이트(Moz), p-nito벤질 카바메이트, p-브로모벤질 카바메이트, p-클로로벤질 카바메이트, 2,4-다이클로로벤질 카바메이트, 4-메틸설피닐벤질 카바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카바메이트, 다이페닐메틸 카바메이트, 2-메틸티오에틸 카바메이트, 2-메틸설포닐에틸 카바메이트, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸 카바메이트, [2-(1,3-다이티안일)]메틸 카바메이트(Dmoc), 4-메틸티오페닐 카바메이트(Mtpc), 2,4-다이메틸티오페닐 카바메이트(Bmpc), 2-포스피노에틸 카바메이트(Peoc), 2-트라이페닐포스피노아이소프로필 카바메이트(Ppoc), 1,1-다이메틸-2-사이아노에틸 카바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카바메이트, p-(다이하이드록시보릴)벤질 카바메이트, 5-벤즈아이소옥사졸릴메틸 카바메이트, 2-(트라이플루오로메틸)-6-크로만일메틸 카바메이트(Tcroc), m-나이트로페닐 카바메이트, 3,5-다이메톡시벤질 카바메이트, *o*-나이트로벤질 카바메이트, 3,4-다이메톡시-6-나이트로벤질 카바메이트, 페닐(o-나이트로페닐)메틸 카바메이트, *t*-아밀 카바메이트, S-벤질 티오카바메이트, p-사이아노벤질 카바메이트, 사이클로부틸 카바메이트, 사이클로헥실 카바메이트, 사이클로펜틸 카바메이트, 사이클로프로필메틸 카바메이트, p-데실옥시벤질 카바메이트, 2,2-다이메톡시아실비닐 카바메이트, *o*-(N,N-다이메틸카복스아미도)벤질 카바메이트, 1,1-다이메틸-3-(N,N-다이메틸카복스아미도)프로필 카바메이트, 1,1-다이메틸프로핀일 카바메이트, 다이(2-피리딜)메틸 카바메이트, 2-퓨란일메틸 카바메이트, 2-아이오도에틸 카바메이트, 아이소보닐 카바메이트, 아이소부틸 카바메이트, 아이소니코틴일 카바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카바메이트, 1-메틸사이클로부틸 카바메이트, 1-메틸사이클로헥실 카바메이트, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸 카바메이트, 1-메틸-1-(3,5-다이메톡시페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카바메이트, 페닐 카바메이트, p-(페닐아조)벤질 카바메이트, 2,4,6-트라이-*t*-부틸페닐 카바메이트, 4-(트라이메틸암모늄)벤질 카바메이트 및 2,4,6-트라이메틸벤질 카바메이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0206] 설폰아마이드기(예컨대, $-S(=O)_2R^{aa}$)와 같은 질소 보호기는, p-톨루엔설폰아마이드(Ts), 벤젠설폰아마이드, 2,3,6-트라이메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mtr), 2,4,6-트라이메톡시벤젠설폰아마이드(Mtb), 2,6-다이메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mte), 4-메톡시벤젠설폰아마이드(Mbs), 2,4,6-트라이메틸벤젠설폰아마이드(Mts), 2,6-다이메톡시-4-메틸벤젠설폰아마이드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설폰아마이드(Pmc), 메탄설폰아마이드(Ms), β-트라이메틸실릴에탄설폰아마이드(SES), 9-안트라센설폰아마이드, 4-(4',8'-다이메톡시나프틸메틸)벤젠설폰아마이드(DNMBS), 벤질설폰아마이드, 트라이플루오로메틸설폰아마이드 및 페나실설폰아마이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0207] 다른 질소 보호기는, 페노티아진일-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔설포닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-다이페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-다이티아석신이미드(Dts), N-2,3-다이페닐말레이미드, N-2,5-다이메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸다이실릴아자사이클로펜탄 부가체STABASE), 5-치환된 1,3-다이메틸-1,3,5-트라이아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-다이벤질-1,3,5-트라이아자사이클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-다이나이트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-아이소프로필-4-나이트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, N-벤질아민, N-다이(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-다이벤조수베릴아민, N-트라이페닐메틸아민(Tr), N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아민(MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민(PhF), N-2,7-다이클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노(Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥사이드, N-1,1-다이메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-다이페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-다이메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-아이소프로필리덴다이아민, N-p-나이트로벤질리덴아민, N-살리사일리덴아민, N-5-클로로살리사일리덴아민, N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-사이클로헥실리덴아민, N-(5,5-다이메틸-3-옥소-1-사이클로헥센일)아민, N-보란 유도체, N-다이페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-나이트로아민, N-나이트로소아민, 아민 N-옥사이드, 다이페닐포스핀아마이드(Dpp), 다이메틸티오포스핀아마이드(Mpt), 다이페닐티오포스핀아마이드(Ppt), 다이알킬 포스포르아미데이트, 다이벤질 포스포르아미데이트, 다이페닐 포스포르아미데이트, 벤젠설펜아마이드, *o*-나이트로벤젠설펜아마이드(Nps), 2,4-다이나이트로벤젠설펜아마이드, 펜타클로로벤젠설펜아마이드, 2-나이트로-4-메톡시벤젠설펜아마이드, 트라이페닐메틸설펜아마이드 및 3-나이트로피리딘설펜아마이드(Npys)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0208] 소정의 실시형태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환체는 산소 보호기(본 명세서에서 "하이드록실 보호기"로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 여기서 R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고, 참조에 의해 본 명세서에 원용되는 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것들을 포함한다.

[0209] 예시적인 산소 보호기는, 메틸, 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), *t*-부틸티오메틸, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(p-AOM), 구아이아콜메틸(GUM), *t*-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트라이클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로피란일(THP), 3-브로모테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피란일(MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피란일, 4-메톡시테트라하이드로티오피란일 S,S-다이옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-다이옥산-2-일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오퓨란일, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트라이메틸-4,7-메타노벤조퓨란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이클로로에틸, 2-트라이메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, *t*-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-다이나이트로페닐, 벤질(Bn), p-메톡시벤질, 3,4-다이메톡시벤질, *o*-나이트로벤질, p-나이트로벤질, p-할로벤질, 2,6-다이클로로벤질, p-사이아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 다이페닐메틸, p,p'-다이나이트로벤즈하이드릴, 5-다이벤조수베릴, 트라이페닐메틸, α-나프틸다이페닐메틸, p-메톡시페닐다이페닐메틸, 다이(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트라이(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)다이페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-다이클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-다이메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조다이티올란-2-일, 벤즈아이소티아졸릴 S,S-다이옥시도, 트라이메틸실릴(TMS), 트라이에틸실릴(TES), 트라이아이소프로필실릴(TIPS), 다이메틸아이소프로필실릴(IPDMS), 다이에틸아이소프로필실릴(DEIPS), 다이메틸헥실실릴, *t*-부틸다이메틸실릴(TBDMS), *t*-부틸다이페닐실릴(TBDPS), 트라이벤질실릴, 트라이-p-자일릴실릴, 트라이페닐실릴, 다이페닐메틸실릴(DPMS), *t*-부틸메톡시페닐실릴(TBMPS), 폼에이트, 벤조일폼에이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 다이클로로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트라이페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레불리네이트), 4,4-(에틸렌다이티오)펜타노에이트(레불리노일다이티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트라이메틸벤조에이트(메시토에이트), 메틸 카보네이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트(Fmoc), 에틸 카보네이트, 2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트(Troc), 2-(트라이메틸실릴)에틸 카보네이트(TMSEC), 2-(페닐설포닐) 에틸 카보네이트(Psec), 2-(트라이페닐포스피노) 에틸 카보네이트(Peoc), 아이소부틸 카보네이트, 비닐 카보네이트, 알릴 카보네이트, *t*-부틸 카보네이트(BOC 또는 Boc), p-나이트로페닐 카보네이트, 벤질 카보네이트, p-메톡시벤질 카보네이트, 3,4-다이메톡시벤질 카보네이트, *o*-나이트로벤질 카보네이트, p-나이트로벤질 카보네이트, S-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카보네이트, 메틸 다이티오카보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-나이트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(다이브로모메틸)벤조에이트, 2-폼일벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-다이클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-다이클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-다이메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로다이페닐아세테이트, 아이소부티레이트, 모노석시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, *o*-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 나이트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로다이아미데이트, 알킬 N-페닐카바메이트, 보레이트, 다이메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-다이나이트로페닐설페네이트, 설페이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트 및 토실레이트(Ts)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0210] 소정의 실시형태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환체는 황 보호기("티올 보호기"로도 지칭됨)이다. 황 보호기는, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$,

$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 황 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고, 참조에 의해 본 명세서에 원용되는 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것들을 포함한다.

[0211] 용어 "이탈기"는 합성 유기 화학 분야에서의 통상적인 의미로 부여되며 친핵체로 대체될 수 있는 원자 또는 기를 지칭한다. 적합한 이탈기의 예는, 할로겐(예컨대, F, Cl, Br, 또는 I(요오드)), 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 알칸설포닐옥시, 아렌설포닐옥시, 알킬-카보닐옥시(예컨대, 아세톡시), 아릴카보닐옥시, 아릴옥시, 메톡시, *N,O*-다이메틸하이드록실아미노, 픽실(pixyl) 및 할로폼에이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 이탈기는 할로겐, 알칸설포닐옥시, 아렌설포닐옥시, 다이아조늄, 알킬 다이아젠, 아릴 다이아젠, 알킬 트라이아젠, 아릴 트라이아젠, 나이트로, 알킬 나이트레이트, 아릴 나이트레이트, 알킬 포스페이트, 아릴 포스페이트, 알킬 카보닐 옥시, 아릴 카보닐 옥시, 알콕스카보닐 옥시, 아리옥스카보닐 옥시 암모니아, 알킬 아민, 아릴 아민, 하이드록실기, 알킬옥시기 또는 아릴옥시이다. 일부 경우에, 이탈기는 설폰산 에스터, 예컨대, 톨루엔설포네이트(토실레이트, -OTs), 메탄설포네이트(메실레이트, -OMs), *p*-브로모벤젠설포닐옥시(보로실레이트, -OBs), $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$(노나플레이트, -ONf), 또는 트라이플루오로메탄설포네이트(트라이플레이트, -OTf)이다. 일부 경우에, 이탈기는 보로실레이트, 예컨대, *p*-브로모벤젠설포닐옥시이다. 일부 경우에, 이탈기는 노실레이트, 예컨대, 2-나이트로벤젠설포닐옥시이다. 일부 실시형태에서, 이탈기는 설포네이트-함유 기이다. 일부 실시형태에서, 이탈기는 토실레이트기이다. 이탈기는 또한 포스핀옥사이드(예컨대, 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction) 동안 형성됨) 또는 내부이탈기, 예컨대, 에폭사이드 또는 환식 설페이트일 수 있다. 이탈기의 기타 비제한적인 예는 물, 암모니아, 알코올, 에터 모이어티, 티오에터 모이어티, 아연 할라이드, 마그네슘 모이어티, 다이아조늄염 및 구리 모이어티이다.

[0212] "카복시"는 라디칼 -C(=O)OH를 지칭한다.

[0213] "사이아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.

[0214] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로 (F), 클로로(Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도(I)를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0215] "할로알킬"은, 알킬기가 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 할로알킬기는, 트라이플루오로메틸($-CF_3$), 다이플루오로메틸($-CHF_2$), 플루오로메틸($-CH_2F$), 클로로메틸($-CH_2Cl$), 다이클로로메틸($-CHCl_2$), 트라이브로모메틸($-CH_2Br$) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0216] "하이드록시"는 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0217] "나이트로"는 라디칼 $-NO_2$를 지칭한다.

[0218] "티오케토"는 기 =S를 지칭한다.

[0219] 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된다(예컨대, "치환된" 또는 "비치환" 알킬, "치환된" 또는 "비치환" 알켄일, "치환된" 또는 "비치환" 알킨일, "치환된" 또는 "비치환" 카보사이클릴, "치환된" 또는 "비치환" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환" 헤테로아릴기). 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"가 선행하든지 또는 그렇지 않든지 간에, 하나의 기(예컨대, 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 적어도 1개의 수소기가 허용 가능한 치환체, 예컨대, 치환 시 안정적인 화합물을 초래하는 치환체, 예컨대, 재배열, 고리화, 제거, 또는 다른 방응에 의해 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물로 대체되는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는, 그 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에 치환체를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 치환되는 경우, 치환체는 각 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체, 안정한 화합물의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 임의의 치환체에 의한 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 그러한 임의의 모든 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 잔기의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환체를 가질 수 있다.

[0220] 예시적인 탄소 원자 치환체는, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-S(=O)(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되거나; 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ 또는 $=NOR^{cc}$기로 대체되고;

[0221] 1개의 R^{aa}는, 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알케닐, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0222] 1개의 R^{bb}는, 독립적으로, 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알케닐, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0223] 1개의 R^{cc}는, 독립적으로, 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알케닐, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0224] 1개의 R^{dd}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$,

$-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴부터 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환체는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0225] 1개의 R^{ee}는, 독립적으로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로사이클릴 및 3-10원 헤테로아릴부터 선택되되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되고;

[0226] 1개의 R^{ff}는, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10원 헤테로아릴부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되고; 그리고

[0227] 1개의 R^{gg}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_3{}^{+}X^{-}$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)_2{}^{+}X^{-}$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬$){}^{+}X^{-}$, $-NH_3{}^{+}X^{-}$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬$)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, -NH(OH), -SH, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)C(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬$)$,$-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2NH_2$,$-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환체는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X^{-}는 반대이온이다.

[0228] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성도를 유지하기 위하여 양이온성 4차 아미노기와 연관된 음하전기이다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온(예컨대, F^{-}, Cl^{-}, Br^{-}, I^{-}), NO_3^{-}, ClO_4^{-}, OH^{-}, $H_2PO_4^{-}$, HSO_4^{-}, SO_4^{-2} 설포네이트 이온(예컨대, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 10-캄퍼 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설폰산-5-설포네이트, 에탄-1-설폰산-2-설포네이트 등) 및 카복실레이트 이온(예컨대, 아세테이트, 에펜타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0229] 질소 원자는 원자가가 허용하는 한 치환된 또는 비치환될 수 있고, 1차, 2차, 3차 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환체는, 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 포함하지만, 이들로 제한되지 않거나, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R^{cc}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테

로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 위에서 정의된 바와 같다.

[0230] 이들 및 기타 예시적인 치환체는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 실시예 및 청구범위에 더욱 상세히 기재된다. 본 발명은 치환체의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로도 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0231] *기타 정의*

[0232] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "염"은 임의의 모든 염을 지칭하고 약제학적으로 허용 가능한 염을 포괄한다.

[0233] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 유익/유해비와 상응하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge 등은 문헌[*J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19]에서 상세히 약제학적으로 허용 가능한 염을 기재한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기산 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한, 비염독성 산 부가염의 예는 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 기타 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 폼에이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오사이아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 약제학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}$알킬$)_4$염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 히드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0234] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간(즉, 모든 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예컨대, 소아 대상체(예컨대, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체(예컨대, 청년, 중년 또는 고령자)) 및/또는 비인간 동물, 예컨대, 영장류(예컨대, 사이노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시예에서, 대상체는 비인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.

[0235] 질환, 장애 및 병태는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.

[0236] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "

[0237] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 동안 발생하는 것, 즉, 질환 또는 장애의 중증도를 감소시키거나, 질환, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키거나 둔화시키는 행위를 고려하고("치료적 치료"), 또한 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 발생하는 행위("예방적 치료")를 고려한다.

[0238] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 이끌어내기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은, 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료 중인 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 건강 및 상태와 같은 인자에 따라서 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.

[0239] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나 또는 질환, 장애 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이점을

제공하는 치료제 단독 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0240] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태, 또는 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나 이의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방적 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 예방에서 예방적 이점을 제공하는 치료제 단독 또는 다른 제제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 전반적인 예방을 개선하거나 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

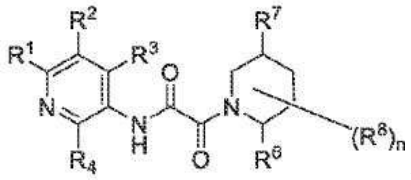
[0241] **본 발명의 소정의 실시형태의 상세한 설명**

[0242] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 증식 장애(예컨대, 암)를 치료하는 데 유용한 MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제인 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0243] 일부 실시형태에서, 본 발명은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 증식 장애(예컨대, 암)를 치료하는 데 유용한 MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA 협력적 결합제인 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0244] *화합물*

[0245] 일 양상에서, 본 명세서에서는 하기 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0246] 

화학식 (I)

[0247] 식 중, 각각의 R^1은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$, $-OC(=O)N(R^{a1})_2$,$-S(=O)R^{a1}$, $-S(=O)_2R^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, $-NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a1})_2$로부터 선택되고;

[0248] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알콕시, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$,$-S(=O)R^{a2}$, $-S(=O)_2R^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, $-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a2})_2$로부터 선택되고;

[0249] 각각의 R^3은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$, $-OC(=O)N(R^{a3})_2$,$-S(=O)R^{a3}$, $-S(=O)_2R^{a3}$, $-SR^{a3}$, $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$로부터 선택되고;

[0250] 각각의 R^4는 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알

킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a4}$, $-N(R^{a4})_2$, $-C(=O)R^{a4}$, $-C(=O)OR^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$, $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$, $-C(=O)N(R^{a4})_2$, $-OC(=O)N(R^{a4})_2$, $-S(=O)R^{a4}$, $-S(=O)_2R^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$, $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$로부터 선택되고;

[0251] 각각의 R^6은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알길은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고;

[0252] 각각의 R^7은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 하이드록시알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 5-6-원 단환식 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a7}$, $-N(R^{a7})_2$, $-C(=O)R^{a7}$, $-C(=O)OR^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, $-C(=O)N(R^{a7})_2$, $-OC(=O)N(R^{a7})_2$,$-S(=O)R^{a7}$, $-S(=O)_2R^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$로부터 선택되고;

[0253] 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$,$-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택되되, 2개의 R^8 는 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 취해져서 3-10원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 구조 I의 피페리딘 고리와 함께 브리지된, 융합된 또는 스피로 이환식 헤테로환식 고리를 형성할 수 있는 고리)를 형성한다.

[0254] 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, C_3-C_9 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 5-6원 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^9로 치환되되, 각각의 R^9는 독립적으로 =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,$-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ 및 $-S(=O)_2N(R^b)_2$로부터 선택되고, 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, $-^nBu$, $-^tBu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 C_3-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)로부터 선택되고; 그리고

[0255] n은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0256] 단:

[0257] R^1이 H인 경우, R^2는 할로, -OPr, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-CF_3$가 아니고;

[0258] R^1이 OR^{a1}인 경우, R^2는 $-OR^{a2}$가 아니고;

[0259] R^1이 H이고 R^2가 $-CH_3$인 경우, R^8기는 함께 취해져서 고리를 형성할 수 없고 R^6 은 부존재 또는 H가 아니고, 티아졸릴, 퓨란일 또는 피롤릴이 아니고;

[0260] R^2가 Me인 경우, R^1은 선택적으로 치환된 피페리딘이 아니다.

[0261] 상기 화합물은 하기의 것이 아니다:

[0262] 5-(2-(5-메틸-2-(p-톨릴)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 또는 임의의 이의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체

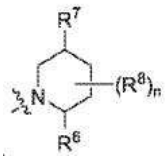
[0263] 2-(2-(4-(2H-테트라졸-5-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드

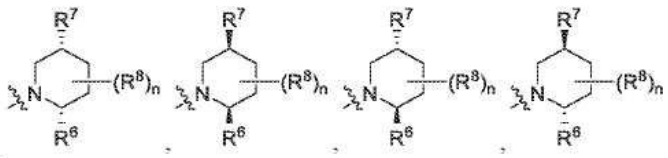
[0264] 2-사이아노-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드.

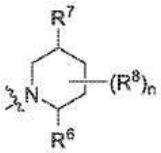
[0265] 일부 실시형태에서, R^6은 존재하지 않는다(예컨대, 2개의 R^8기에 의해 형성된 스피로 고리가 그렇지 않으면 R^6을 보유하게 될 원자에 부착되는 경우).

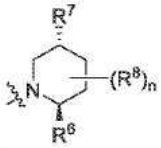
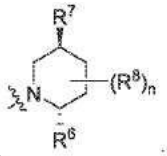
[0266] 일부 실시형태에서, R^7은 존재하지 않는다(예컨대, 2개의 R^8기에 의해 형성된 스피로 고리가 그렇지 않으면 R^7을 보유하게 될 원자에 부착되는 경우).

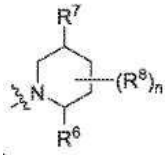
[0267] 소정의 실시형태에서, R^6과 R^7은 H가 아니고 *트랜스* 상대 배열이다. 다른 실시형태에서, R^6과 R^7은 H가 아니고 *시스* 상대 배열이다.

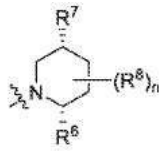
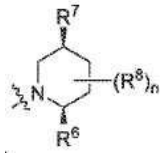
[0268] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 중  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0269] , 식 중, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

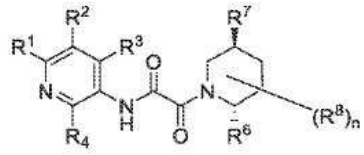
[0270] 소정의 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0271]  및 .

[0272] 다른 실시형태에서,  로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

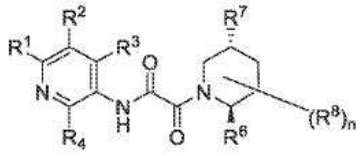
[0273]  및 .

[0274] 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 것이다:

[0275]  화학식 (Ia)

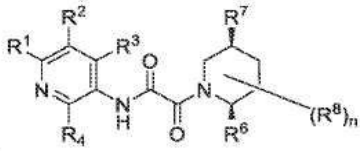
[0276] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0277] 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 것이다:

[0278]  화학식 (Ib),

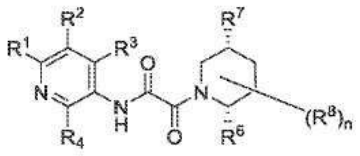
[0279] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0280] 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 것이다:

[0281]  화학식 (Ic),

[0282] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0283] 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (Id)의 것이다:

[0284]  화학식 (Id),

[0285] 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0286] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태에서, R^2가 Me인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0287] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$,

$-C(=O)N(R^{a1})_2$, $-OC(=O)N(R^{a1})_2$,$-S(=O)R^{a1}$, $-S(=O)_2R^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$, $-NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a1})_2$로부터 선택되되, R^{a1}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0288] 일부 실시형태에서, R^1은 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, $-OR^{a1}$, $-N(R^{a1})_2$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$, $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)N(R^{a1})_2$ 및 $-OC(=O)N(R^{a1})_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 H, 할로, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-OR^{a1}$ 및 $-N(R^{a1})_2$로부터 선택된다.

[0289] 소정의 실시형태에서, R^1은 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-OR^{a1}$ 및 $-N(R^{a1})_2$로부터 선택되되, R^{a1}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a1}은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CHF_2$, $-CF_3$)로부터 선택된다.

[0290] 일부 실시형태에서, R^1은 H, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1-C_6$ 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$), -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, -OMe, -OEt), $-O-(C_1-C_6$ 할로알킬)(예컨대, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6$ 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 $-N-(C_1-C_6$ 알킬$)_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^1은 H, -Me, -Et, $-CHF_2$, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -OH 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 H, -Et, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 및 -OH로부터 선택된다.

[0291] 일부 실시형태에서, R^1은 H 및 -OMe로부터 선택된다.

[0292] 다른 실시형태에서, R^1은 H, -Me, $-CHF_2$ 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 -Me 및 $-NH_2$로부터 선택된다.

[0293] 일부 실시형태에서, R^1은 H이다. 일부 실시형태에서 R^1은 -D이다.

[0294] 소정의 실시형태에서, R^1은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^1은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -F이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -I이다.

[0295] 일부 실시형태에서, R^1은 -CN이다.

[0296] 소정의 실시형태에서, R^1은 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^1은 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^1은 -Pr 또는 -iPr이다.

[0297] 일부 실시형태에서, R^1은 $-C_1-C_6$ 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^1은 메톡시메틸($-CH_2OCH_3$)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 하이드록시메틸($-CH_2OH$)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아미노메틸(예컨대, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0298] 일부 실시형태에서, R^1은 $-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^1은 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이다. 다른 실시형태에서, R^1은 다이플루오로메틸($-CHF_2$)이다.

[0299] 일부 실시형태에서, R^1은 $-C_3-C_9$ 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^1은 사이클로부틸이다. 일부 실시

형태에서, R^1은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 사이클로헥실이다.

[0300] 일부 실시형태에서, R^1은 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아제판일이다.

[0301] 일부 실시형태에서 R^1은 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0302] 일부 실시형태에서, R^1은 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 벤질이다.

[0303] 일부 실시형태에서, R^1은 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0304] 일부 실시형태에서, R^1은 $-OR^{a1}$(예컨대, 하이드록시(-OH), 메톡시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^1은 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0305] 일부 실시형태에서, R^1은 $-N(R^{a1})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a1}$, $-N(CH_3)R^{a1}$)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-NHR^{a1}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^iPr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-N(CH_3)R^{a1}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^iPr$, $-N(CH_3)$사이클로프로필, $-N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0306] 일부 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)R^{a1}$ 또는 $-C(=O)OR^{a1}$이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)R^{a1}$이되, R^{a1}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^1은 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-C(O)CH_3$, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, $-C(O)^tBu$, $-C(O)^iPr$, -C(O)Pr, $-C(O)^iBu$ 또는 -C(=O)OMe이다. 일부 실시형태에서, R^1은 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)OR^{a1}$이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^1은 COOMe이다.

[0307] 일부 실시형태에서, R^1은 $-NR^{a1}C(=O)R^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-NHC(=O)R^{a1}$(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^iPr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^tBu$, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-N(CH_3)C(=O)R^{a1}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^iPr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^tBu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0308] 일부 실시형태에서, R^1은 $-NR^{a1}C(=O)OR^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-NHC(=O)OR^{a1}$(예컨대, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, $NHC(=O)O^iPr$, NHC(=O)OBu, $NHC(=O)O^tBu$, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로

부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-N(CH_3)C(=O)OR^{a1}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^iPr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^tBu$, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로부틸)이다.

[0309] 일부 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)N(R^{a1})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a1}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a1}$)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)NHR^{a1}$(예컨대, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NHEt$, $-C(=O)NHPr$, $-C(=O)NH^iPr$, $-C(=O)NHBu$, $-C(=O)NH^tBu$, $-C(=O)NH$사이클로프로필, $-C(=O)NH$사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-C(=O)N(CH_3)R^{a1}$(예컨대, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^iPr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^tBu$, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0310] 일부 실시형태에서, R^1은 $-OC(=O)N(R^{a1})_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-OC(=O)NHR^{a1}$(예컨대, $-OC(=O)NHMe$, $-OC(=O)NHEt$, $-OC(=O)NHPr$, $-OC(=O)NH^iPr$, $-OC(=O)NHBu$, $-OC(=O)NH^tBu$, $-OC(=O)NH$사이클로프로필, $-OC(=O)NH$사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-OC(=O)N(CH_3)R^{a1}$(예컨대, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$, $-OC(=O)N(CH_3)Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)^iPr$, $-OC(=O)N(CH_3)Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)^tBu$, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0311] 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)R^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)$알킬(예컨대, $-S(=O)Me$, $-S(=O)Et$, $-S(=O)Pr$, $-S(=O)^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)$사이클로프로필, $-S(=O)$사이클로부틸, $-S(=O)$사이클로펜틸, $-S(=O)$사이클로헥실)이다.

[0312] 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2R^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2$알킬(예컨대, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2{}^iPr$). 소정의 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)_2$사이클로프로필, $-S(=O)_2$사이클로부틸, $-S(=O)_2$사이클로펜틸, $-S(=O)_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $S(=O)_2$아릴(예컨대, $S(=O)_2$페닐)이다.

[0313] 일부 실시형태에서, R^1은 $-SR^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, $-S^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0314] 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)(=NR^{a1})R^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)(=NH)R^{a1}$(예컨대, $-S(=O)(=NH)Me$, $-S(=O)(=NH)Et$, $-S(=O)(=NH)Pr$, $-S(=O)(=NH)^iPr$, $-S(=O)(=NH)Bu$, $-S(=O)(=NH)^tBu$, $-S(=O)(=NH)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NH)$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)(=NCH_3)R^{a1}$(예컨대, $-S(=O)(=NCH_3)Me$, $-S(=O)(=NCH_3)Et$, $-S(=O)(=NCH_3)Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)^iPr$, $-S(=O)(=NCH_3)Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)^tBu$, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로부틸)이다.

[0315] 일부 실시형태에서, R^1은 $-NR^{a1}S(=O)_2R^{a1}$이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-NHS(=O)_2$알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-NHS(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2$사이클로프로필, $-NHS(=O)_2$사이클로부틸, $-NHS(=O)_2$사이클로펜틸, $-NHS(=O)_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-N(CH_3)S(=O)_2$알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$,

$-N(CH_3)S(=O)_2{}^{i}Pr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로프로필, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로부틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로펜틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로헥실)이다.

[0316] 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2N(R^{a1})_2$(예컨대, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a1}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a1}$)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2NHR^{a1}$(예컨대, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH{}^{i}Pr$, $-S(=O)_2NH$사이클로프로필, $-S(=O)_2NH$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a1}$(예컨대, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3){}^{i}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0317] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^2는 독립적으로 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_1$-C_6 할로알콕시, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-6원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$,$-S(=O)R^{a2}$, $-S(=O)_2R^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}$, $-NR^{a2}S(=O)_2R^{a2}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a2})_2$로부터 선택되되, R^{a2}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0318] 일부 실시형태에서, R^2는 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_1$-C_6 할로알콕시, $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$, $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$, $-OC(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다.

[0319] 소정의 실시형태에서, R^2는 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_1$-C_6 할로알콕시, $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-N(R^{a2})_2$, $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$,$-C(=O)R^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다.

[0320] 일부 실시형태에서, R^2는 할로, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_1$-C_6 할로알콕시, $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택된다.

[0321] 일부 실시형태에서, R^2는 할로, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_1$-C_6 할로알콕시, $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일), $-OR^{a2}$ 및 $-C(=O)N(R^{a2})_2$로부터 선택되되, 각각의 R^{a2}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a2}는 독립적으로 H 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다.

[0322] 소정의 실시형태에서, R^2는 할로(예컨대, -Cl), $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, CHF_2), $-C_1$-C_6 할로알콕시(예컨대, $-OCF_3$, $-OCHF_2$) $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필), 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일),$-OR^{a2}$(예컨대, -OMe), -C(=O)NHOH, -C(=O)H 및 $-C(=O)NH_2$로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^2는 -Cl, -Me, -Et, $-{}^{i}Pr$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, -OMe, 옥세탄-3-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, -C(=O)NHOH,

-C(=O)H 및 -C(=O)NH_2로부터 선택된다.

[0323] 일부 실시형태에서, R^2는 -C(=O)NH_2 및 -C(=O)H로부터 선택된다.

[0324] 일부 실시형태에서, R^2는 -Cl, -Me, -Et, -^{i}Pr, -CF_3, CHF_2, -$OCHF_2$, -OCF_3 및 사이클로프로필로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^2는 사이클로프로필, -Me 및 -Et로부터 선택된다.

[0325] 소정의 실시형태에서, R^2는 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^2는 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -F이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -I이다.

[0326] 일부 실시형태에서, R^2는 -CN이다.

[0327] 소정의 실시형태에서, R^2는 -C_1-C_6 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^2는 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^2는 -Pr 또는 -iPr이다.

[0328] 일부 실시형태에서, R^2는 -C_1-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^2는 메톡시메틸(-CH_2OCH_3)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 하이드록시메틸(-CH_2OH)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아미노메틸(예컨대, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0329] 일부 실시형태에서, R^2는 -C_1-C_6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^2는 트라이플루오로메틸(-CF_3)이다. 다른 실시형태에서, R^2는 다이플루오로메틸(-CHF_2)이다.

[0330] 일부 실시형태에서, R^2는 -C_1-C_6 할로알콕시이다. 추가의 실시형태에서, R^2는 트라이플루오로메톡시(-OCF_3)이고, 다른 실시형태에서, R^2는 다이플루오로메톡시(-$OCHF_2$)이다.

[0331] 일부 실시형태에서, R^2는 -C_3-C_9 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^2는 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^2는 사이클로헥실이다.

[0332] 일부 실시형태에서, R^2는 3-6원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아제판일이다.

[0333] 일부 실시형태에서 R^2는 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0334] 일부 실시형태에서, R^2는 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 벤질이다.

[0335] 일부 실시형태에서, R^2는 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0336] 일부 실시형태에서, R^2는 $-OR^{a2}$(예컨대, 하이드록시(-OH), 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^2는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^2는 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^2는 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아이소프로폭시이다.

[0337] 일부 실시형태에서, R^2는 $-N(R^{a2})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $-N(CH_3)R^{a2}$)이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-NHR^{a2}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^iPr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-N(CH_3)R^{a2}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^iPr$, $-N(CH_3)$사이클로프로필, $-N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0338] 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)R^{a2}$ 또는 $-C(=O)OR^{a2}$이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)R^{a2}$이되, R^{a2}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^2는 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(O)CH_3$, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, $-C(O)^tBu$, $-C(O)^iPr$, -C(O)Pr, $-C(O)^iBu$, 또는 -C(=O)OMe이다. 일부 실시형태에서, R^2는 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)OR^{a2}$이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^2는 COOMe이다.

[0339] 일부 실시형태에서, R^2는 $-NR^{a2}C(=O)R^{a2}$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-NHC(=O)R^{a2}$(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^iPr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^tBu$, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-N(CH_3)C(=O)R^{a2}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^iPr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^tBu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0340] 일부 실시형태에서, R^2는 $-NR^{a2}C(=O)OR^{a2}$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-NHC(=O)OR^{a2}$(예컨대, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, $NHC(=O)O^iPr$, NHC(=O)OBu, $NHC(=O)O^tBu$, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-N(CH_3)C(=O)OR^{a2}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^iPr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^tBu$, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로부틸)이다.

[0341] 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)N(R^{a2})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a2}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a2}$)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)NHR^{a2}$(예컨대, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, $-C(=O)NH^iPr$, -C(=O)NHBu, $-C(=O)NH^tBu$, -C(=O)NH사이클로프로필, -C(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)N(CH_3)R^{a2}$(예컨대, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^iPr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^tBu$, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0342] 일부 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)N(OR^{a2})(R^{a2})$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-C(=O)NH(OR^{a2})$(예컨대, -C(=O)NHOH, -C(=O)NHOMe)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -C(=O)NHOH이다.

[0343] 일부 실시형태에서, R^2는 $-OC(=O)N(R^{a2})_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-OC(=O)NHR^{a2}$(예컨대, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, $-OC(=O)NH^iPr$, -OC(=O)NHBu, $-OC(=O)NH^tBu$, -OC(=O)NH사이클로프로필, -OC(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-OC(=O)N(CH_3)R^{a2}$(예컨대, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$,

-OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{i}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -OC(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -OC(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0344] 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)R^{a2}이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S(=O)알킬(예컨대, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S(=O)사이클로알킬(예컨대, -S(=O)사이클로프로필, -S(=O)사이클로부틸, -S(=O)사이클로펜틸, -S(=O)사이클로헥실)이다.

[0345] 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$$R^{a2}$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$알킬(예컨대, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -S(=O)$_2$사이클로프로필, -S(=O)$_2$사이클로부틸, -S(=O)$_2$사이클로펜틸, -S(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 S(=O)$_2$아릴(예컨대, S(=O)$_2$페닐)이다.

[0346] 일부 실시형태에서, R^2는 -SR^{a2}이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0347] 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)(=NR^{a2})R^{a2}이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -S(=O)(=NH)R^{a2}(예컨대, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{i}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{t}Bu, -S(=O)(=NH)사이클로프로필, -S(=O)(=NH)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)(=NCH_3)R^{a2}(예컨대, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu, -S(=O)(=NCH_3)사이클로프로필, -S(=O)(=NCH_3)사이클로부틸)이다.

[0348] 일부 실시형태에서, R^2는 -NR^{a2}S(=O)$_2$$R^{a2}$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -NHS(=O)$_2$알킬(예컨대, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -NHS(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -NHS(=O)$_2$사이클로프로필, -NHS(=O)$_2$사이클로부틸, -NHS(=O)$_2$사이클로펜틸, -NHS(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -N(CH_3)S(=O)$_2$알킬(예컨대, -N(CH_3)S(=O)$_2$Me, -N(CH_3)S(=O)$_2$Et, -N(CH_3)S(=O)$_2$Pr, -N(CH_3)S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로프로필, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로부틸, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로펜틸, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로헥실)이다.

[0349] 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$N(R^{a2})$_2$(예컨대, -S(=O)$_2$NH_2, -S(=O)$_2$NHR^{a2}, -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a2})이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$NH_2이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$NHR^{a2}(예컨대, -S(=O)$_2$NHMe, -S(=O)$_2$NHEt, -S(=O)$_2$NHPr, -S(=O)$_2$NH^{i}Pr, -S(=O)$_2$NH사이클로프로필, -S(=O)$_2$NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^2는 -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a2}(예컨대, -S(=O)$_2$NMe_2, -S(=O)$_2$N(CH_3)Et, -S(=O)$_2$N(CH_3)Pr, -S(=O)$_2$N(CH_3)^{i}Pr, -S(=O)$_2$N(CH_3)사이클로프로필, -S(=O)$_2$N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0350] 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 일부 실시형태는 R^1과 R^2의 소정의 조합을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, R^1은 H, -OMe, -OEt,-OCF_3, -OCHF_2, -CHF_2, -Me, -Et, -OH 및 -NH_2로부터 선택되고, R^2는 -Cl, -Me, -Et, -^{i}Pr, -CF_3, -CHF_2, -OCHF_2, 사이클로프로필, -C(=O)NH_2, 및 -C(=O)H로부터 선택되되, 단 R^2가 -Me인 경우, R^1은 NH_2이다. 일 실시형태에서, R^1은 H, -CHF_2, -Me 및 -NH_2로부터 선택되고, R^2는 -Cl, -Me, -Et, -CF_3, -CHF_2,

$-OCHF_2$ 및 사이클로프로필로부터 선택되되, 단 R^2가 -Me인 경우, R^1은 NH_2이다. 추가의 실시형태에서, R^1은 $-NH_2$ 및 -Me로부터 선택되고, R^2는 -Me 및 -Et로부터 선택된다. 일 실시형태에서, R^1은 $-NH_2$이고, R^2는 -Me 또는 -Et로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, R^1은 H, -OMe, -OEt,$-OCF_3$, $-OCHF_2$, -Et 및 -OH로부터 선택되고, R^2는 $-C(=O)NH_2$ 및 -C(=O)H로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^1은 H 및 -OMe로부터 선택되고, R^2는 $-C(=O)NH_2$이다.

[0351] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 각각의 R^3은 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$, $-OC(=O)N(R^{a3})_2$,$-S(=O)R^{a3}$, $-S(=O)_2R^{a3}$, $-SR^{a3}$, $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$, $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a3})_2$로부터 선택되되, R^{a3}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0352] 일부 실시형태에서, R^3은 H, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, $-OR^{a3}$, $-N(R^{a3})_2$, $-C(=O)R^{a3}$, $-C(=O)OR^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$, $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$, $-C(=O)N(R^{a3})_2$ 및 $-OC(=O)N(R^{a3})_2$로부터 선택된다.

[0353] 소정의 실시형태에서, R^3은 H, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬 및 $-N(R^{a3})_2$로부터 선택되되, R^{a3}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, R^{a3}은 H 및 C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{n}Bu$, $-^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -OMe), $-NH_2$, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^3은 H, -Me 및 $-NH_2$로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^3은 H 및 -Me로부터 선택된다.

[0354] 일부 실시형태에서, R^3은 H이다. 일부 실시형태에서 R^3은 -D이다.

[0355] 소정의 실시형태에서, R^3은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^3은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -F이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -I이다.

[0356] 일부 실시형태에서, R^3은 -CN이다.

[0357] 소정의 실시형태에서, R^3은 $-C_1$-C_6 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^3은 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^3은 -Pr 또는 -iPr이다.

[0358] 일부 실시형태에서, R^3은 $-C_1$-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^3은 메톡시메틸($-CH_2OCH_3$)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 하이드록시메틸($-CH_2OH$)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아미노메틸(예컨대, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0359] 일부 실시형태에서, R^3은 $-C_1$-C_6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^3은 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이다. 다른 실시형태에서, R^3은 다이플루오로메틸($-CHF_2$)이다.

[0360] 일부 실시형태에서, R^3은 $-C_3$-C_9 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^3은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^3은 사이클로헥실이다.

[0361] 일부 실시형태에서, R^3은 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아제판일이다.

[0362] 일부 실시형태에서, R^3은 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0363] 일부 실시형태에서, R^3은 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3은 벤질이다.

[0364] 일부 실시형태에서, R^3은 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0365] 일부 실시형태에서, R^3은 $-OR^{a3}$(예컨대, 하이드록시(-OH), 메톡시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^3은 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0366] 일부 실시형태에서, R^3은 $-N(R^{a3})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a3}$, $-N(CH_3)R^{a3}$)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-NHR^{a3}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^iPr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-N(CH_3)R^{a3}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^iPr$, $-N(CH_3)$사이클로프로필, $-N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0367] 일부 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)R^{a3}$ 또는 $-C(=O)OR^{a3}$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)R^{a3}$ 이되, R^{a3}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^3은 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-C(O)CH_3$, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, $-C(O)^tBu$, $-C(O)^iPr$, -C(O)Pr, $-C(O)^iBu$ 또는 -C(=O)OMe이다. 일부 실시형태에서, R^3은 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)OR^{a3}$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^3은 COOMe이다.

[0368] 일부 실시형태에서, R^3은 $-NR^{a3}C(=O)R^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-NHC(=O)R^{a3}$(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^iPr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^tBu$, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-N(CH_3)C(=O)R^{a3}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^iPr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^tBu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0369] 일부 실시형태에서, R^3은 $-NR^{a3}C(=O)OR^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-NHC(=O)OR^{a3}$(예컨대, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{i}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{t}Bu, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-N(CH_3)C(=O)OR^{a3}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^iPr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^tBu$, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로부틸)이다.

[0370] 일부 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)N(R^{a3})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a3}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a3}$)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)NHR^{a3}$(예컨대, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{i}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{t}Bu, -C(=O)NH사이클로프로필, -C(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-C(=O)N(CH_3)R^{a3}$(예컨대, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^iPr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^tBu$, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0371] 일부 실시형태에서, R^3은 $-OC(=O)N(R^{a3})_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-OC(=O)NHR^{a3}$(예컨대, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{i}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{t}Bu, -OC(=O)NH사이클로프로필, -OC(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-OC(=O)N(CH_3)R^{a3}$(예컨대, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$, $-OC(=O)N(CH_3)Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)^iPr$, $-OC(=O)N(CH_3)Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)^tBu$, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0372] 일부 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)R^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -S(=O)알킬(예컨대, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -S(=O)사이클로알킬(예컨대, -S(=O)사이클로프로필, -S(=O)사이클로부틸, -S(=O)사이클로펜틸, -S(=O)사이클로헥실)이다.

[0373] 일부 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)_2R^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)_2$알킬(예컨대, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2{}^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)_2$사이클로프로필, $-S(=O)_2$사이클로부틸, $-S(=O)_2$사이클로펜틸, $-S(=O)_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $S(=O)_2$아릴(예컨대, $S(=O)_2$페닐)이다.

[0374] 일부 실시형태에서, R^3은 $-SR^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0375] 일부 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)(=NR^{a3})R^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)(=NH)R^{a3}$(예컨대, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{i}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{t}Bu, -S(=O)(=NH)사이클로프로필, -S(=O)(=NH)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 $-S(=O)(=NCH_3)R^{a3}$(예컨대, $-S(=O)(=NCH_3)Me$, $-S(=O)(=NCH_3)Et$, $-S(=O)(=NCH_3)Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)^iPr$, $-S(=O)(=NCH_3)Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)^tBu$, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로부틸)이다.

[0376] 일부 실시형태에서, R^3은 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{a3}$이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-NHS(=O)_2$알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 $-NHS(=O)_2$사이클로알킬(예컨대,

-NHS(=O)$_2$사이클로프로필, -NHS(=O)$_2$사이클로부틸, -NHS(=O)$_2$사이클로펜틸, -NHS(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -N(CH_3)S(=O)$_2$알킬(예컨대, -N(CH_3)S(=O)$_2$Me, -N(CH_3)S(=O)$_2$Et, -N(CH_3)S(=O)$_2$Pr, -N(CH_3)S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로프로필, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로부틸, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로펜틸, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로헥실)이다.

[0377] 일부 실시형태에서, R^3은 -S(=O)$_2$N(R^{a3})$_2$(예컨대, -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2NHR^{a3}$, -S(=O)$_2$N($CH_3$)$R^{a3}$)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -S(=O)$_2$$NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -S(=O)$_2$NHR^{a3}(예컨대, -S(=O)$_2$NHMe, -S(=O)$_2$NHEt, -S(=O)$_2$NHPr, -S(=O)$_2$NH^{i}Pr, -S(=O)$_2$NH사이클로프로필, -S(=O)$_2$NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^3은 -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a3}(예컨대, -S(=O)$_2$$NMe_2$, -S(=O)$_2$N($CH_3$)Et, -S(=O)$_2$N($CH_3$)Pr, -S(=O)$_2$N($CH_3$)^{i}Pr, -S(=O)$_2$N($CH_3$)사이클로프로필, -S(=O)$_2$N($CH_3$)사이클로부틸)이다.

[0378] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 각각의 R^4는 독립적으로 H, -D, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, -OR^{a4}, -N(R^{a4})$_2$, -C(=O)R^{a4}, -C(=O)OR^{a4}, -NR^{a4}C(=O)R^{a4}, -NR^{a4}C(=O)OR^{a4}, -C(=O)N(R^{a4})$_2$, -OC(=O)N(R^{a4})$_2$, -S(=O)R^{a4}, -S(=O)$_2$$R^{a4}$, -S$R^{a4}$, -S(=O)(=N$R^{a4}$)$R^{a4}$, -N$R^{a4}$S(=O)$_2$$R^{a4}$ 및 -S(=O)$_2$N(R^{a4})$_2$로부터 선택되되, 각각의 R^{a4}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0379] 소정의 실시형태에서, R^4는 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 헤테로알킬, -C_1-C_6 할로알킬, -C_3-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, -OR^{a4}, -N(R^{a4})$_2$, -C(=O)R^{a4}, -C(=O)OR^{a4}, -NR^{a4}C(=O)R^{a4}, -NR^{a4}C(=O)OR^{a4}, -C(=O)N(R^{a4})$_2$ 및 -OC(=O)N(R^{a4})$_2$로부터 선택된다.

[0380] 일부 실시형태에서, R^4는 H, 할로, -CN, -C_1-C_6 알킬, -C_1-C_6 할로알킬 및 -N(R^{a4})$_2$로부터 선택되되, 각각의 R^{a4}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a4}는 독립적으로 H 및 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), -OH, -O-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -OMe), -NH_2, -NH-(C_1-C_6 알킬)(예컨대, -NHMe) 및 -N-(C_1-C_6 알킬)$_2$(예컨대, NMe_2)로부터 선택된다.

[0381] 일부 실시형태에서, R^4는 H이다. 일부 실시형태에서 R^4는 -D이다.

[0382] 소정의 실시형태에서, R^4는 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도). 추가의 실시형태에서, R^4는 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -F이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -I이다.

[0383] 일부 실시형태에서, R^4는 -CN이다.

[0384] 소정의 실시형태에서, R^4는 -C_1-C_6 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^4는 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^4는 -Pr 또는 -iPr이다.

[0385] 일부 실시형태에서, R^4는 -C_1-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^4는 메톡시메틸(-CH_2OCH_3)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 하이드록시메틸(-CH_2OH)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아미노메틸(예컨대, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0386] 일부 실시형태에서, R^4는 $-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^4는 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이다. 다른 실시형태에서, R^4는 다이플루오로메틸($-CHF_2$)이다.

[0387] 일부 실시형태에서, R^4는 $-C_3-C_9$ 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^4는 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^4는 사이클로헥실이다.

[0388] 일부 실시형태에서, R^4는 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아제판일이다.

[0389] 일부 실시형태에서 R^4는 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0390] 일부 실시형태에서, R^4는 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 벤질이다.

[0391] 일부 실시형태에서, R^4는 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0392] 일부 실시형태에서, R^4는 $-OR^{a4}$(예컨대, 하이드록시($-OH$), 메톡시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^4는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^4는 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^4는 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^4는 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0393] 일부 실시형태에서, R^4는 $-N(R^{a4})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a4}$, $-N(CH_3)R^{a4}$)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-NHR^{a4}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^iPr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-N(CH_3)R^{a4}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^iPr$, $-N(CH_3)$사이클로프로필, $-N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0394] 일부 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)R^{a4}$ 또는 $-C(=O)OR^{a4}$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)R^{a4}$이되, R^{a4}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^4는 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-C(O)CH_3$, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, $-C(O)^tBu$, $-C(O)^iPr$, -C(O)Pr, $-C(O)^iBu$ 또는 -C(=O)OMe이다. 일부 실시형태에서, R^4는 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)OR^{a4}$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^4는 COOMe이다.

[0395] 일부 실시형태에서, R^4는 $-NR^{a4}C(=O)R^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-NHC(=O)R^{a4}$(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^iPr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^tBu$, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이

다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-N(CH_3)C(=O)R^{a4}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^iPr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^tBu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0396] 일부 실시형태에서, R^4는 $-NR^{a4}C(=O)OR^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-NHC(=O)OR^{a4}$(예컨대, $NHC(=O)OMe$, $NHC(=O)OEt$, $NHC(=O)OPr$, $NHC(=O)O^iPr$, $NHC(=O)OBu$, $NHC(=O)O^tBu$, $NHC(=O)O$사이클로프로필, $NHC(=O)O$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-N(CH_3)C(=O)OR^{a4}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^iPr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^tBu$, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로부틸)이다.

[0397] 일부 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)N(R^{a4})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a4}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a4}$)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)NHR^{a4}$(예컨대, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NHEt$, $-C(=O)NHPr$, $-C(=O)NH^iPr$, $-C(=O)NHBu$, $-C(=O)NH^tBu$, $-C(=O)NH$사이클로프로필, $-C(=O)NH$사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-C(=O)N(CH_3)R^{a4}$(예컨대, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^iPr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^tBu$, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0398] 일부 실시형태에서, R^4는 $-OC(=O)N(R^{a4})_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-OC(=O)NHR^{a4}$(예컨대, $-OC(=O)NHMe$, $-OC(=O)NHEt$, $-OC(=O)NHPr$, $-OC(=O)NH^iPr$, $-OC(=O)NHBu$, $-OC(=O)NH^tBu$, $-OC(=O)NH$사이클로프로필, $-OC(=O)NH$사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-OC(=O)N(CH_3)R^{a4}$(예컨대, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$, $-OC(=O)N(CH_3)Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)^iPr$, $-OC(=O)N(CH_3)Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)^tBu$, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0399] 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)R^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)$알킬(예컨대, $-S(=O)Me$, $-S(=O)Et$, $-S(=O)Pr$, $-S(=O)^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)$사이클로프로필, $-S(=O)$사이클로부틸, $-S(=O)$사이클로펜틸, $-S(=O)$사이클로헥실)이다.

[0400] 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2R^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2$알킬(예컨대, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)_2$사이클로프로필, $-S(=O)_2$사이클로부틸, $-S(=O)_2$사이클로펜틸, $-S(=O)_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $S(=O)_2$아릴(예컨대, $S(=O)_2$페닐)이다.

[0401] 일부 실시형태에서, R^4는 $-SR^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, $-S^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0402] 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)(=NR^{a4})R^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)(=NH)R^{a4}$(예컨대, $-S(=O)(=NH)Me$, $-S(=O)(=NH)Et$, $-S(=O)(=NH)Pr$, $-S(=O)(=NH)^iPr$, $-S(=O)(=NH)Bu$, $-S(=O)(=NH)^tBu$, $-S(=O)(=NH)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NH)$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)(=NCH_3)R^{a4}$(예컨대, $-S(=O)(=NCH_3)Me$, $-S(=O)(=NCH_3)Et$, $-S(=O)(=NCH_3)Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)^iPr$, $-S(=O)(=NCH_3)Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)^tBu$, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로부틸)이다.

[0403] 일부 실시형태에서, R^4는 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{a4}$이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-NHS(=O)_2$알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^{i}Pr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-NHS(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2$사이클로프로필, $-NHS(=O)_2$사이클로부틸, $-NHS(=O)_2$사이클로펜틸, $-NHS(=O)_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-N(CH_3)S(=O)_2$알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$, $-N(CH_3)S(=O)_2{}^{i}Pr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로프로필, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로부틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로펜틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로헥실)이다.

[0404] 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2N(R^{a4})_2$. (예컨대, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a4}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a4}$)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2NHR^{a4}$(예컨대, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH{}^{i}Pr$, $-S(=O)_2NH$사이클로프로필, $-S(=O)_2NH$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a4}$(예컨대, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3){}^{i}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0405] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 각각의 R^6은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되되, 각각의 R^{a6}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬알킬, $-OR^{a6}$, $-N(R^{a6})_2$, $-C(=O)R^{a6}$, $-C(=O)OR^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$, $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$, $-C(=O)N(R^{a6})_2$, $-OC(=O)N(R^{a6})_2$,$-S(=O)R^{a6}$, $-S(=O)_2R^{a6}$, $-SR^{a6}$, $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$, $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고, 각각의 R^{a6}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a6}은 독립적으로 H 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다.

[0406] 일부 실시형태에서, R^6 중 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서 각각의 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0407] 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_{10} 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서 각각의 R^{10}은 본

명세서에서 정의된 바와 같다). 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서 각각의 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다).

[0408] 일부 실시형태에서, R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^6은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_{10}$ 카보사이클릴, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 임의의 이용 가능한 위치에서 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 비치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 1개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 2개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 3개의 R^{10}으로 치환된다.

[0409] 일부 실시형태에서, R^6은 독립적으로 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, a $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 사이클로알킬, 부분 불포화 $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, N, O, S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 원자를 함유하는 페닐 또는 5-6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 $-C_3-C_7$ 단환식 카보사이클릴), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-8원 단환식 헤테로사이클릴, N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4-10원 이환식 헤테로사이클릴), $-C_6-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 완전 방향족 9-10원 이환식 아릴, C_5-C_6 탄소환과 융합된 페닐 고리를 함유하는 이환식 아릴, N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로사이클과 융합된 페닐 고리를 함유하는 이환식 아릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 함유), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 함유)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다). 일부 실시형태에서, R^6은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 사이클로알킬, 부분 불포화 $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, N, O, S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 원자를 함유하는 페닐 또는 5-6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 $-C_3-C_7$ 단환식 카보사이클릴), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-8원 단환식 헤테로사이클릴, N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4-10원 이환식 헤테로사이클릴), $-C_6-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 완전 방향족 9-10원 이환식 아릴, C_5-C_6 탄소환과 융합된 페닐 고리를 함유하는 이환식 아릴, N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로사이클과 융합된 페닐 고리를 함유하는 이환식 아릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 함유), 8-10원 이환식

헤테로아릴(예컨대, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 함유)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다).

[0410] 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{i}Bu$, *sec*-Bu, $-^{t}Bu$), $-C_3$-C_{10} 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴, 스피로[3.3]헵탄일), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 아제판일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 몰폴린일), C_6-C_{10} 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 티오페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리딘일, 피리미딘일), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 벤조[d]아이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2-H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 이미다조[1,5-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일), 1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다). 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, $-^{i}Bu$, *sec*-Bu, $-^{t}Bu$), $-C_3$-C_{10} 단환식 또는 이환식 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴, 스피로[3.3]헵탄일), 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 아제판일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 1,2-다이하이드로피리딘일, 몰폴린일), C_6-C_{10} 단환식 또는 이환식 아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴), 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 티오페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피리딘일, 피리미딘일), 8-10원 이환식 헤테로아릴(예컨대, 벤조[d]아이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2-H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일, 아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 이미다조[1,5-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일), 1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다).

[0411] 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 H, -Me, $-^{i}Pr$, $-^{i}Bu$, *sec*-Bu, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 1,2-다이하이드로피리딘-4-일, 페닐, 나프탈렌-2-일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-6-일, 크로만-6-일, 1,5-나프티리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-6-일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일, 인돌린-5-일, 인돌린-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔-5-일], 아이소인돌린-5-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-7-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일,

티아졸-5-일, 피라졸-1-일, 피라졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일, 1*H* 인다졸-5-일, 1*H* 인다졸-4-일, 2H-인다졸-6-일, 2H-인다졸-5-일, 아이소인돌린-6-일, 벤조[d]아이소티아졸-5-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일, 벤조[*b*]티오펜-3-일, 벤조[*b*]티오펜-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-3-일, 아이소퀴놀린-6-일, 벤조[*d*]이미다조-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 벤조[*d*]티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 벤조[d]티아졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일, 피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되되, 각각은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다). 일부 실시형태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 -Me, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일, 스피로[3.3]헵탄-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일, 1,2-다이하이드로피리딘-4-일, 페닐, 나프탈렌-2-일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-6-일, 크로만-6-일, 1,5-나프티리딘-6-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-6-일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일, 인돌린-5-일, 인돌린-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-6-일, 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔-5-일], 아이소인돌린-5-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일, 1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-7-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피라졸-1-일, 피라졸-5-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-5-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일, 1*H* 인다졸-5-일, 1*H* 인다졸-4-일, 2H-인다졸-6-일, 2H-인다졸-5-일, 아이소인돌린-6-일, 벤조[d]아이소티아졸-5-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,5-a]피리딘-6-일, 벤조[*b*]티오펜-3-일, 벤조[*b*]티오펜-5-일, 퀴놀린-6-일, 퀴놀린-3-일, 아이소퀴놀린-6-일, 벤조[*d*]이미다조-5-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 벤조[*d*]티아졸-5-일, 벤조[d]티아졸-6-일, 벤조[d]티아졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-4-일, 벤조[*d*]옥사졸-5-일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일, 피라졸로[4,3-*b*]피리딘-6-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일, 1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일, 티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일)로부터 선택되되, 각각은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에 기재된 바와 같다).

[0412] 일부 실시형태에서, R^6은 H이다. 일부 실시형태에서 R^6은 -D이다.

[0413] 소정의 실시형태에서, R^6은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^6은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^6은 -F이다. 일부 실시형태에서, R^6은 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^6은 -I이다.

[0414] 일부 실시형태에서, R^6은 -CN이다.

[0415] 소정의 실시형태에서, R^6은 -C_1-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{i}Bu, *sec*-Bu, -^{t}Bu)이다. 추가의 실시형태에서, R^6은 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^6은 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^6은 프로필이다. 일부 실시형태에서, R^6은 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서 R^6은 *sec*-Bu이다. 일부 실시형태에서, R^6은 -^{t}Bu이다.

[0416] 일부 실시형태에서, R^6은 -C_1-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^6은 메톡시메틸(-CH_2OCH_3)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 하이드록시메틸(-CH_2OH)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 아미노메틸(예컨대, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$이다.

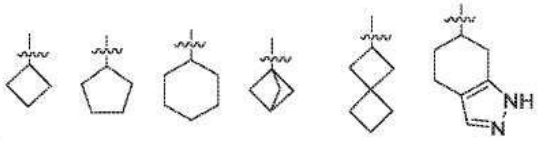
[0417] 일부 실시형태에서, R^6은 -C_1-C_6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^6은 트라이플루오로메틸(-CF_3)이다. 다른 실시형태에서, R^6은 다이플루오로메틸(-CHF_2)이다.

[0418] 일부 실시형태에서, R^6은 -C_3-C_{10} 카보사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 추가로 치환되지

않는다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 1 또는 2개의 할로(예컨대, -F, -Cl), -Me, -Et, -iPr, -OH, =O 또는 -CN으로 치환된다. 추가의 실시형태에서, 카보사이클릴은 $-C_3-C_{10}$ 단환식 또는 이환식 사이클로알킬(예컨대, 단환식 사이클로알킬, 융합된 이환식 사이클로알킬, 스피로 사이클로알킬 또는 브리지된 사이클로알킬)이다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 $-C_3-C_7$ 단환식 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^6은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^6은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^6은 사이클로헥실이다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 $-C_4-C_{10}$ 이환식 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-C_4-C_{10}$ 융합된 사이클로알킬(예컨대, 데카하이드로나프틸, 옥타하이드로인덴일)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-C_4-C_{10}$ 스피로 사이클로알킬(예컨대, 스피로[4.5]데칸일, 스피로[4.4]노난일, 스피로[3.3]헵탄일, 스피로[3.4]옥탄일)이다. 추가의 실시형태에서, R^6은 스피로[3.3]헵탄일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 브리지된 이환식 사이클로알킬(예컨대, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.3.1]헵탄일, 바이사이클로[2.1.1]헥산일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 바이사이클로[3.3.1]노난일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 바이사이클로[1.1.1]펜탄일이다.

[0419] 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 페닐과 융합된 $-C_3-C_7$ 단환식 카보사이클릴이다(예컨대, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 여기서 부착점은 하나의 포화된 고리 상에 있음). 일부 실시형태에서, R^6 은 N, O, S 또는 이들의 산화된 형태부터 독립적으로 선택된1 내지 3개의 원자를 함유하는5-6-원 헤테로사이클릴 고리와 융합된 $-C_3-C_7$ 단환식 카보사이클릴이다(예컨대, 옥타하이드로크로멘일, 데카하이드로아이소퀴놀린일, 데카하이드로퀴놀린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴 헥사하이드로 크로만, 헥사하이드로 아이소퀴놀린, 헥사하이드로퀴놀린, 옥타하이드로벤조퓨란, 여기서 부착점은 탄소환식 고리 상에 있음). 일부 실시형태에서, R^6은 N, O, S 또는 이들의 산화된 형태부터 독립적으로 선택된1 내지 3개의 원자를 함유하는5-6-원 헤테로아릴 고리와 융합된 $-C_3-C_7$ 단환식 카보사이클릴(예컨대, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸릴)이다. 일 실시형태에서, R^6은 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-6-일이다.

[0420] 소정의 실시형태에서, R^6은 하기로부터 선택된다:

[0421] 

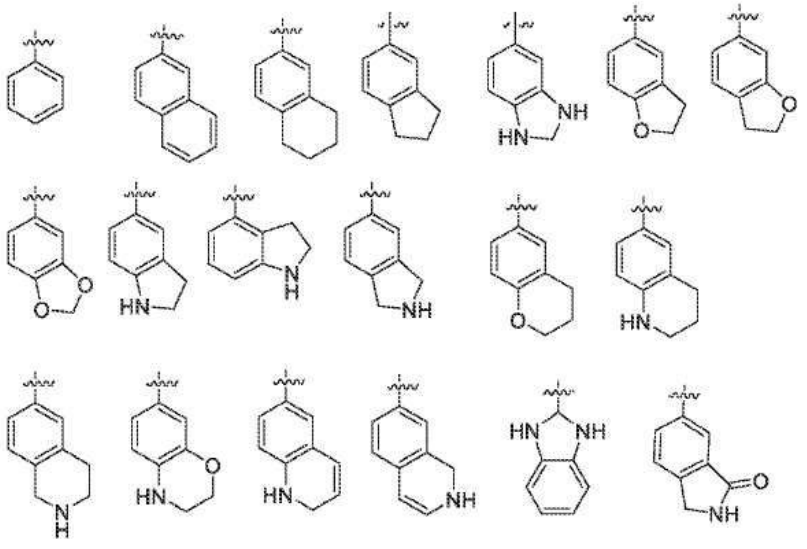
[0422] 일부 실시형태에서, R^6은 3-10원 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3-8원 단환식 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일, 테트라하이드로피리딘일)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 아제판일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 테트라하이드로피리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4-10원 이환식 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 단환식 또는 이환식 헤테로사이클릴은 추가로 치환되지 않는다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 1 또는 2개의 할로(예컨대, -F, -Cl), -Me, -Et, -iPr, -OH, =O 또는 -CN. 일부 경우에, 헤테로사이클릴은 =O(예컨대, 2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일)로 치환된다.

[0423] 일부 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된 6-10원 단환식 또는 이환식 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 0, 1, 2, 3 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

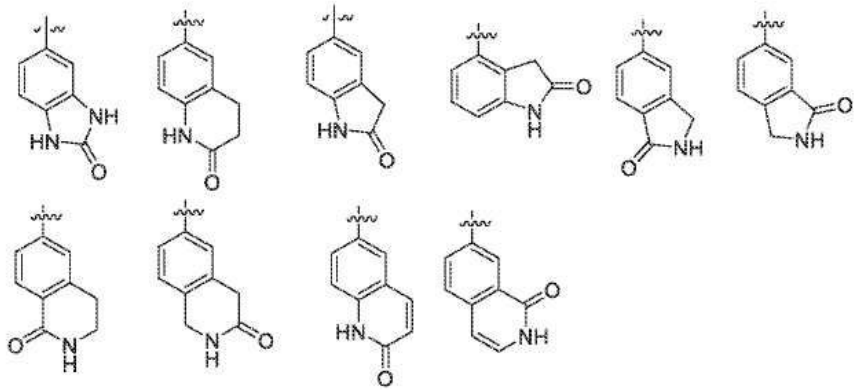
[0424] 일부 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^6은 0, 1, 2, 3 또는 3개의 R^{10}으로 치환된 페닐이되, 각각의 R^{10}은 독립적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 페닐은 비치환된다. 일부 실시형태에서, 페닐은 1개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 페닐은 피페리딘에 대한 부착점에 대해서 파라- 위치에서 피페리딘 1개의 R^{10}으로 치환된다.

[0425] 일부 실시형태에서, R^6은  이다. 일부 실시형태에서, 페닐은 2개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 페닐은 3개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^6은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모)로 치환된 페닐이다.

[0426] 일부 실시형태에서, R^6은 선택적으로 치환된 9-10원 이환식 아릴(예컨대, 나프틸)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 C_5-C_6 탄소환과 융합된 페닐 고리를 함유하는 선택적으로 치환된 이환식 아릴(예컨대, 테트라하이드로나프틸, 다이하이드로인덴일)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 2,3-다이하이드로-1H-인덴일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 N, O 및 S 또는 이들의 산화된 형태로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 헤테로사이클과 융합된 페닐 고리를 함유하는 선택적으로 치환된 이환식 아릴(예컨대, 테트라하이드로나프탈렌일, 다이하이드로인덴일, 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일, 1,2 다이하이드로퀴놀린일, 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 크로만일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤즈옥사진일, 다이하이드로벤조퓨란일, 벤조다이옥솔릴, 다이하이드로벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 1,2,3,4 테트라하이드로퀴놀린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 1,2 다이하이드로퀴놀린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 1,2-다이하이드로아이소퀴놀린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 1,2,3,4 테트라하이드로아이소퀴놀린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 크로만일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 인돌린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 아이소인돌린일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 2,3-다이하이드로벤조퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^6은 벤조[*d*][1,3] 다이옥솔릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴이다. 일부 실시형태에서, R^6은 하기로부터 선택된다:

[0427] 

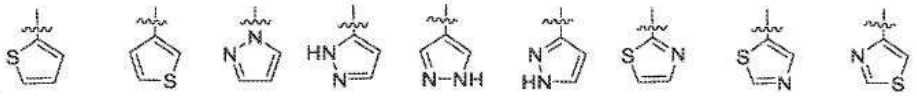
[0428] 일부 실시형태에서, 이환식 아릴은 비치환된다. 일부 실시형태에서, 이환식 아릴은 0, 1, 2, 3 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 각각의 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 이환식 아릴은 1개의 R^{10}으로 치환된다. 추가의 실시형태에서, 이환식 아릴은 1개의 R^{10}으로 치환되되, R^{10}은 할로(예컨대, F, Cl, Br), -Me, =O로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 =O이고 R^{6}은 하기로부터 선택된다:

[0429] 

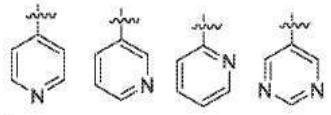
[0430] 일부 실시형태에서, R^{6}은 선택적으로 치환된 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 단환식 헤테로아릴, 1 내지 3개의 N 헤테로원자를 함유하는 6-원 단환식 헤테로아릴)이다.

[0431] 일부 실시형태에서, 5-6원 단환식 헤테로아릴은 비치환된다. 일부 실시형태에서, 5-6원 단환식 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 각각의 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 5-6원 단환식 헤테로아릴은 1개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 5-6원 단환식 헤테로아릴은 2개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 5-6원 단환식 헤테로아릴은 2개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 5-6원 단환식 헤테로아릴은 3개의 R^{10}으로 치환된다.

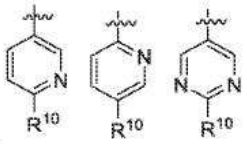
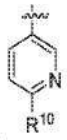
[0432] 일부 실시형태에서, R^{6}은 5-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴, 피롤릴, 티오페닐, 퓨릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 티오페닐(예컨대, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 피라졸릴(예컨대, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 티아졸릴(예컨대, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 하기로부터 선택된다:

[0433] 

[0434] 일부 실시형태에서, R^{6}은 6-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피리딜, 피리미딘일, 트라이아진일, 피라진일, 피리다진일)이다. 일부 실시형태에서, 6-원 단환식 헤테로아릴은 비치환된다. 일부 실시형태에서, 6-원 단환식 헤테로아릴은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 6-원 단환식 헤테로아릴은 1개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 6-원 단환식 헤테로아릴은 피페리딘에 대한 부착점에 대해서 파라 위치에서 1개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 6-원 단환식 헤테로아릴은 2개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 6-원 단환식 헤테로아릴은 3개의 R^{10}으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 피리딘일(예컨대, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 피리미딘일(예컨대, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피

리미딘-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 하기로부터 선택된다: .

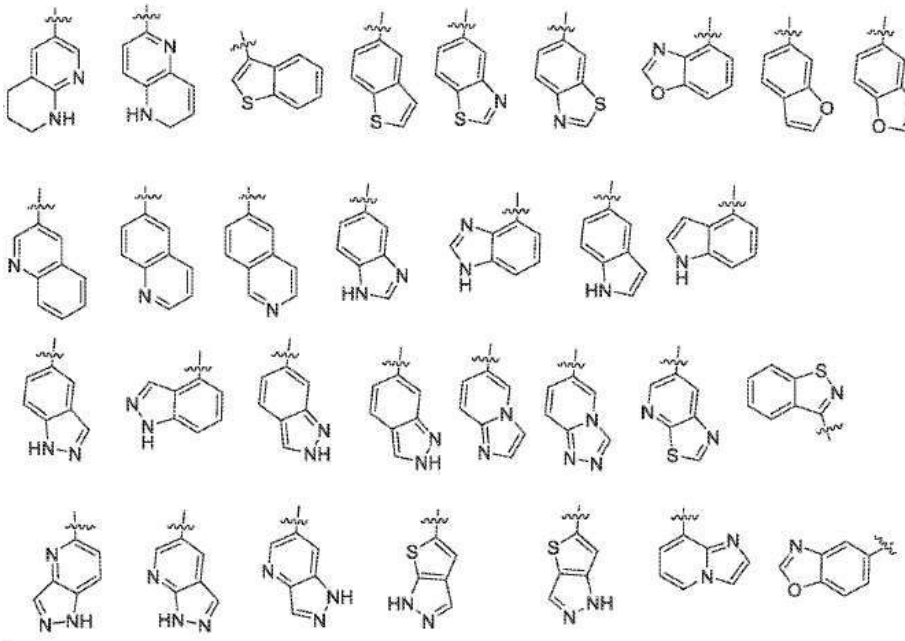
[0435] 일부 실시형태에서, R^6은 하기로부터 선택된다:

[0436]  로부터 선택된다. 추가의 실시형태에서, R^6은  이다.

[0437] 일부 실시형태에서, R^6은 8-10원 이환식 헤테로아릴이다(예컨대, 5,5 이환식 헤테로아릴(예컨대, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴), 5,6 이환식 헤테로아릴(예컨대, 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 벤조[d]아이소티아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일),1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 티아졸로[5,4-b]피리딘일), 또는 6, 6 이환식 헤테로아릴(예컨대, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일,아이소퀴놀린일),여기서 각각의 이환식 헤테로아릴은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다).

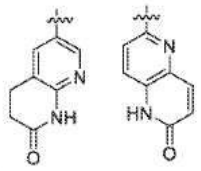
[0438] 일부 실시형태에서 R^6은 인돌릴, 벤조퓨란일, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀린일, 1,5-나프티리딘일, 1,2-다이하이드로-1,5-나프티리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일,아이소퀴놀린일, 벤조[*d*]이미다졸릴, 벤조[*d*]티아졸릴, 벤조[*d*]옥사졸릴, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-*a*]피리딘일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘일, 벤조[d]아이소티아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 1H-피라졸로[4,3-*b*]피리딘일),1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 1H-티에노[2,3-c]피라졸릴, 1H-티에노[3,2-c]피라졸릴, 티아졸로[5,4-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘일)로부터 선택되되, 이환식 헤테로아릴은 선택적으로 치환된다(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^{10}으로 치환된다).

[0439] 일부 실시형태에서 R^6은 하기로부터 선택된 8-10원 이환식 헤테로아릴이다:

[0440] 

[0441] 일부 실시형태에서, 8-10원 이환식 헤테로아릴은 비치환된다. 일부 실시형태에서, 8-10원 이환식 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3 또는 3개의 R^{10}으로 치환되되, 각각의 R^{10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서,

8-10원 이환식 헤테로아릴은 1개의 R^{10}으로 치환된다. 추가의 실시형태에서, 8-10원 이환식 헤테로아릴은 1개의 R^{10}으로 치환되되, 여기서 R^{10}은 할로(예컨대, F, Cl, Br), -Me, =O로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 =O이고 R^{6}은 하기로부터 선택된다:

[0442] 

[0443] 일부 실시형태에서 R^{6}은 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0444] 일부 실시형태에서, R^{6}은 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 벤질이다.

[0445] 일부 실시형태에서, R^{6}은 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0446] 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-OR^{a6}$(예컨대, 하이드록시(-OH), 메톡시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 아이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^{6}은 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0447] 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-N(R^{a6})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a6}$, $-N(CH_3)R^{a6}$)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-NHR^{a6}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^{i}Pr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-N(CH_3)R^{a6}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^{i}Pr$, -N(CH$_3$)사이클로프로필, -N(CH$_3$)사이클로부틸)이다.

[0448] 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-C(=O)R^{a6}$ 또는 $-C(=O)OR^{a6}$이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-C(=O)R^{a6}$이되, R^{a6}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-C(O)CH_3$, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, $-C(O)^{t}Bu$, $-C(O)^{i}Pr$, -C(O)Pr, $-C(O)^{i}Bu$ 또는 -C(=O)OMe이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-C(=O)OR^{a6}$이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 COOMe이다.

[0449] 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-NR^{a6}C(=O)R^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^{6}은 $-NHC(=O)R^{a6}$(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^{i}Pr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^{t}Bu$, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-N(CH_3)C(=O)R^{a6}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^{i}Pr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^{t}Bu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0450] 일부 실시형태에서, R^{6}은 $-NR^{a6}C(=O)OR^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^{6}은 $-NHC(=O)OR^{a6}$(예컨대, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, $NHC(=O)O^{i}Pr$, NHC(=O)OBu, $NHC(=O)O^{t}Bu$, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로

부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-N(CH_3)C(=O)OR^{a6}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^iPr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^tBu$, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로부틸)이다.

[0451] 일부 실시형태에서, R^6은 $-C(=O)N(R^{a6})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a6}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a6}$)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-C(=O)NHR^{a6}$(예컨대, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NHEt$, $-C(=O)NHPr$, $-C(=O)NH^iPr$, $-C(=O)NHBu$, $-C(=O)NH^tBu$, $-C(=O)NH$사이클로프로필, $-C(=O)NH$사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-C(=O)N(CH_3)R^{a6}$(예컨대, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^iPr$, $-C(=O)N(CH_3)Bu$, $-C(=O)N(CH_3)^tBu$, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-C(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0452] 일부 실시형태에서, R^6은 $-OC(=O)N(R^{a6})_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-OC(=O)NHR^{a6}$(예컨대, $-OC(=O)NHMe$, $-OC(=O)NHEt$, $-OC(=O)NHPr$, $-OC(=O)NH^iPr$, $-OC(=O)NHBu$, $-OC(=O)NH^tBu$, $-OC(=O)NH$사이클로프로필, $-OC(=O)NH$사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-OC(=O)N(CH_3)R^{a6}$(예컨대, $-OC(=O)NMe_2$, $-OC(=O)N(CH_3)Et$, $-OC(=O)N(CH_3)Pr$, $-OC(=O)N(CH_3)^iPr$, $-OC(=O)N(CH_3)Bu$, $-OC(=O)N(CH_3)^tBu$, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로프로필, $-OC(=O)N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0453] 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)R^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)$알킬(예컨대, $-S(=O)Me$, $-S(=O)Et$, $-S(=O)Pr$, $-S(=O)^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)$사이클로프로필, $-S(=O)$사이클로부틸, $-S(=O)$사이클로펜틸, $-S(=O)$사이클로헥실)이다.

[0454] 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2R^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2$알킬(예컨대, $-S(=O)_2Me$, $-S(=O)_2Et$, $-S(=O)_2Pr$, $-S(=O)_2^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-S(=O)_2$사이클로프로필, $-S(=O)_2$사이클로부틸, $-S(=O)_2$사이클로펜틸, $-S(=O)_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $S(=O)_2$아릴(예컨대, $S(=O)_2$페닐)이다.

[0455] 일부 실시형태에서, R^6은 $-SR^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, $-S^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0456] 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)(=NR^{a6})R^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)(=NH)R^{a6}$(예컨대, $-S(=O)(=NH)Me$, $-S(=O)(=NH)Et$, $-S(=O)(=NH)Pr$, $-S(=O)(=NH)^iPr$, $-S(=O)(=NH)Bu$, $-S(=O)(=NH)^tBu$, $-S(=O)(=NH)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NH)$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)(=NCH_3)R^{a6}$(예컨대, $-S(=O)(=NCH_3)Me$, $-S(=O)(=NCH_3)Et$, $-S(=O)(=NCH_3)Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)^iPr$, $-S(=O)(=NCH_3)Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)^tBu$, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로부틸)이다.

[0457] 일부 실시형태에서, R^6은 $-NR^{a6}S(=O)_2R^{a6}$이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-NHS(=O)_2$알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-NHS(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2$사이클로프로필, $-NHS(=O)_2$사이클로부틸, $-NHS(=O)_2$사이클로펜틸, $-NHS(=O)_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-N(CH_3)S(=O)_2$알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$,

$-N(CH_3)S(=O)_2{}^{i}Pr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^6은 $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로프로필, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로부틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로펜틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로헥실)이다.

[0458] 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2N(R^{a6})_2$(예컨대, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a6}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a6}$)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2NHR^{a6}$(예컨대, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH{}^{i}Pr$, $-S(=O)_2NH$사이클로프로필, $-S(=O)_2NH$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a6}$(예컨대, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3){}^{i}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0459] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^7은 독립적으로 존재하지 않거나 또는 H, -D, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 하이드록시알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 5-6-원 단환식 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a7}$, $-N(R^{a7})_2$, $-C(=O)R^{a7}$, $-C(=O)OR^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)R^{a7}$, $-NR^{a7}C(=O)OR^{a7}$, $-C(=O)N(R^{a7})_2$, $-OC(=O)N(R^{a7})_2$,$-S(=O)R^{a7}$, $-S(=O)_2R^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$, $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$로부터 선택되되, R^{a7}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0460] 일부 실시형태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 H, 할로(예컨대, F, Cl), -CN, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, -*sec*-Bu, $-{}^{t}Bu$), 5-원 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴), $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$), $-C_1$-C_6 하이드록시알킬(예컨대, $-CH_2OH$), $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), $-OR^{a7}$(예컨대, -OH, -OMe, $-OCHF_2$), $-N(R^{a7})_2$ 및 $-C(=O)N(R^{a7})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$)로부터 선택되되, 각각의 R^{a7}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a7}은 독립적으로 H 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다.

[0461] 소정의 실시형태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0462] 일부 실시형태에서, R^7은 H이다. 일부 실시형태에서 R^7은 -D이다.

[0463] 소정의 실시형태에서, R^7은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^7은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -F이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -I이다.

[0464] 일부 실시형태에서, R^7은 -CN이다.

[0465] 소정의 실시형태에서, R^7은 $-C_1$-C_6 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^7은 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^7은 -Pr 또는 -iPr이다.

[0466] 일부 실시형태에서, R^7은 $-C_1$-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^7은 메톡시메틸($-CH_2OCH_3$)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 하이드록시메틸($-CH_2OH$)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 아미노메틸(예컨대, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0467] 일부 실시형태에서, R^7은 $-C_1$-C_6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^7은 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이다. 다른

실시형태에서, R^7은 다이플루오로메틸($-CHF_2$)이다.

[0468] 일부 실시형태에서, R^7은 $-C_3$-C_9 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^7은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^7은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^7은 사이클로헥실이다.

[0469] 일부 실시형태에서, R^7은 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^7은 아제판일이다.

[0470] 일부 실시형태에서, R^7은 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 단환식 헤테로아릴, 1 내지 3개의 N 헤테로원자를 함유하는 6-원 단환식 헤테로아릴)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 5-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴, 피롤릴, 티오페닐, 퓨릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 티오페닐(예컨대, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피라졸릴(예컨대, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 티아졸릴(예컨대, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 6-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피리딜, 피리미딘일, 트라이아진일, 피라진일, 피리다진일)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피리딘일(예컨대, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 피리미딘일(예컨대, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일)이다.

[0471] 일부 실시형태에서 R^7은 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0472] 일부 실시형태에서, R^7은 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 벤질이다.

[0473] 일부 실시형태에서, R^7은 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0474] 일부 실시형태에서, R^7은 $-OR^{a7}$(예컨대, 하이드록시(-OH), 메톡시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^7은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^7은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^7은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^7 R^7은 이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^7은 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0475] 일부 실시형태에서, R^7은 $-N(R^{a7})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a7}$, $-N(CH_3)R^{a7}$)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-NHR^{a7}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^iPr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-N(CH_3)R^{a7}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^iPr$,

-N(CH_3)사이클로프로필, -N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0476] 일부 실시형태에서, R^7은 -C(=O)R^{a7} 또는 -C(=O)OR^{a7}이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -C(=O)R^{a7}이되, R^{a7}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^7은 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -C(O)CH_3, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, -C(O)^{t}Bu, -C(O)^{i}Pr, -C(O)Pr, -C(O)^{i}Bu, 또는 -C(=O)OMe. 일부 실시형태에서, R^7은 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -C(=O)OR^{a7}이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^7은 COOMe이다.

[0477] 일부 실시형태에서, R^7은 -NR^{a7}C(=O)R^{a7}이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -NHC(=O)R^{a7}(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, NHC(=O)^{i}Pr, NHC(=O)Bu, NHC(=O)^{t}Bu, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -N(CH_3)C(=O)R^{a7}(예컨대, N(CH_3)C(=O)Me, N(CH_3)C(=O)Et, N(CH_3)C(=O)Pr, N(CH_3)C(=O)^{i}Pr, N(CH_3)C(=O)Bu, N(CH_3)C(=O)^{t}Bu, N(CH_3)C(=O)사이클로프로필, N(CH_3)C(=O)사이클로부틸)이다.

[0478] 일부 실시형태에서, R^7은 -NR^{a7}C(=O)OR^{a7}이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -NHC(=O)OR^{a7}(예컨대, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{i}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{t}Bu, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -N(CH_3)C(=O)OR^{a7}(예컨대, N(CH_3)C(=O)OMe, N(CH_3)C(=O)OEt, N(CH_3)C(=O)OPr, N(CH_3)C(=O)O^{i}Pr, N(CH_3)C(=O)OBu, N(CH_3)C(=O)O^{t}Bu, N(CH_3)C(=O)O사이클로프로필, N(CH_3)C(=O)O사이클로부틸)이다.

[0479] 일부 실시형태에서, R^7은 -C(=O)N(R^{a7})$_2$(예컨대, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{a7}, -C(=O)N(CH_3)R^{a7})이다. 일부 실시형태에서, R^7은 -C(=O)NH_2이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -C(=O)NHR^{a7}(예컨대, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{i}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{t}Bu, -C(=O)NH사이클로프로필, -C(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -C(=O)N(CH_3)R^{a7}(예컨대, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{i}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -C(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -C(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0480] 일부 실시형태에서, R^7은 -OC(=O)N(R^{a7})$_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -OC(=O)NHR^{a7}(예컨대, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{i}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{t}Bu, -OC(=O)NH사이클로프로필, -OC(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -OC(=O)N(CH_3)R^{a7}(예컨대, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{i}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -OC(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -OC(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0481] 일부 실시형태에서, R^7은 -S(=O)R^{a7}이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S(=O)알킬(예컨대, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S(=O)사이클로알킬(예컨대, -S(=O)사이클로프로필, -S(=O)사이클로부틸, -S(=O)사이클로펜틸, -S(=O)사이클로헥실)이다.

[0482] 일부 실시형태에서, R^7은 -S(=O)$_2$$R^{a7}$이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S(=O)$_2$알킬(예컨대, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -S(=O)$_2$사이클로프로필, -S(=O)$_2$사이클로부틸, -S(=O)$_2$사이클로펜틸, -S(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 S(=O)$_2$아릴(예컨대, S(=O)$_2$페닐)이다.

[0483] 일부 실시형태에서, R^7은 $-SR^{a7}$이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, $-S^iPr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0484] 일부 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)(=NR^{a7})R^{a7}$. 소정의 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)(=NH)R^{a7}$(예컨대, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, $-S(=O)(=NH)^iPr$, -S(=O)(=NH)Bu, $-S(=O)(=NH)^tBu$, -S(=O)(=NH)사이클로프로필, -S(=O)(=NH)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)(=NCH_3)R^{a7}$(예컨대, $-S(=O)(=NCH_3)Me$, $-S(=O)(=NCH_3)Et$, $-S(=O)(=NCH_3)Pr$, $-S(=O)(=NCH_3)^iPr$, $-S(=O)(=NCH_3)Bu$, $-S(=O)(=NCH_3)^tBu$, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)(=NCH_3)$사이클로부틸)이다.

[0485] 일부 실시형태에서, R^7은 $-NR^{a7}S(=O)_2R^{a7}$. 소정의 실시형태에서, R^7은 $-NHS(=O)_2$알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^iPr$). 소정의 실시형태에서, R^7은 $-NHS(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2$사이클로프로필, $-NHS(=O)_2$사이클로부틸, $-NHS(=O)_2$사이클로펜틸, $-NHS(=O)_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^7은 $-N(CH_3)S(=O)_2$알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$, $-N(CH_3)S(=O)_2{}^iPr$). 소정의 실시형태에서, R^7은 $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로프로필, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로부틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로펜틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로헥실)이다.

[0486] 일부 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)_2N(R^{a7})_2$(예컨대, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{a7}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a7}$)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)_2NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)_2NHR^{a7}$(예컨대, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH^iPr$, $-S(=O)_2NH$사이클로프로필, $-S(=O)_2NH$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^7은 $-S(=O)_2N(CH_3)R^{a7}$(예컨대, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)^iPr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

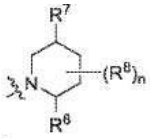
[0487] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, $-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택되되, 2개의 R^8 는 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 취해져서 3-10원 카보사이클릴(예컨대, 사이클로알킬) 또는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 구조 I의 피페리딘 고리와 함께 브리지된, 융합된 또는 스피로 이환식 헤테로환식 고리를 형성할 수 있는 고리)를 형성할 수 있고, R^{a8}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0488] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서, 2개의 R^8기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 취해져서 3-10원 스피로 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸) 또는 스피로 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일, 테트라하이드로티오피란일, 티오몰폴린일)를 형성한다.

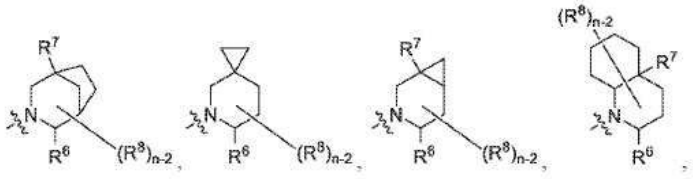
[0489] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서, 2개의 R^8기는 이들이 부착되는 인접한 원자들과 함께 취해져서 3-10원 융합된 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸) 또는 융합된 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일, 테트라하이드로티오피란일, 티오몰폴린일)를 형성한

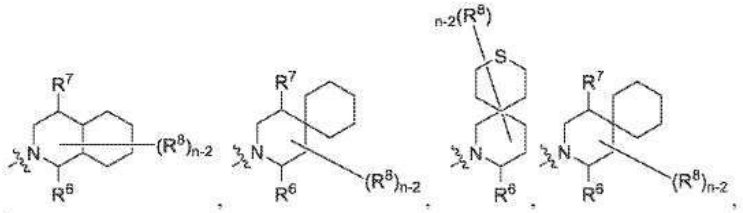
다.

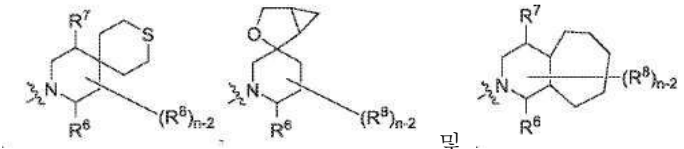
[0490] 일부 실시형태에서, 2개의 R^8기는 이들이 부착되는 원자들과 함께 취해져서 브리지된 피페리딘-함유 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리(예컨대, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄)를 형성한다.

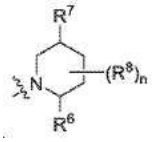


[0491] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I) 중 로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

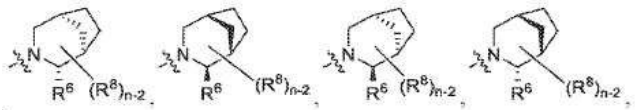


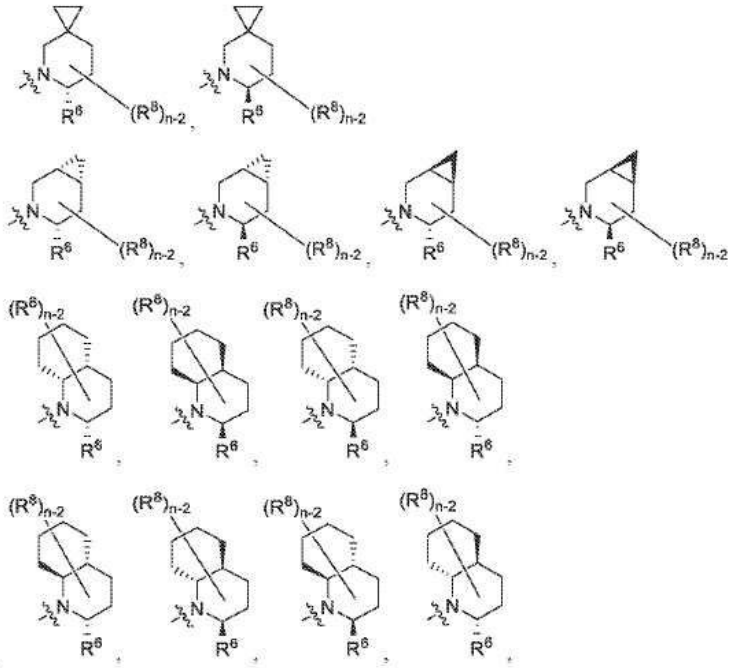
[0492] 

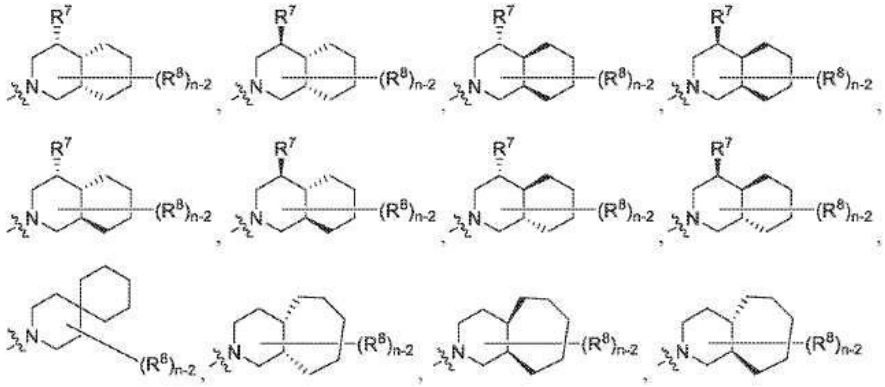
[0493]  및 , 여기서 R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

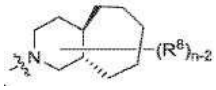


[0494] 추가의 실시형태에서, 화학식 (I) 중 로서 표시되는 모이어티는 하기로부터 선택된다:

[0495] 

[0496] 

[0497] 

[0498] , 여기서 R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0499] 위에서 기재된 이환식 및 다환식 모이어티의 소정의 실시형태에서, n은 2이다(즉, 고리는 어떠한 R^8 치환체도 보유하지 않는다). 위에서 기재된 이환식 및 다환식 모이어티의 일부 실시형태에서, 각각의 R^6 및 R^7은 독립적으로 H 및 $-CH_3$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^6은 H이다. 일부 실시형태에서, R^6은 $-CH_3$이다. 소정의 실시형태에서 R^7은 H이다. 다른 실시형태에서, R^7은 $-CH_3$이다. 소정의 실시형태에서, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0500] 다른 실시형태에서, R^8 기는 함께 취해져서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하지 않고(즉, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, $-OR^{a8}$, $-N(R^{a8})_2$, $-C(=O)R^{a8}$, $-C(=O)OR^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$, $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$ $-C(=O)N(R^{a8})_2$, $-OC(=O)N(R^{a8})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$, $-S(=O)R^{a8}$, $-S(=O)_2R^{a8}$, $-SR^{a8}$, $-S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}$, $-NR^{a8}S(=O)_2R^{a8}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{a8})_2$로부터 선택됨), 여기서 R^{a8}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0501] 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, 할로(예컨대, -F, -Cl), -CN, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -*sec*-Bu, -^{t}Bu), 아릴알킬,(예컨대, 벤질), $-C(=O)R^{a8}$(예컨대, -C(=O)Me, -C(=O)Et,-C(=O)Pr, -C(=O)^{i}Pr), $-N(R^{a8})_2$(예컨대, -NHMe, NH_2, NMe_2), $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$(예컨대, -NHC(=O)Me), $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$(예컨대, $-CH_2C(=O)NH_2$) and $-OR^{a8}$(예컨대, -OH, -OMe, -O^{i}Pr, $-OCF_3$)로부터 선택되되, 각각의 R^{a8}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a8}은 독립적으로 H, $-CF_3$ 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다.

[0502] 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 H, -D, -F, -Me, -Et, -CN, 벤질, -OMe, -O^{i}Pr, $-OCF_3$, -NHC(=O)Me, $-NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, -C(=O)^{i}Pr 및 -OH로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^8은 H, -D, -F, -Me, -Et 및 -CN으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^8은 H, -D, -F 및 -Me로부터 선택된다.

[0503] 일부 실시형태에서, R^8은 H이다.

[0504] 일부 실시형태에서, R^8은 -D이다.

[0505] 소정의 실시형태에서, R^8은 =O이다.

[0506] 소정의 실시형태에서, R^8은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^8은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -F이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -I이다.

[0507] 일부 실시형태에서, R^8은 -CN이다.

[0508] 소정의 실시형태에서, R^8은 $-C_1$-C_6 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^8은 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^8은 -Pr 또는 -iPr이다.

[0509] 일부 실시형태에서, R^8은 $-C_1$-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^8은 메톡시메틸($-CH_2OCH_3$)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 하이드록시메틸($-CH_2OH$)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 아미노메틸(예컨대, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0510] 일부 실시형태에서, R^8은 $-C_1$-C_6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^8은 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이다.

[0511] 일부 실시형태에서, R^8은 $-C_3$-C_9 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^8은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^8은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^8은 사이클로헥실이다.

[0512] 일부 실시형태에서, R^8은 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^8은 아제판일이다.

[0513] 일부 실시형태에서 R^8은 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸,

사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 아릴알킬(예컨대, 벤질)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0514] 일부 실시형태에서, R^8은 $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$(예컨대, $-CH_2C(=O)N(R^{a8})_2$)이다.

[0515] 일부 실시형태에서, R^8은 $-OR^{a8}$(예컨대, -OH, 메톡시, 아이소프로폭시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서 R^8은 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^8은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^8은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^8은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^8은 아이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^8은 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0516] 일부 실시형태에서, R^8은 $-N(R^{a8})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{a8}$, $-N(CH_3)R^{a8}$)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-NHR^{a8}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NH^iPr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-N(CH_3)R^{a8}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^iPr$, $-N(CH_3)$사이클로프로필, $-N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0517] 일부 실시형태에서, R^8은 $-C(=O)R^{a8}$이되, 여기서 R^{a8}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서 R^8은 $-C(=O)R^{a8}$이되, 여기서 R^{a8}은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_9 카보사이클릴 또는 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, -C(=O)Me, -C(=O)Et, $-C(O)^tBu$, $-C(O)^iPr$, -C(O)Pr, $-C(O)^iBu$, -C(=O)사이클로프로필, -C(=O)사이클로부틸, -C(=O)옥세탄일, -C(=O)테트라하이드로피란일)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -C(=O)Me, -C(=O)Et, $-C(O)^tBu$, $-C(O)^iPr$, -C(O)Pr 또는 $-C(O)^iBu$이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-C(=O)^iPr$이다.

[0518] 일부 실시형태에서, R^8은 $-NR^{a8}C(=O)R^{a8}$이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 $-NHC(=O)R^{a8}$(예컨대, NHC(=O)Me, NHC(=O)Et, NHC(=O)Pr, $NHC(=O)^iPr$, NHC(=O)Bu, $NHC(=O)^tBu$, NHC(=O)사이클로프로필, NHC(=O)사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 NHC(=O)Me이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-N(CH_3)C(=O)R^{a8}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^iPr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^tBu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0519] 일부 실시형태에서, R^8은 $-NR^{a8}C(=O)OR^{a8}$이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 $-NHC(=O)OR^{a8}$(예컨대, NHC(=O)OMe, NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, $NHC(=O)O^iPr$, NHC(=O)OBu, $NHC(=O)O^tBu$, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-N(CH_3)C(=O)OR^{a8}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)OMe$, $N(CH_3)C(=O)OEt$, $N(CH_3)C(=O)OPr$, $N(CH_3)C(=O)O^iPr$, $N(CH_3)C(=O)OBu$, $N(CH_3)C(=O)O^tBu$, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)O$사이클로부틸)이다.

[0520] 일부 실시형태에서, R^8은 $-C(=O)N(R^{a8})_2$(예컨대, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{a8}$, $-C(=O)N(CH_3)R^{a8}$)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 $-C(=O)NH_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 $-C(=O)NHR^{a8}$(예컨대, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, $-C(=O)NH^iPr$, -C(=O)NHBu, $-C(=O)NH^tBu$, -C(=O)NH사이클로프로필, -C(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 $-C(=O)N(CH_3)R^{a8}$(예컨대, $-C(=O)NMe_2$, $-C(=O)N(CH_3)Et$, $-C(=O)N(CH_3)Pr$, $-C(=O)N(CH_3)^iPr$,

-C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -C(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -C(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0521] 일부 실시형태에서, R^8은 -OC(=O)N(R^{a8})$_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -OC(=O)NHR^{a8}(예컨대, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{i}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{t}Bu, -OC(=O)NH사이클로프로필, -OC(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -OC(=O)N(CH_3)R^{a8}(예컨대, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{i}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -OC(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -OC(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0522] 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)R^{a8}이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S(=O)알킬(예컨대, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{i}Pr). 소정의 실시형태에서, R^8은 -S(=O)사이클로알킬(예컨대, -S(=O)사이클로프로필, -S(=O)사이클로부틸, -S(=O)사이클로펜틸, -S(=O)사이클로헥실)이다.

[0523] 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2R^{a8}$이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2$알킬(예컨대, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -S(=O)$_2$사이클로프로필, -S(=O)$_2$사이클로부틸, -S(=O)$_2$사이클로펜틸, -S(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 S(=O)$_2$아릴(예컨대, S(=O)$_2$페닐)이다.

[0524] 일부 실시형태에서, R^8은 -SR^{a8}이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0525] 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)(=NR^{a8})R^{a8}이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -S(=O)(=NH)R^{a8}(예컨대, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{i}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{t}Bu, -S(=O)(=NH)사이클로프로필, -S(=O)(=NH)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)(=NCH_3)R^{a8}(예컨대, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu, -S(=O)(=NCH_3)사이클로프로필, -S(=O)(=NCH_3)사이클로부틸)이다.

[0526] 일부 실시형태에서, R^8은 -NR^{a8}S(=O)$_2R^{a8}$이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -NHS(=O)$_2$알킬(예컨대, -NHS(=O)$_2$Me, -NHS(=O)$_2$Et, -NHS(=O)$_2$Pr, -NHS(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -NHS(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -NHS(=O)$_2$사이클로프로필, -NHS(=O)$_2$사이클로부틸, -NHS(=O)$_2$사이클로펜틸, -NHS(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -N(CH_3)S(=O)$_2$알킬(예컨대, -N(CH_3)S(=O)$_2$Me, -N(CH_3)S(=O)$_2$Et, -N(CH_3)S(=O)$_2$Pr, -N(CH_3)S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^8은 -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로프로필, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로부틸, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로펜틸, -N(CH_3)S(=O)$_2$사이클로헥실)이다.

[0527] 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2$N(R^{a8})$_2$(예컨대, -S(=O)$_2$NH_2, -S(=O)$_2$NHR^{a8}, -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a8})이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2$NH_2이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2$NHR^{a8}(예컨대, -S(=O)$_2$NHMe, -S(=O)$_2$NHEt, -S(=O)$_2$NHPr, -S(=O)$_2$NH^{i}Pr, -S(=O)$_2$NH사이클로프로필, -S(=O)$_2$NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^8은 -S(=O)$_2$N(CH_3)R^{a8}(예컨대, -S(=O)$_2$NMe_2, -S(=O)$_2$N(CH_3)Et, -S(=O)$_2$N(CH_3)Pr, -S(=O)$_2$N(CH_3)^{i}Pr, -S(=O)$_2$N(CH_3)사이클로프로필, -S(=O)$_2$N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0528] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -CN, 할로, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_3-C_9$ 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, $-OR^{b10}$, $-N(R^{b10})_2$, $-C(=O)R^{b10}$, $-C(=O)OR^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$, $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$, $-C(=O)N(R^{b10})_2$, $-OC(=O)R^{b10}$, $-OC(=O)N(R^{b10})_2$, $-S(=O)R^{b10}$, $-S(=O)_2R^{b10}$, $-SR^{b10}$, $-S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}$, $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$로부터 선택되되, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알콕시, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환된다.

[0529] 일부 실시형태에서, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 비치환된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 독립적으로 1개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합) 또는 이들의 조합으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 독립적으로 2개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합)으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 독립적으로 3개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합)으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 독립적으로 4개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합)으로 치환된다.

[0530] 일부 실시형태에서, R^{10} 중 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 독립적으로 5개의 -Me, -Et, $-^{i}Pr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^{i}Pr)(Et)$, $-N(^{i}Pr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합)으로 치환된다.

[0531] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 -D, =O, 할로(예컨대, F, Cl, Br), -CN, $-C_1-C_6$ 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}Pr$, -*sec*-Bu, $-^{t}Bu$, $CH_2(CH_3)(^{i}Pr)$), $-C_1-C_6$ 헤테로알킬(예컨대, $-CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2CH_2N(Me)$(옥세

탄-3-일)), $-CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$), $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$), $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 옥세탄일, 몰폴린일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페리딘-2-온일, 피페라진일, 피페라진-2-온일, 아제티딘일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일), 5-10원 헤테로아릴(예컨대, 피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 티오페닐), 사이클로알킬알킬(예컨대, $-CH_2$-사이클로프로필), 헤테로사이클릴알킬(예컨대, $-CH_2$-몰폴린일, $-(CH_2)_2$-피롤리딘일 $-(CH_2)_2$-피롤리딘일 $-CH_2$-이미다졸릴, $-CH_2$-피라졸릴, $-CH_2$-1,2,4-트라이아졸릴, $-CH_2$-몰폴린일, $-(CH_2)_2$-몰폴린일), 헤테로사이클릴알콕시(예컨대, $-O-(CH_2)_2$-피롤리딘일, $-O-CH_2$-피페리딘일, $-O-CH_2$-옥세탄일, $-O-CH_2$-테트라하이드로퓨란일, $-O-CH_2$-테트라하이드로피란일), 헤테로아릴알킬(예컨대, $-CH_2$-트라이아졸릴, $-CH_2$-이미다졸릴, $-CH_2$-피라졸릴), $-OR^{b10}$(예컨대, -OH, -OMe, OEt, -O-테트라하이드로퓨란일, -O-테트라하이드로피란-4-일, $-OCF_3$, $-OCHF_2$), $-N(R^{b10})_2$,(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{b10}$, -NHMe, $-NMe_2$, $-NHCH_2CF_3$, -NH-옥세탄-3-일, -NH-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$(예컨대, -NHC(=O)Me), $-C(=O)N(R^{b10})_2$,(예컨대, $-C(=O)NH_2$, C(=O)NHMe), $-OC(=O)R^{b10}$(예컨대, -OC(=O)Me), $-S(=O)R^{b10}$(예컨대, $-SO_2Me$), $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$(예컨대, $NHSO_2Me$) 및 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$(예컨대, SO_2NH_2, SO_2NHMe)로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 (예컨대, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, $-^iPr$, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(=O)Me$, $-N(Me)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(^iPr)(Et)$, $-N(^iPr)(Me)$, $-N(Et)_2$, $-N(CH_3)(Et)$, -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로) 선택적으로 치환되고, 여기서:

[0532] 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬,(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, -*sec*-Bu, $-^tBu$), $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$), 0 또는 1개의 =O로 치환된 $-C_1$-C_6 헤테로알킬(예컨대, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), C_3-C_9 사이클로알킬, 및 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-3-일, N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일)로부터 선택된다.

[0533] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H; $-C_1$-C_6 알킬; $-C_1$-C_6 할로알킬; 0 또는 1개의 =O로 치환된(예컨대, 비치환된 또는 1개의 =O로 치환된) $-C_1$-C_6 헤테로알킬; C_3-C_9 사이클로알킬; 또는 0 또는 1개의 =O, -Me 또는 이들의 조합으로 치환된(예컨대, 비치환되거나, 1개의 =O로 치환되거나, 1개의 -Me로 치환되거나 또는 1개의 =O 및 1개의 -Me로 치환된) 3-10원 헤테로사이클릴이다. R^{10}의 소정의 실시형태에서, 각각의 R^{b10}은 독립적으로 H, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, -*sec*-Bu, $-^tBu$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)C(=O)NMe_2$), 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-4-일 및 N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일로부터 선택된다.

[0534] 일부 실시형태에서, R^{10}은 독립적으로 -D, =O, -OH, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -Pr, $-^iPr$, -*sec*-Bu, $-^tBu$, -OMe, -OEt, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)(CH_3)$, $-CH_2OMe$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$, $-CH_2(CH_3)(^iPr)$, $-NH_2$, -NHMe, $-NHCH_2CF_3$, $-NMe_2$, 사이클로프로필, 사이클로

부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 티오펜-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 옥세탄-3-일, 몰폴린-2-일, -CH_2-몰폴린-4-일, -$(CH_2)_2$-몰폴린-4-일, 이미다졸-2-일, 1H-피라졸-5-일, 1H-이미다졸-4-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-온-4-일, 피페라진-4-일, 피페라진-4-일, 피페라진-2-온-5-일 피리딘-4-일, 피리딘-3-일, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 1H-피라졸-5-일, 아제티딘-3-일, -$(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일 -$(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일 -CH_2-이미다졸-1-일, -CH_2-피라졸-1-일, -CH_2-1,2,4-트라이아졸-1-일, -CH_2-사이클로프로필, -O$(CH_2)_2NMe_2$, -O-테트라하이드로퓨란-3-일, -O-테트라하이드로피란-4-일, -O-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), -O-$(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일 -O-CH_2-피페리딘-4-일 -O-CH_2-옥세탄-3-일 -NCH_3-피페리딘-4-일, -NH-옥세탄-3-일, -NH-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일), 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-4-일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-2-일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘-2-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일, -NHC(=O)Me, -$NHCH_2C(=O)NMe_2$, -$NHCH(CH_3)C(=O)NMe_2$, -C(=O)NH_2, C(=O)NHMe, -OC(=O)Me, -SO_2Me, -$NHSO_2$Me,- SO_2NH_2 및 -SO_2NHMe로부터 선택되되, 각각의 -OMe, -OEt, -Me, -Et, -Pr, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로퓨란-3-일, 옥세탄-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-2-온-4-일 피페라진-4-일, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 티아졸-2-일, 티오펜-2-일, -CH_2-사이클로프로필, -CH_2-몰폴린-4-일, -$(CH_2)_2$-몰폴린-4-일, -몰폴린-2-일, -$(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일, -CH_2-1,2,4-트라이아졸-1-일 -CH_2-이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일,-CH_2-피라졸-1-일, -OCH_2-피페리딘-4-일, 아제티딘-3-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일 및 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일로부터 선택되되, 각각의 R^{10}은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -Me, -Et, -^{i}Pr, 사이클로프로필, 옥세탄-3-일, -OH, =O, -F, -OMe, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -$CH_2CH_2CF_3$, -C(=O)Me, -$N(Me)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, -N(^{i}Pr)(Et), -N(^{i}Pr)(Me), -$N(Et)_2$, -$N(CH_3)$(Et), -NHC(=O)Me, 또는 이들의 조합으로 치환될 수 있다.

[0535] 일부 실시형태에서, R^{10}은 H이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 -D이다.

[0536] 소정의 실시형태에서, R^{10}은 할로(예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도)이다. 추가의 실시형태에서, R^{10}은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -F이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -I이다.

[0537] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -CN이다.

[0538] 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -C_1-C_6 알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^{10}은 -Me이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -Et이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 -Pr 또는 -^{i}Pr이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 -^{t}Bu 또는 -*sec*-Bu이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 -$CH_2(CH_3)(^iPr)$이다.

[0539] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -C_1-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^{10}은 메톡시메틸(-CH_2OCH_3)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 하이드록시메틸(-CH_2OH)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -CH(OH)CH_3, C(OH)$(CH3)_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 아미노메틸(예컨대, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3,-$CH_2NHCH_2CH_3$ -$CH_2N(CH_3)_2$, -CH(CH_3)(NMe_2), -CH_2CH_2N(Me)(옥세탄-3-일), -$CH_2CH(CH_3)(NMe_2)$이다. 일부 실시형태에서, 헤테로알킬은 =O로 더

치환된다(예컨대, $-CH_2NHC(=O)CH_3$). 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-C_1-C_6$ 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, R^{10}은 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이다. 다른 실시형태에서, R^{10}은 다이플루오로메틸($-CHF_2$)이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 트라이플루오로에틸($-CH_2CF_3$)이다.

[0540] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-C_3-C_9$ 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 사이클로헥실이다. 일부 실시형태에서, 카보사이클릴은 -OH로 치환된다(예컨대, 하이드록시사이클로부틸).

[0541] 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일, 피페리딘-2-온일, 피페라진-2-온일, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일, 바이사이클로[1.1.1]펜탄일, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 데카하이드로-1,6-나프티리딘일, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘일, 데카하이드로-2,7-나프티리딘일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일)이다.

[0542] 일부 실시형태에서, R^{10}은 옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 아제판일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페리디노닐이다.

[0543] 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페리딘-2-온일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페라진-2-온일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 데카하이드로-1,6-나프티리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2-아자스피로[3.3]헵탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 바이사이클로[1.1.1]펜탄일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 데카하이드로-1,6-나프티리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 데카하이드로-2,7-나프티리딘일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸일)이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴은 0, 1, 2 또는 3개의 -D, =O, -Me, $-C(=O)Me$ 또는 $-C(=O)NHCH_3$로 치환된다.

[0544] 일부 실시형태에서, R^{10}은 5-10원 헤테로아릴(예컨대, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 단환식 헤테로아릴 또는 8-10원 이환식 헤테로아릴)이다.

[0545] 일부 실시형태에서, R^{10}은 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 단환식 헤테로아릴, 1 내지 3개의 N 헤테로원자를 함유하는 6-원 단환식 헤테로아릴)이다.

[0546] 일부 실시형태에서, R^{10}은 5-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴, 피롤릴, 티오페닐, 퓨릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴)이다.

[0547] 일부 실시형태에서, R^{10}은 티오페닐(예컨대, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피라졸릴(예컨대, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 티아졸릴(예컨대, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일)이다.

[0548] 일부 실시형태에서, R^{10}은 6-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피리딜, 피리미딘일, 트라이아진일, 피라진일, 피리다진일)이다.

[0549] 일부 실시형태에서, R^{10}은 피리딘일(예컨대, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피리미딘일(예컨대, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일)이다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 0, 1 또는 2개의 -Me로 치환된다.

[0550] 일부 실시형태에서, R^{10}은 단환식 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 테트라하이드로퓨란-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 테트라하이드로피란-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 옥세탄-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 몰폴린-2-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -이미다졸-2-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 1H-피라졸-5-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 1H-이미다졸-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피롤리딘-1-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피롤리딘-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페리딘-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페리딘-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페리딘-2-온-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페라진-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페라진-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피페라진-2-온-5-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피리딘-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피리딘-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피라졸-1-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피라졸-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피라졸-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피라졸-5-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 1H-피라졸-5-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 아제티딘-3-일이다.

[0551] 일부 실시형태에서, R^{10}은 헤테로사이클릴알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-O(CH_2)_2NMe_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -O-테트라하이드로퓨란-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -O-테트라하이드로피란-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -O-(N-Me-2-옥소-피롤리딘-3-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-O-(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-O-CH_2$-피페리딘-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-O-CH_2$-옥세탄-3-일이다.

[0552] 일부 실시형태에서, R^{10}은 단환식 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-CH_2$-몰폴린-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-(CH_2)_2$-몰폴린-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-(CH_2)_2$-피롤리딘-1-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-(CH_2)_2$-피롤리딘-2-일이다.

[0553] 일부 실시형태에서, R^{10}은 이환식 3-10원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일이다. 일부 실시형태

에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 바이사이클로[1.1.1]펜탄-2-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 데카하이드로-2,7-나프티리딘-2-일, 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일이다.

[0554] 일부 실시형태에서 R^{10}은 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 사이클로프로필메틸이다.

[0555] 일부 실시형태에서, R^{10}은 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 벤질이다.

[0556] 일부 실시형태에서, R^{10}은 헤테로아릴알킬(예컨대, $-CH_2$-이미다졸, $-CH_2$-피라졸, $-CH_2$-피리딘일)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 피리딘일메틸(예컨대, 피리딘일-4-메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-CH_2$-1,2,4-트라이아졸-1-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-CH_2$-이미다졸-1-일이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-CH_2$-피라졸-1-일이다.

[0557] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-OR^{b10}$(예컨대, 하이드록시(-OH), 메톡시, 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$), 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$), 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 하이드록시이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 에톡시이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 아이소프로폭시이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 다이플루오로메톡시($-OCHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 트라이플루오로메톡시($-OCF_3$)이다.

[0558] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-N(R^{b10})_2$(예컨대, $-NH_2$, $-NHR^{b10}$, $-N(CH_3)R^{b10}$)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-NHR^{b10}$(예컨대, -NHMe, -NHEt, -NHPr, $-NHCH_2CF_3$, $-NH^{i}Pr$, -NH사이클로프로필, -NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $NHCH_2CF_3$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-N(CH_3)R^{b10}$(예컨대, $-NMe_2$, $-N(CH_3)Et$, $-N(CH_3)Pr$, $-N(CH_3)^{i}Pr$, $-N(CH_3)$사이클로프로필, $-N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0559] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-C(=O)R^{b10}$ 또는 $-C(=O)OR^{b10}$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-C(=O)R^{b10}$이되, R^{b10}은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -C(=O)알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-C(O)CH_3$, -C(O)사이클로프로필, -C(O)사이클로부틸, $-C(O)^{t}Bu$, $-C(O)^{i}Pr$, -C(O)Pr, $-C(O)^{i}Bu$, 또는 -C(=O)OMe이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 아세틸(-C(=O)Me)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-C(=O)OR^{b10}$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -COOH이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 COOMe이다.

[0560] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-NR^{b10}C(=O)R^{b10}$이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 --NHC(=O)R^{b10}(예컨대, -NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Pr, $-NHC(=O)^{i}Pr$, -NHC(=O)Bu, $-NHC(=O)^{t}Bu$, -NHC(=O)사이클로프로필, -NHC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -NHC(=O)Me이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-N(CH_3)C(=O)R^{b10}$(예컨대, $N(CH_3)C(=O)Me$, $N(CH_3)C(=O)Et$, $N(CH_3)C(=O)Pr$, $N(CH_3)C(=O)^{i}Pr$, $N(CH_3)C(=O)Bu$, $N(CH_3)C(=O)^{t}Bu$, $N(CH_3)C(=O)$사이클로프로필, $N(CH_3)C(=O)$사이클로부틸)이다.

[0561] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-NR^{b10}C(=O)OR^{b10}$이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 $-NHC(=O)OR^{b10}$(예컨대, NHC(=O)OMe,

NHC(=O)OEt, NHC(=O)OPr, NHC(=O)O^{i}Pr, NHC(=O)OBu, NHC(=O)O^{t}Bu, NHC(=O)O사이클로프로필, NHC(=O)O사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -N(CH_3)C(=O)OR^{b10}(예컨대, N(CH_3)C(=O)OMe, N(CH_3)C(=O)OEt, N(CH_3)C(=O)OPr, N(CH_3)C(=O)O^{i}Pr, N(CH_3)C(=O)OBu, N(CH_3)C(=O)O^{t}Bu, N(CH_3)C(=O)O사이클로프로필, N(CH_3)C(=O)O사이클로부틸)이다.

[0562] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -C(=O)N(R^{b10})$_2$(예컨대, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{b10}, -C(=O)N(CH_3)R^{b10})이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -C(=O)NH_2이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -C(=O)NHR^{b10}(예컨대, -C(=O)NHMe, -C(=O)NHEt, -C(=O)NHPr, -C(=O)NH^{i}Pr, -C(=O)NHBu, -C(=O)NH^{t}Bu, -C(=O)NH사이클로프로필, -C(=O)NH사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -C(=O)NHMe이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -C(=O)N(CH_3)R^{b10}(예컨대, -C(=O)NMe_2, -C(=O)N(CH_3)Et, -C(=O)N(CH_3)Pr, -C(=O)N(CH_3)^{i}Pr, -C(=O)N(CH_3)Bu, -C(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -C(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -C(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0563] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -OC(=O)N(R^{b10})$_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -OC(=O)NHR^{b10}(예컨대, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NHEt, -OC(=O)NHPr, -OC(=O)NH^{i}Pr, -OC(=O)NHBu, -OC(=O)NH^{t}Bu, -OC(=O)NH사이클로프로필, -OC(=O)NH사이클로부틸)이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -OC(=O)N(CH_3)R^{b10}(예컨대, -OC(=O)NMe_2, -OC(=O)N(CH_3)Et, -OC(=O)N(CH_3)Pr, -OC(=O)N(CH_3)^{i}Pr, -OC(=O)N(CH_3)Bu, -OC(=O)N(CH_3)^{t}Bu, -OC(=O)N(CH_3)사이클로프로필, -OC(=O)N(CH_3)사이클로부틸)이다.

[0564] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -OC(=O)R^{b10}. (예컨대, -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)Pr, -OC(=O)Pr, -OC(=O)Bu, -OC(=O)Bu, -OC(=O)사이클로프로필, -OC(=O)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -OC(=O)Me이다.

[0565] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)R^{b10}이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)알킬(예컨대, -S(=O)Me, -S(=O)Et, -S(=O)Pr, -S(=O)^{i}Pr)이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 -S(=O)Me이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)사이클로알킬(예컨대, -S(=O)사이클로프로필, -S(=O)사이클로부틸, -S(=O)사이클로펜틸, -S(=O)사이클로헥실)이다.

[0566] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)$_2$$R^{b10}$이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)$_2$알킬(예컨대, -S(=O)$_2$Me, -S(=O)$_2$Et, -S(=O)$_2$Pr, -S(=O)$_2$^{i}Pr)이다. 일부 실시형태에서 R^{10}은 -S(=O)$_2$Me이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)$_2$사이클로알킬(예컨대, -S(=O)$_2$사이클로프로필, -S(=O)$_2$사이클로부틸, -S(=O)$_2$사이클로펜틸, -S(=O)$_2$사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 S(=O)$_2$아릴(예컨대, S(=O)$_2$페닐)이다.

[0567] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -SR^{b10}이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S알킬(예컨대, -SMe, -SEt, -SPr, -S^{i}Pr)이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S사이클로알킬(예컨대, -S사이클로프로필, -S사이클로부틸, -S사이클로펜틸, -S사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S아릴(예컨대, S페닐)이다.

[0568] 일부 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)(=NR^{b10})R^{b10}이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)(=NH)R^{b10}(예컨대, -S(=O)(=NH)Me, -S(=O)(=NH)Et, -S(=O)(=NH)Pr, -S(=O)(=NH)^{i}Pr, -S(=O)(=NH)Bu, -S(=O)(=NH)^{t}Bu, -S(=O)(=NH)사이클로프로필, -S(=O)(=NH)사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 -S(=O)(=NCH_3)R^{b10}(예컨대, -S(=O)(=NCH_3)Me, -S(=O)(=NCH_3)Et, -S(=O)(=NCH_3)Pr, -S(=O)(=NCH_3)^{i}Pr, -S(=O)(=NCH_3)Bu, -S(=O)(=NCH_3)^{t}Bu, -S(=O)(=NCH_3)사이클로프로필, -S(=O)(=NCH_3)사이클로부틸)이다.

[0569] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-NR^{b10}S(=O)_2R^{b10}$이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 $-NHS(=O)_2$알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2Me$, $-NHS(=O)_2Et$, $-NHS(=O)_2Pr$, $-NHS(=O)_2{}^{i}Pr$)이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 $-NHS(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-NHS(=O)_2$사이클로프로필, $-NHS(=O)_2$사이클로부틸, $-NHS(=O)_2$사이클로펜틸, $-NHS(=O)_2$사이클로헥실)이다. 소정의 실시형태에서, R^{10}은 $-N(CH_3)S(=O)_2$알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2Me$, $-N(CH_3)S(=O)_2Et$, $-N(CH_3)S(=O)_2Pr$, $-N(CH_3)S(=O)_2{}^{i}Pr$). 소정의 실시형태에서, R^{10}은 $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로알킬(예컨대, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로프로필, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로부틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로펜틸, $-N(CH_3)S(=O)_2$사이클로헥실)이다.

[0570] 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-S(=O)_2N(R^{b10})_2$(예컨대, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{b10}$, $-S(=O)_2N(CH_3)R^{b10}$)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-S(=O)_2NH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-S(=O)_2NHR^{b10}$(예컨대, $-S(=O)_2NHMe$, $-S(=O)_2NHEt$, $-S(=O)_2NHPr$, $-S(=O)_2NH{}^{i}Pr$, $-S(=O)_2NH$사이클로프로필, $-S(=O)_2NH$사이클로부틸)이다. 일부 실시형태에서, R^{10}은 $-S(=O)_2N(CH_3)R^{b10}$(예컨대, $-S(=O)_2NMe_2$, $-S(=O)_2N(CH_3)Et$, $-S(=O)_2N(CH_3)Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3){}^{i}Pr$, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로프로필, $-S(=O)_2N(CH_3)$사이클로부틸)이다.

[0571] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, C_3-C_9 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 5-6원 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되되, 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬은 임의의 이용 가능한 위치에서 선택적으로 치환되고(예컨대, 0, 1, 2 또는 3개의 R^9로 치환되되, 각각의 R^9는 독립적으로 =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,$-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ 및 $-S(=O)_2N(R^b)_2$로부터 선택되고, 각각의 R^b는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 C_3-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)로부터 선택된다.

[0572] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 비치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 1개의 R^9로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 2개의 R^9로 치환되고. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 3개의 R^9로 치환된다.

[0573] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, $-CHF_2$, $-CF_3$)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H 및 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-{}^{i}Pr$, $-{}^{n}Bu$, $-{}^{t}Bu$, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)로부터 선택된다.

[0574] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 H이다.

[0575] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr,

-^{i}Pr, -^{n}Bu, -^{t}Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 -Me이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 -Et이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 -Pr 또는 -^{i}Pr이다.

[0576] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 -C_1-C_6 헤테로알킬이다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 메톡시메틸(-CH_2OCH_3)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 하이드록시메틸(-CH_2OH)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 아미노메틸(예컨대, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$이다.

[0577] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 -C_1-C_6 할로알킬이다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 트라이플루오로메틸(-CF_3)이다. 다른 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 다이플루오로메틸(-CHF_2)이다.

[0578] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 -C_3-C_9 카보사이클릴(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 사이클로헥실이다.

[0579] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일)이다. 일부 실시형태에서,각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 아이소옥세탄일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 테트라하이드로피란일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 테트라하이드로퓨란일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 몰폴린일이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 아제판일이다.

[0580] 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 5-10원 헤테로아릴(예컨대, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-6원 단환식 헤테로아릴 또는 8-10원 이환식 헤테로아릴)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 5-6원 단환식 헤테로아릴(예컨대, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 단환식 헤테로아릴, 1 내지 3개의 N 헤테로원자를 함유하는 6-원 단환식 헤테로아릴)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 5-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴, 피롤릴, 티오페닐, 퓨릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 티오페닐(예컨대, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2},

R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 피라졸릴(예컨대, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 티아졸릴(예컨대, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 6-원 단환식 헤테로아릴(예컨대, 피리딜, 피리미딘일, 트라이아진일, 피라진일, 피리다진일)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 피리딘일(예컨대, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일)이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 피리미딘일(예컨대, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일)이다.

[0581] 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 6-10원 단환식 또는 이환식 아릴이다. 일부 실시형태에서, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 페닐이다. 일부 실시형태에서, 페닐은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 0, 1, 2 또는 3개의 R^{9}로 치환된다.

[0582] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸)이다.

[0583] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 아릴알킬이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 벤질이다.

[0584] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a6}, R^{a7} 및 R^{a8}은 독립적으로 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸)이다.

[0585] 본 명세서에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R^{9}는 독립적으로 =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬, $-C_1$-C_6 할로알킬, $-C_3$-C_9 사이클로알킬, 3-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $-OR^{b}$, $-N(R^{b})_2$, $-C(=O)R^{b}$, $-C(=O)OR^{b}$, $-NR^{b}C(=O)R^{b}$, $-NR^{b}C(=O)OR^{b}$, $-C(=O)N(R^{b})_2$, $-OC(=O)N(R^{b})_2$,$-S(=O)R^{b}$, $-S(=O)_2R^{b}$, $-SR^{b}$, $-S(=O)(=NR^{b})R^{b}$, $-NR^{b}S(=O)_2R^{b}$ 및 $-S(=O)_2N(R^{b})_2$로부터 선택되되, 각각의 R^{b}는 독립적으로 H, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}$Pr, $-^{n}$Bu, $-^{t}$Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu) 및 C_3-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)로부터 선택된다.

[0586] 일부 실시형태에서, 각각의 R^{9}는 독립적으로 =O, 할로, -CN, $-C_1$-C_6 알킬(예컨대, -Me, -Et, -Pr, $-^{i}$Pr, $-^{n}$Bu, $-^{t}$Bu, -*sec*-Bu, -*아이소*-Bu), $-C_1$-C_6 할로알킬(예컨대, -CF3, -CHF2), $-C_3$-C_9 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실), 3-10원 헤테로사이클릴(예컨대, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로퓨란일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 아제판일), C_6-C_{10} 아릴(예컨대, 페닐), 5-10원 헤테로아릴(예컨대, 피라졸릴, 피롤릴, 티오페닐, 퓨릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴), 사이클로알킬알킬(예컨대, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸), 헤테로사이클릴알킬(예컨대, 옥세탄일메틸, 아지리딘일메틸, 테트라하이드로퓨란일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일메틸, 피페리딘일메틸, 피페라진일메틸, 몰폴린일메틸, 아제판일메틸), 아릴알킬(예컨대, 벤질), 헤테로아릴알킬(예컨대, 피리딘일메틸, 티아졸릴메틸, 트라이아졸릴메틸, 피라졸릴메틸),

$-OR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^bC(=O)R^b$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-C(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$,$-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-SR^b$, $-S(=O)(=NR^b)R^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$ 및 $-S(=O)_2N(R^b)_2$로부터 선택되되, 각각의 R^b는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 추가의 실시형태에서, 각각의 R^b는 H 또는 -Me이다.

[0587] 일 실시형태에서, 본 발명은 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0588] 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 PRMT5의 저해제(예컨대, MTA 비경쟁적 PRMT5 저해제)로서 유용하다.

[0589] 표 1은 각각 보조인자로서의 SAM, 보조인자 무함유, 및 보조인자로서의 MTA의 존재에서의 예시적인 화합물에 대한 PRMT5에 대한 IC_{50}값(μM)을 나타낸다(칼럼 4 내지 6). 표 1에서, "a", "aa" 및 "aaa"는 각각 SAM, 보조인자 무함유 및 MTA에 의한 검정에서 50nM 미만의 IC_{50}을 나타내고; "b", "bb" 및 "bbb"는 각각 SAM, 보조인자 무함유 및 MTA에 의한 검정에서 500nM 미만의 IC_{50}을 나타내고; "c", "cc" 및 "ccc"는 각각 SAM, 보조인자 무함유 및 MTA에 의한 검정에서 500nM 이상의 IC_{50}을 나타낸다. Ki 값은 실시예 부문에 기재된 바와 같은 IC_{50} 값으로부터 계산될 수 있다. 실시예 부문에 상세히 기재된 바와 같이, SAM의 존재하에 수행되는 검정의 경우, $IC_{50}=Ki\times 1.5$(Ki=IC_{50}/1.5). MTA의 존재하에 수행되는 검정의 경우, $IC_{50}=Ki\times 13.5$(Ki=IC_{50}/13.5).

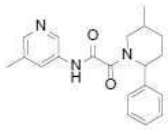
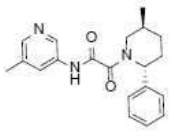
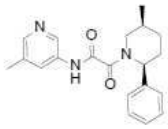
[0590] 표 1은 또한 SDMA 세포내 웨스턴 검정(in-cell western assay)에서 예시적인 화합물에 대한 MTAP-동질유전자 세포주 쌍의 IC_{50}값을 나타낸다(칼럼 7 내지 8). HAP1 MTAP-온전한은 내인성 수준의 MTAP가 발현되는 세포주이고, HAP1 MTAP-결손된은 MTAP-널 세포주이다. 표 1에서, "a^*" 및 "aa^*"는, 각각 HAP1 MTAP-온전한 및 HAP1 MTAP-결손된 검정에서, IC_{50}이 100nM 미만인 것을 나타내고, "b^*" 및 "bb^*"는 IC_{50}이 100nM 이상 1μM 미만인 것을 나타내고, "c^*" 및 "cc^*"는 IC_{50}이 1μM 이상인 것을 나타낸다. 칼럼 9에서, "A"는 HAP1 MTAP-온전한 세포주 및 HAP1 MTAP-결손된 세포주에서 IC_{50} 간의 IC_{50} 비율이 10배 이상인 것을 나타내고; "B"는 HAP1 MTAP-온전한 세포주 및 HAP1 MTAP-결손된 세포주에서 IC_{50} 간의 IC_{50} 비율이 3배 이상인 것을 나타내고; "C"는 HAP1 MTAP-온전한 세포주 및 HAP1 MTAP-결손된 세포주에서 IC_{50} 간의 IC_{50} 비율이 3배 미만인 것을 나타낸다. 3배 이상의 SDMA 세포내 웨스턴 검정에서 비율을 갖는 화합물이 MTAP-선택성인 것으로 간주된다.

[0591] 표 1은 추가로 MTAP-결손된 세포주에 대한 생존력 검정에서의 IC_{50} 값을 나타내는데(칼럼 10), 이는 세포 생존에 대한 화합물의 처리 효과를 나타낸다. 칼럼 10에서, A^*의 값은 IC_{50}이 1μM 미만인 것을 나타내고, B^*의 값은 IC_{50}이 1μM 이상 10μM 미만인 것을 나타내고, C^*의 값은 IC_{50}이 10μM 이상인 것을 나타낸다.

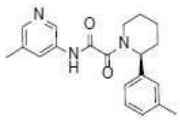
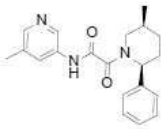
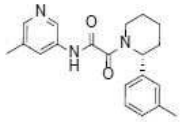
[0592] 달리 나타내지 않는 한, 모든 카이럴 원자의 절대 입체화학은 묘사된 바와 같다. (*or*) 또는 (*rel*)로 표기된 화합물은 절대 입체화학이 임의로 배정된(예컨대, 실시예 부문에 기재된 바와 같이 카이럴 SFC 용리를 기반으로 함) 단일 거울상이성질체이다. (*and*) 또는 (*rac*)로 표기된 화합물은 상대 입체화학이 표시된 것과 같은 거울상이성질체의 혼합물이다. (*abs*)로 표기된 화합물은 절대 입체화학이 나타낸 것과 같은 단일 거울상이성질체이다.

표 1

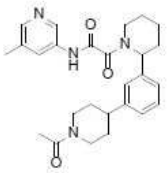
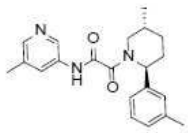
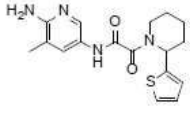
본 발명의 예시적인 화합물 및 생물학적 데이터

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1		b	bb	bbb	c*	cc*	C	
	2	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	3	or/rel	c	cc	ccc				

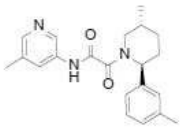
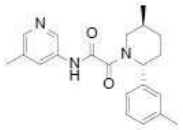
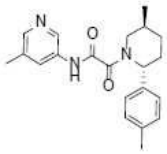
[0593]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	4	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	
	5	or/rel	c	cc	ccc				
	6	and/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	

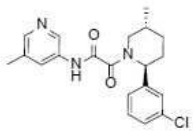
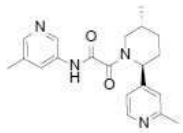
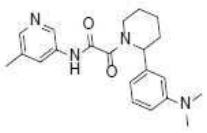
[0594]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	7		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	8	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	9		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0595]

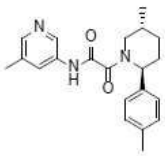
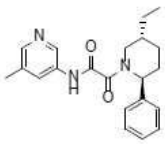
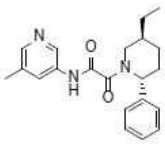
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	10	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	11	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	12	or/rel	c	cc	ccc				

[0596]

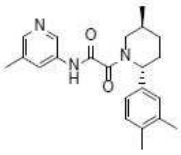
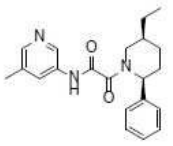
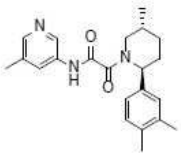
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	13	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	14	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	15		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0597]

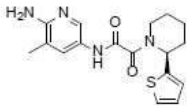
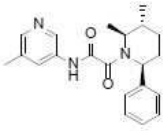
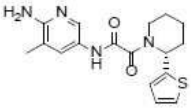
[0598]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	16	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	17	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	18	or/rel	c	cc	ccc				

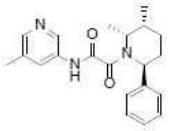
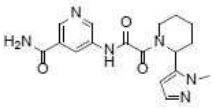
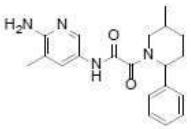
[0599]

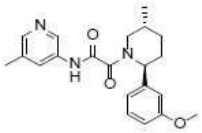
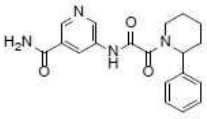
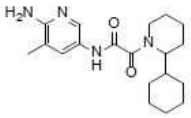
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	19	or/rel	c	cc	ccc				
	20	or/rel	c	cc	ccc				
	21	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

[0600]

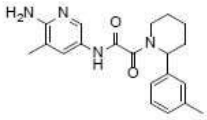
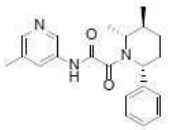
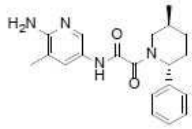
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	22	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	23	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	24	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*

[0601]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	25	and/rel	c	cc	bbb				
	26		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	27		b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

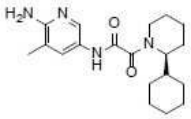
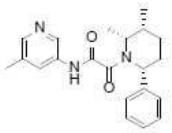
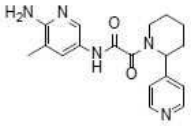
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	28	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	29		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	30		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

[0602]

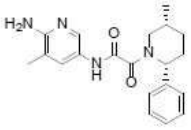
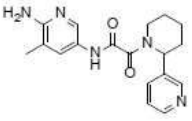
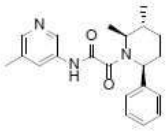
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	31		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	32	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	33	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*

[0603]

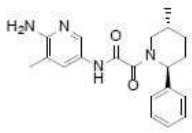
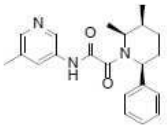
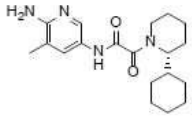
[0604]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	34	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	35	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	36		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

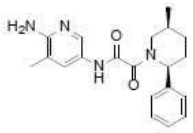
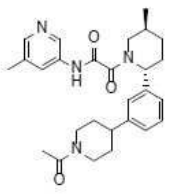
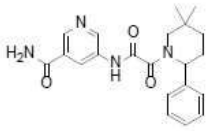
[0605]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	37	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	38		b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	39	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

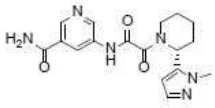
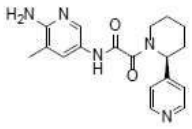
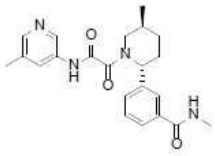
[0606]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	40	or/rel	c	cc	ccc				C*
	41	or/rel	c	cc	ccc				C*
	42	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

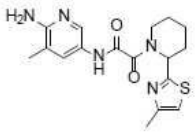
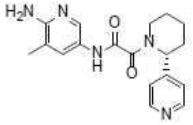
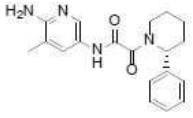
[0607]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	43	Or/rel	c	cc	ccc				
	44	and/rel	c	cc	bbb				C*
	45		c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

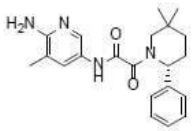
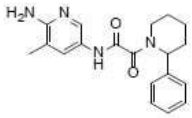
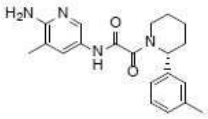
[0608]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	46	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	47	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	48	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

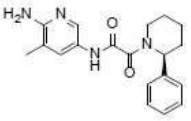
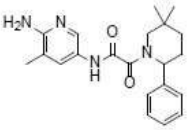
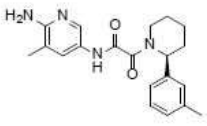
[0609]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	49		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	50	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	B	C*
	51	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	B	C*

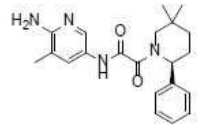
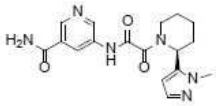
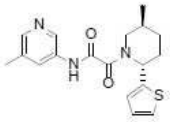
[0610]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	52	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	53		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	54	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

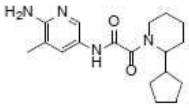
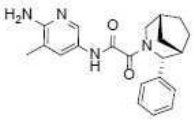
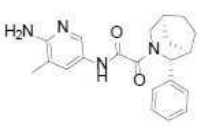
[0611]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	55	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	56		b	bb	bbb	b*	aa*	B	B*
	57	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

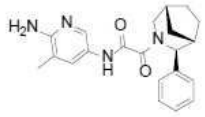
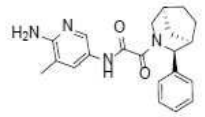
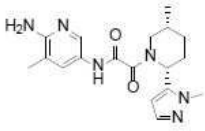
[0612]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	58	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	59	or/rel	c	cc	bbb				C*
	60	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

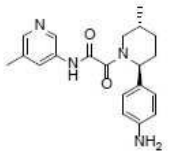
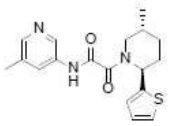
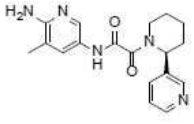
[0613]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	61		c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	62	or/rel	c	cc	bbb				C*
	63	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

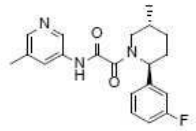
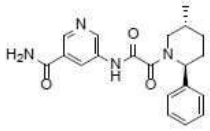
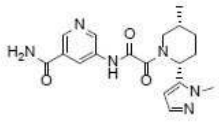
[0614]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	64	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*
	65	or/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	66	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

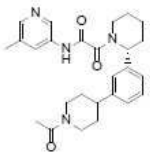
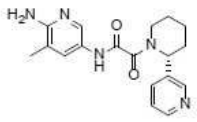
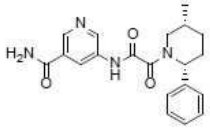
[0615]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	67	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	68	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	69	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

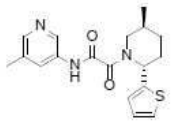
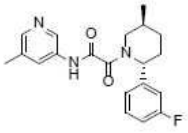
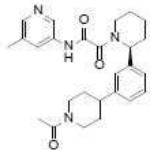
[0616]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	70	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	71	or/rel	c	cc	ccc		cc*	C	C*
	72	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

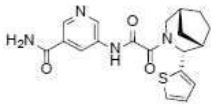
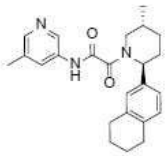
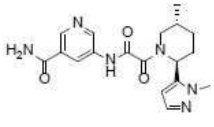
[0617]

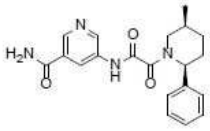
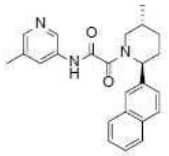
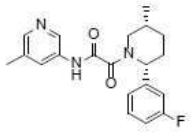
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	73	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	74	or/rel	c	cc	bbb				
	75	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	

[0618]

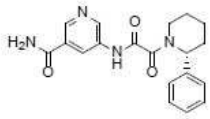
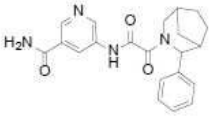
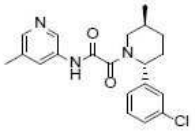
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	76	or/rel	c	cc	ccc	c*			C*
	77	or/rel		cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	78	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0619]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	79	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	80	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	81	and/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

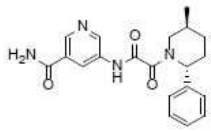
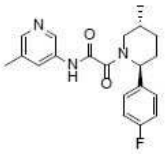
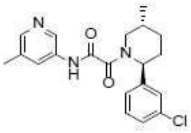
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	82	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	83	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	84	or/rel	c	cc	ccc				

[0620]

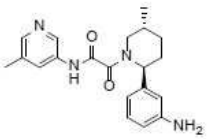
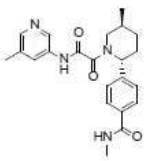
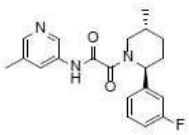
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	85	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	86		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	87	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

[0621]

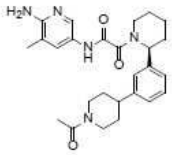
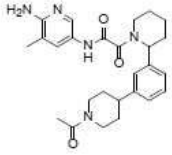
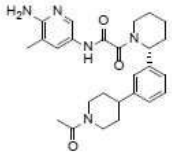
[0622]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	88	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	89	and/rel	c	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	90	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

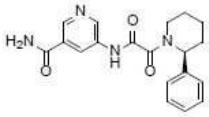
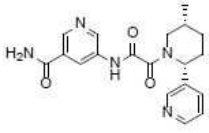
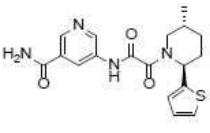
[0623]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	91	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	92	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	93	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

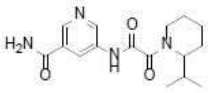
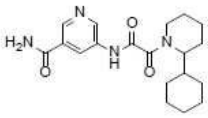
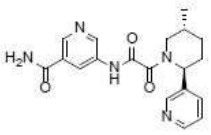
[0624]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	94	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	95		b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	96	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

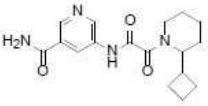
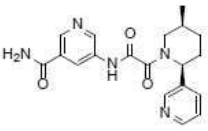
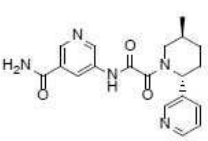
[0625]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	97	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	98	or/rel	c	cc	ccc				
	99	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

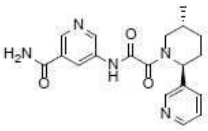
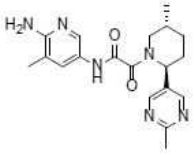
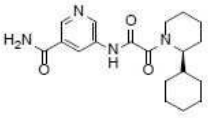
[0626]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	100		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	101		b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*
	102	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

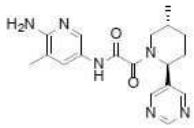
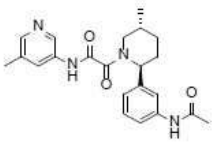
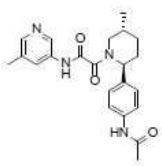
[0627]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	103		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	104	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	105	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

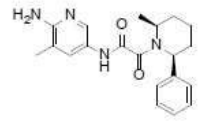
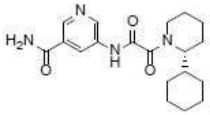
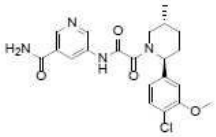
[0628]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	106	or/rel	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	107	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	108	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

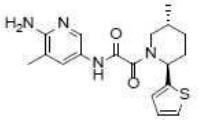
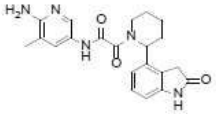
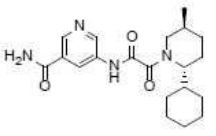
[0629]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	109	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	110	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	111	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

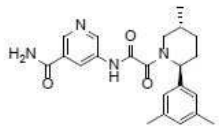
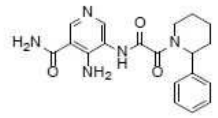
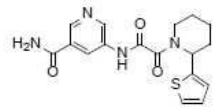
[0630]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	112	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	113	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	114	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*

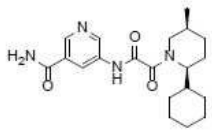
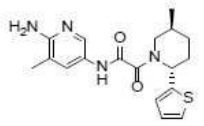
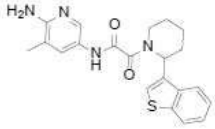
[0631]

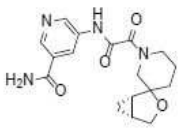
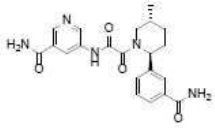
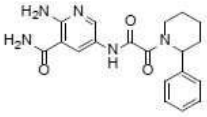
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	115	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	116		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	117	or/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

[0632]

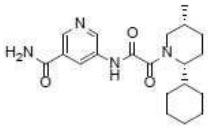
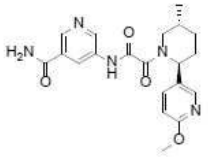
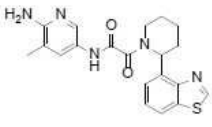
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	118	and/rel	b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	119		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	120		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0633]

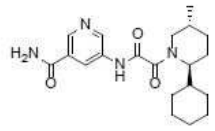
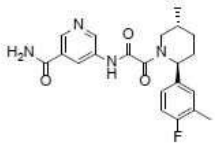
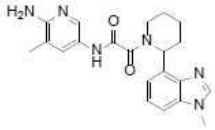
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	121	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	122	or/rel	c	cc	ccc				
	123		b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	124	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	125	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	126		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

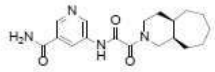
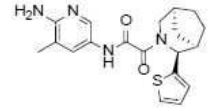
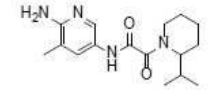
[0634]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	127	or/rel	c	cc	ccc				
	128	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	129		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

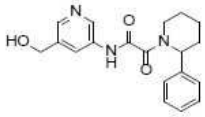
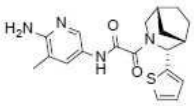
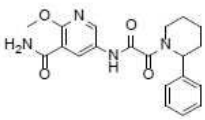
[0635]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	130	or/rel	c	cc	ccc				
	131	and/rel	c	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	132		c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

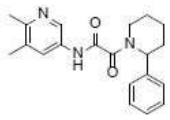
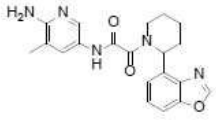
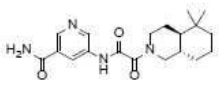
[0636]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	133	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	134	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	135		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

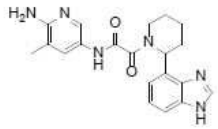
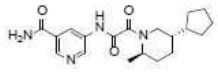
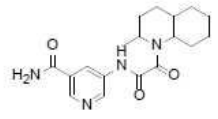
[0637]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	136		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	137	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	C*
	138		b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*

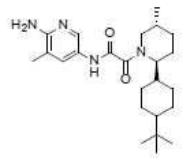
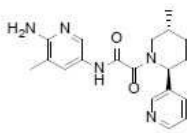
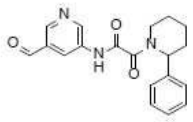
[0638]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	139		b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	140		c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	141	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

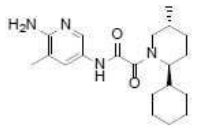
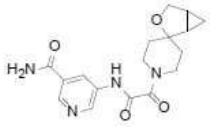
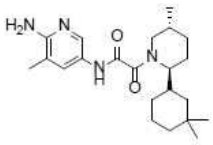
[0639]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	142		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	143	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	144		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

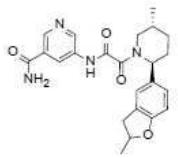
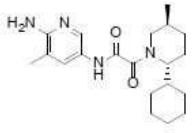
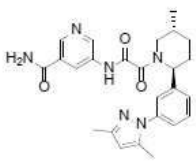
[0640]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	145	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	C	C*
	146	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	147		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0641]

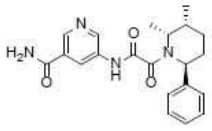
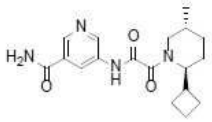
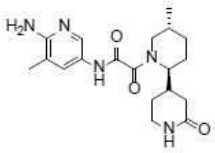
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	148	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	149		b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	150	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	C	B*

[0642]

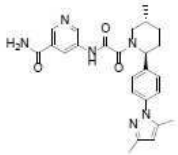
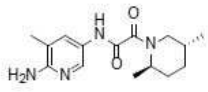
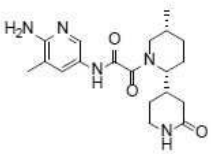
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	151	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	152	or/rel	c	cc	ccc				
	153	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

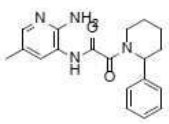
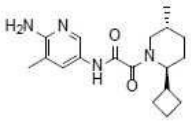
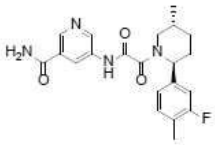
[0643]

[0644]

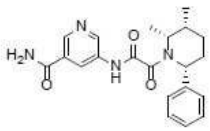
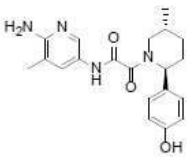
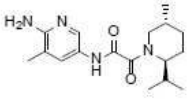
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	154	And/rac	b	bb	aaa	c*	cc*	B	C*
	155	And/rac	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	156	and/rel	b	cc	bbb				C*

[0645]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	157	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	158	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	159	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

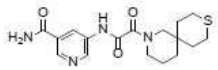
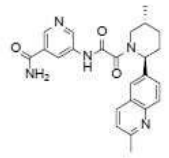
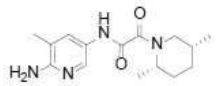
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	160		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	161	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	162	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0646]

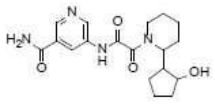
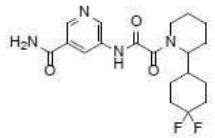
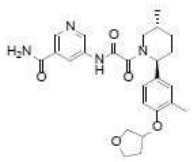
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	163	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	164	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	165	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

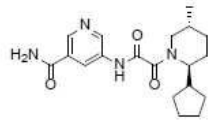
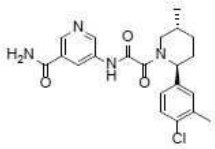
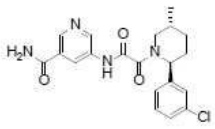
[0647]

[0648]

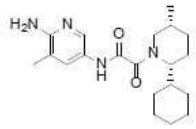
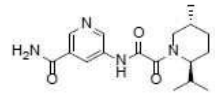
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	166		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	167	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	168	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

[0649]

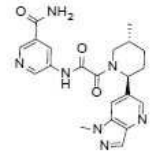
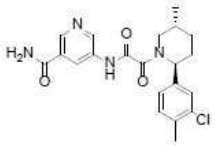
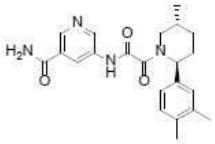
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	169		b	cc	bbb				C*
	170		b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	171	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	172	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	173	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	174	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

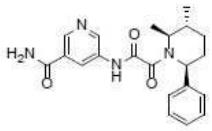
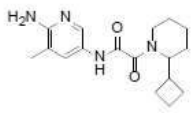
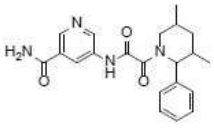
[0650]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	175	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	176	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	177	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

[0651]

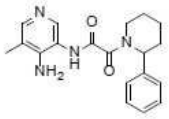
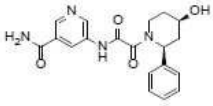
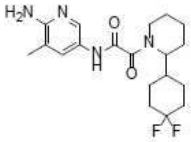
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	178	and/rel	c	cc	bbb				C*
	179	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	180	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0652]

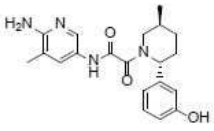
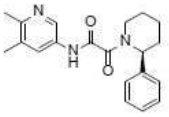
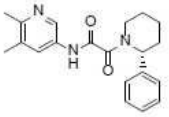
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	181	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	182		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	183		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

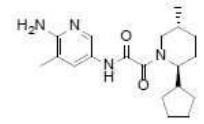
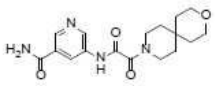
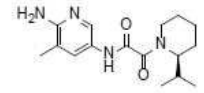
[0653]

[0654]

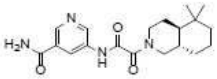
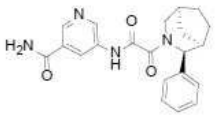
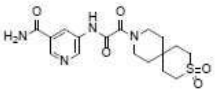
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	184		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	185	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	186		b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

[0655]

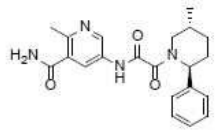
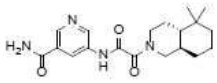
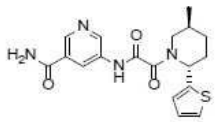
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	187	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	188	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	189	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	190	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	B	B*
	191		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	192	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

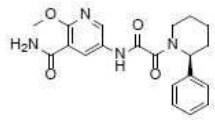
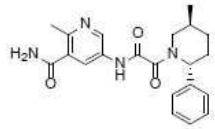
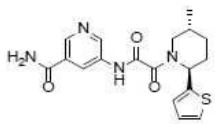
[0656]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	193	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	194	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	195		c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0657]

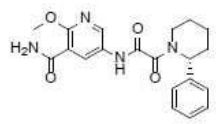
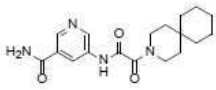
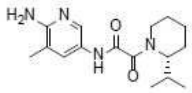
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	196	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	197	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	198	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0658]

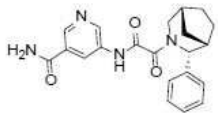
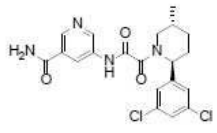
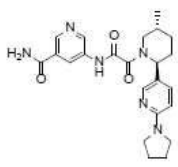
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	199	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	200	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	201	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0659]

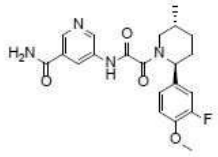
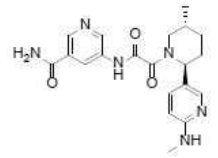
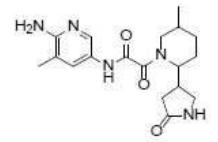
[0660]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	202	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	203		b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	204	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

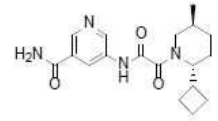
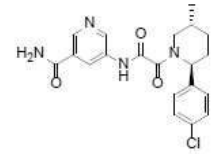
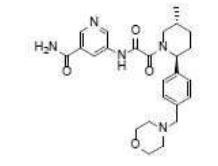
[0661]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	205	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	206	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	207	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

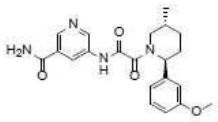
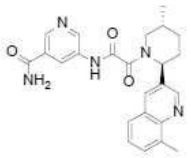
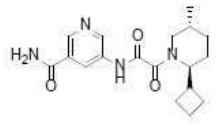
[0662]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	208	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	209	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	210		c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

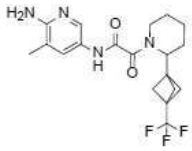
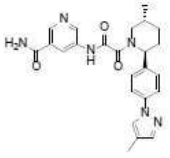
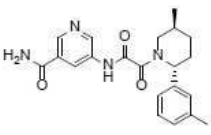
[0663]

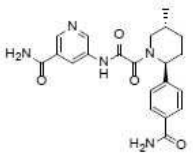
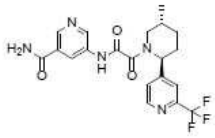
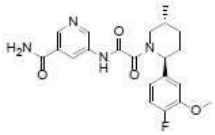
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	211	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	212	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	213	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0664]

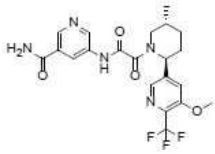
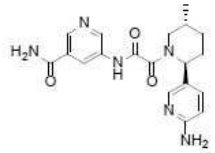
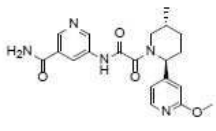
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	214	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	215	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	216	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0665]

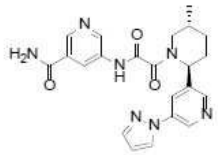
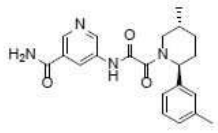
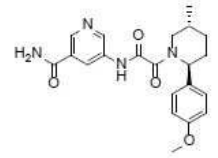
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	217		b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	218	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	219	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	220	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	221	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	222	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

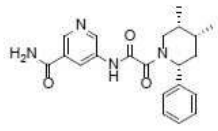
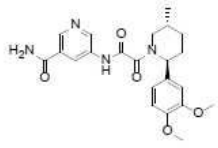
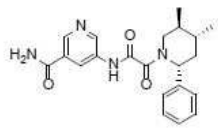
[0666]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	223	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	224	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	225	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

[0667]

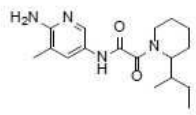
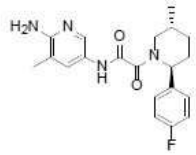
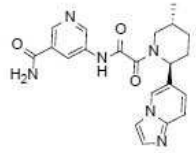
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	226	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	227	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	228	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

[0668]

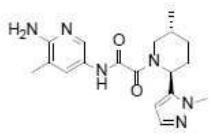
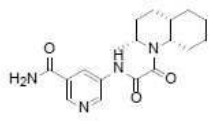
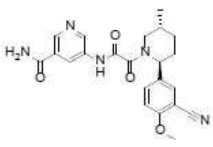
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	229	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	230	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	231	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0669]

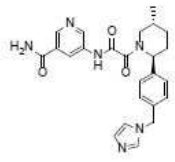
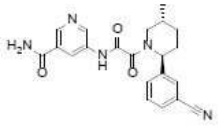
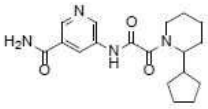
[0670]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	232		c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	233	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	234	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

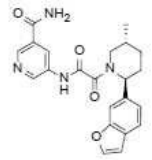
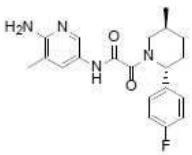
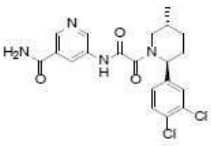
[0671]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	235	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	236	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	237	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

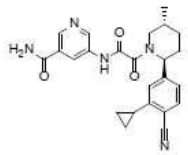
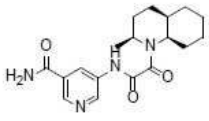
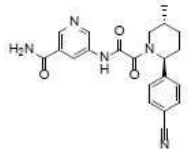
[0672]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	238	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	239	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	240		b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

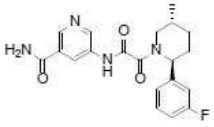
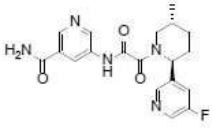
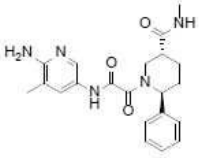
[0673]

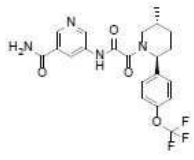
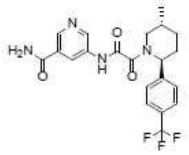
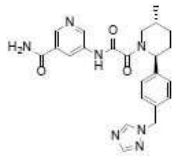
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	241	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	242	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	243	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0674]

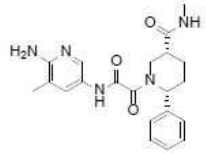
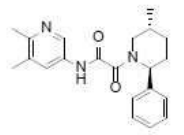
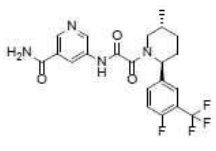
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	244	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	245	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	246	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0675]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	247	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	248	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	249	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

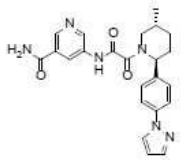
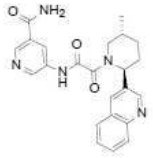
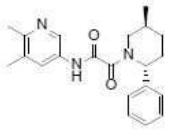
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	250	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	251	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	252	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0676]

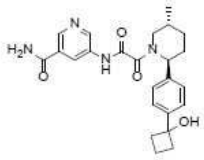
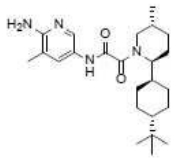
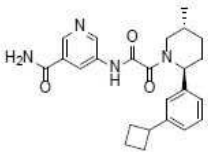
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	253	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	254	or/rel	a	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	255	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0677]

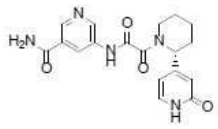
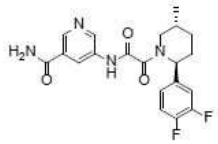
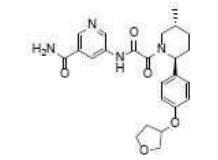
[0678]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	256	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	257	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	258	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

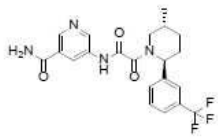
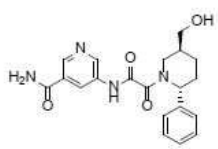
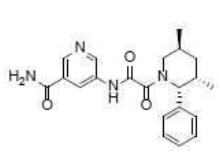
[0679]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	259	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	260	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	C	B*
	261	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

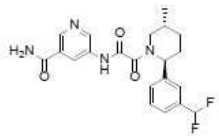
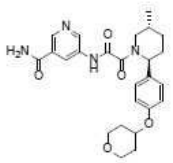
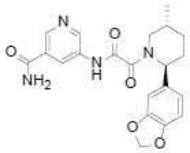
[0680]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	262	and/rel	c	cc	bbb				C*
	263	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	264	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

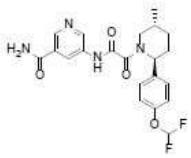
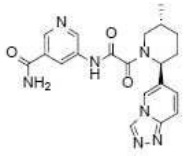
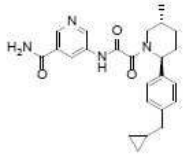
[0681]

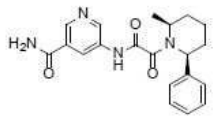
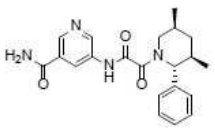
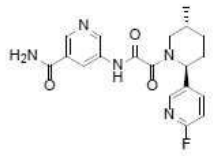
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	265	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	266	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	267	or/rel	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0682]

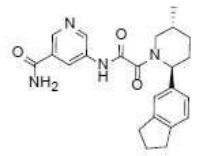
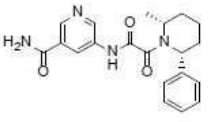
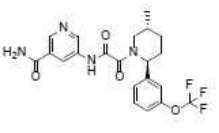
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	268	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	269	and/rel	b	cc	bbb				C*
	270	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0683]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	271	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	272	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	273	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

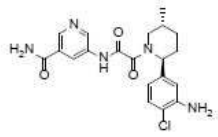
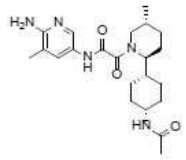
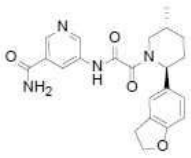
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	274	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	275	or/rel	c	cc	ccc				
	276	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0684]

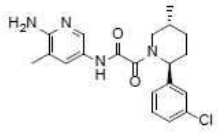
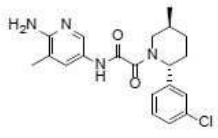
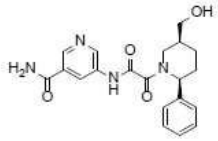
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	277	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	278	or/rel	c	cc	bbb				C*
	279	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0685]

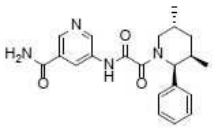
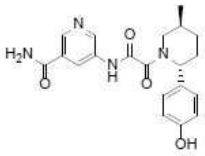
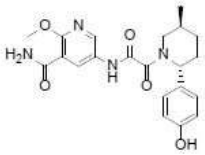
[0686]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	280	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	281	or/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	282	and/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

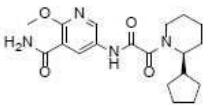
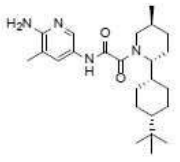
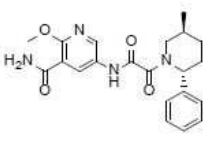
[0687]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	283	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	284	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	285	and/rel	c	cc	bbb				

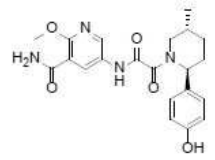
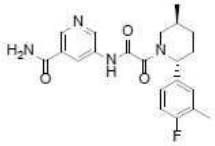
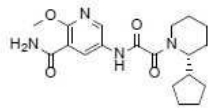
[0688]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	286	or/rel	c	cc	ccc				
	287	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	288	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

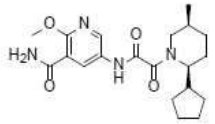
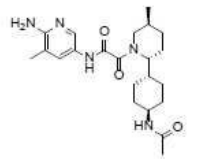
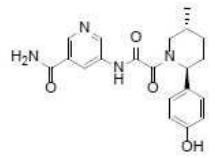
[0689]

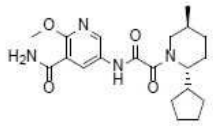
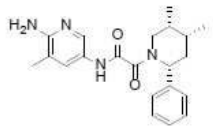
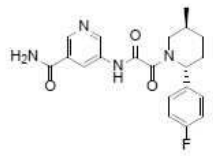
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	289	or/rel	c	cc	ccc				C*
	290	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	291	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0690]

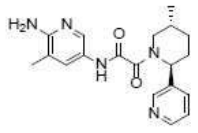
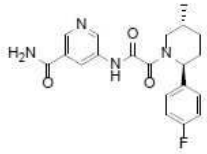
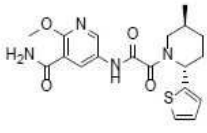
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	292	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	293	or/rel	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	294	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0691]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	295	or/rel	c	cc	ccc				C*
	296	or/rel	c	cc	bbb				C*
	297	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

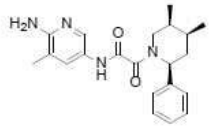
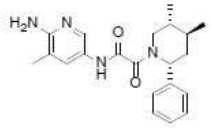
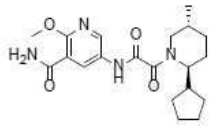
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	298	or/rel	c	cc	ccc				C*
	299	or/rel	c	cc	ccc				
	300		b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0692]

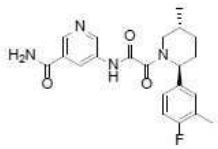
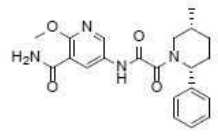
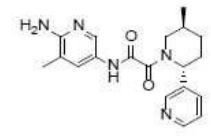
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	301	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	302		c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	303	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

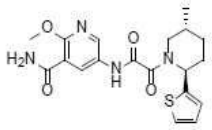
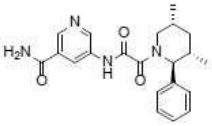
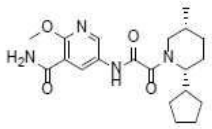
[0693]

[0694]

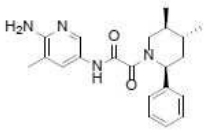
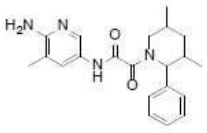
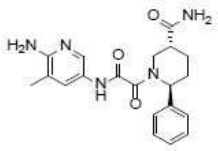
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	304	or/rel	b	bb	bbb				C*
	305	or/rel	c	cc	ccc				
	306	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0695]

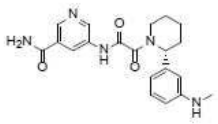
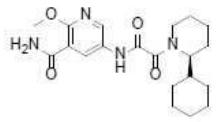
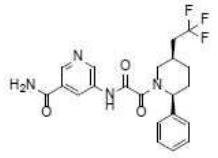
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	307	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	308	or/rel	b	cc	aaa	c*	bb*	A	C*
	309	or/rel	c	cc	ccc				

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	310	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	311	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	312	or/rel	b	cc	bbb				C*

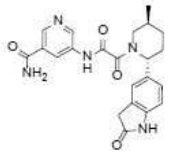
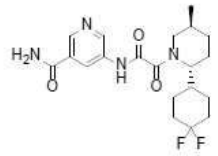
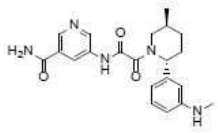
[0696]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	313	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	314		c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	315	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

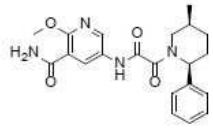
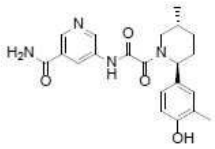
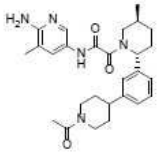
[0697]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	316	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	
	317	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	318	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

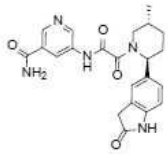
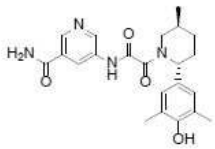
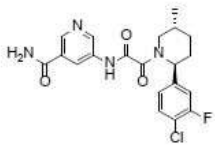
[0698]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	319	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	B*
	320	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	321	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	

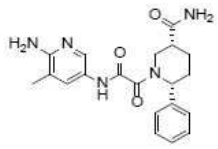
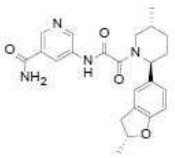
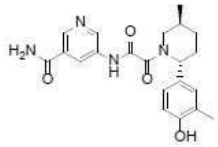
[0699]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	322	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	
	323	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	324	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

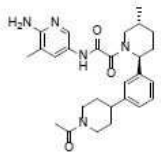
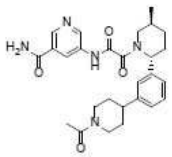
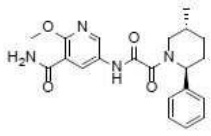
[0700]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	325	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	326	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	327	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

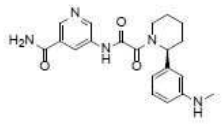
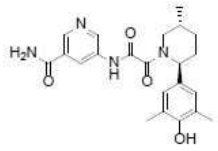
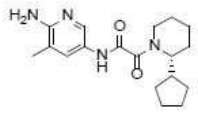
[0701]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	328	and/rel	c	cc	bbb				C*
	329	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	330	or/rel	c	cc	ccc				

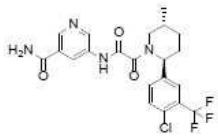
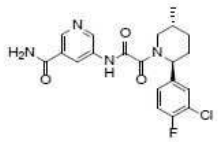
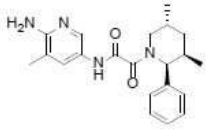
[0702]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	331	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	332	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	333	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

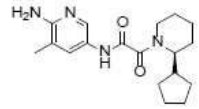
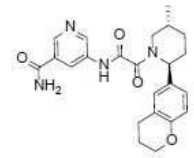
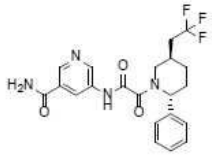
[0703]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	334	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	335	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	336	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	

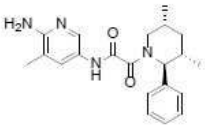
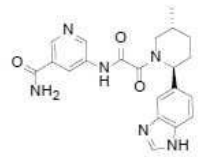
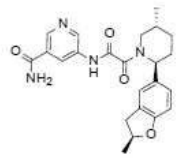
[0704]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	337	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	338	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	339	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*

[0705]

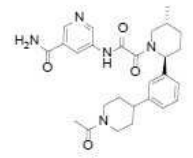
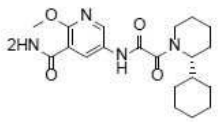
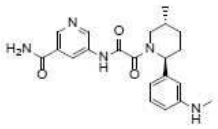
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	340	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	341	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	342	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

[0706]

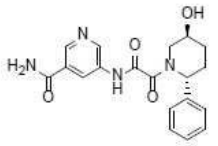
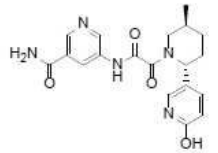
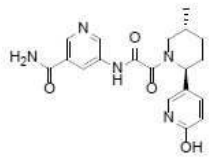
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	343	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	344	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	345	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

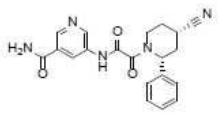
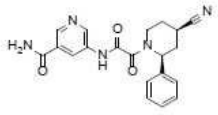
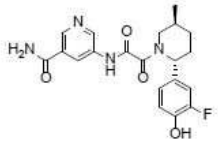
[0707]

[0708]

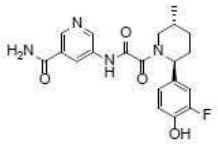
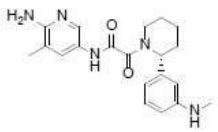
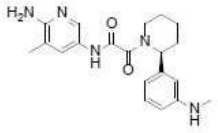
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	346	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	347	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	348	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0709]

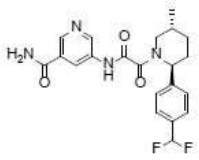
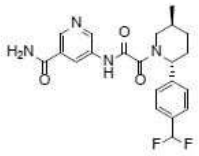
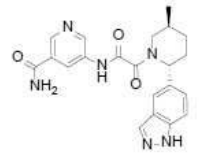
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	349	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	350	or/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	351	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	352	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	353	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	354	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

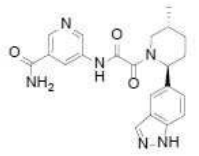
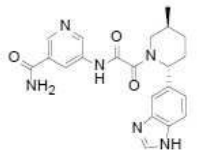
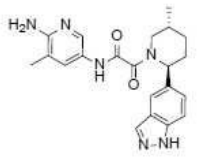
[0710]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	355	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	356	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	357	or/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

[0711]

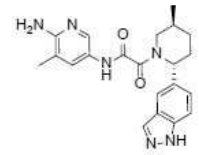
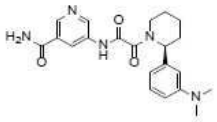
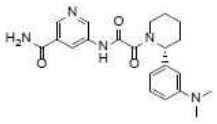
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	358	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	359	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	360	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0712]

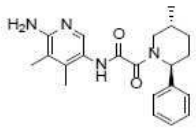
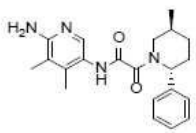
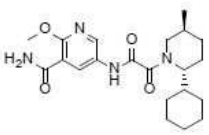
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	361	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	362	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	363	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

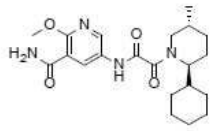
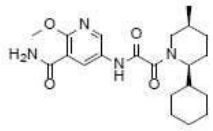
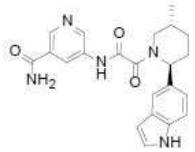
[0713]

[0714]

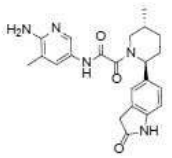
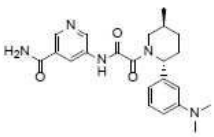
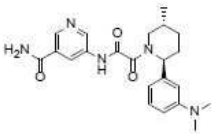
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	364	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	365	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	366	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0715]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	367	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	368	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	369	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

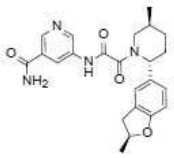
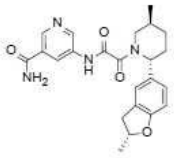
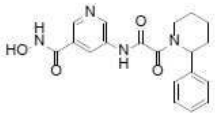
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	370	or/rel	c	cc	ccc				
	371	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	372	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0716]

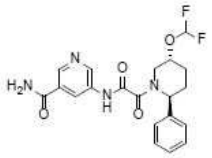
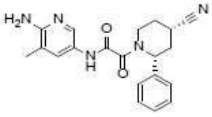
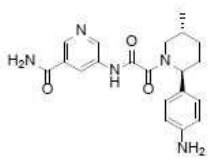
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	373	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	374	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	375	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0717]

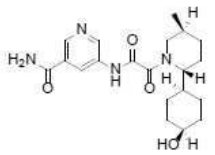
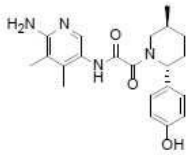
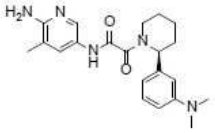
[0718]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	376	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	377	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	378		c	cc	bbb				

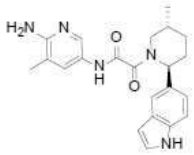
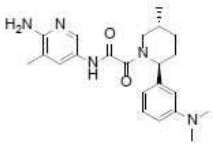
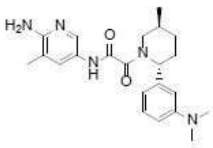
[0719]

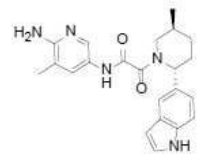
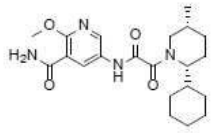
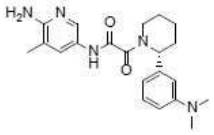
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	379	and/rel	b	cc	bbb				C*
	380	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	381	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

[0720]

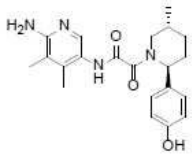
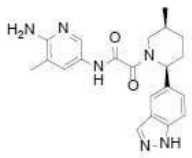
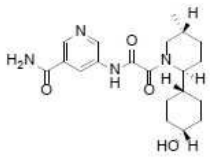
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	382	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	383	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	384	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

[0721]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	385	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	386	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	387	or/rel	c	cc	ccc				

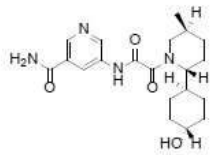
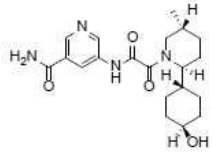
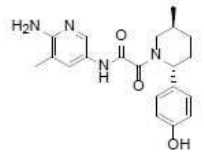
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	388	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	389	or/rel	c	cc	bbb				C*
	390	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

[0722]

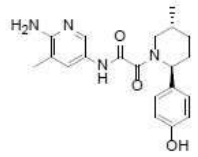
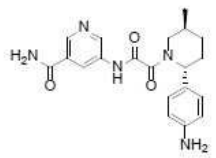
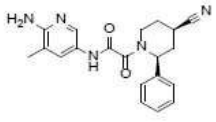
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	391	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	392	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	393	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

[0723]

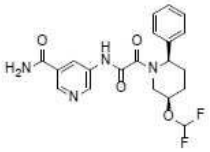
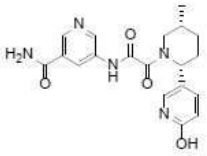
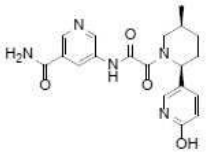
[0724]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	394	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	395	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	396	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

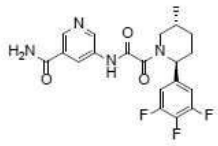
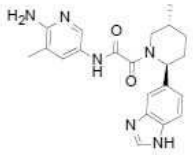
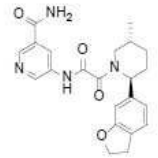
[0725]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	397	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	398	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	399	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

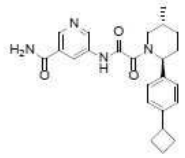
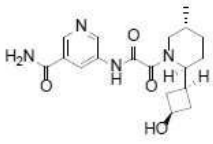
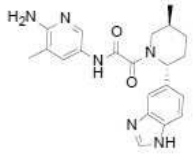
[0726]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	400	and/rel	c	cc	bbb				
	401	or/rel	b	bb	aaa				C*
	402	or/rel	c	cc	ccc				

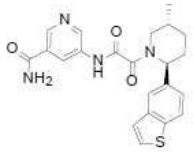
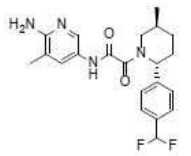
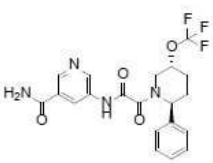
[0727]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	403	and/rel	b	cc	bbb				C*
	404	or/rel	c	cc	ccc				
	405	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

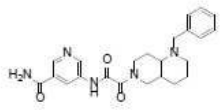
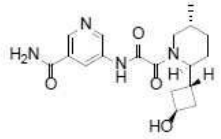
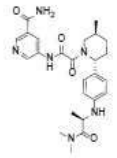
[0728]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	406	and/rel	b	bb	bbb				B*
	407	and/rel	b	cc	bbb				C*
	408	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

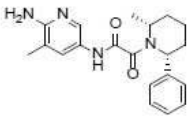
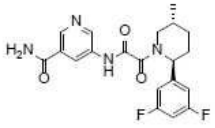
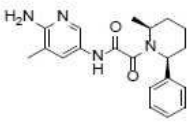
[0729]

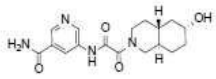
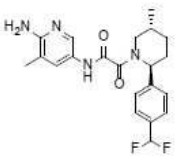
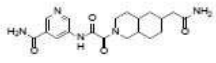
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	409	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	410	or/rel	c	cc	ccc				C*
	411	and/rel	c	cc	bbb				

[0730]

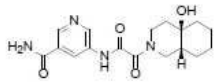
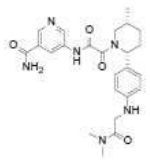
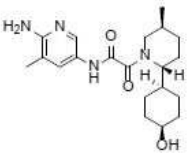
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	412		b	cc	bbb				C*
	413	and/rel	c	cc	bbb				C*
	414	and/rel	b	bb	bbb				C*

[0731]

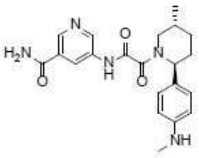
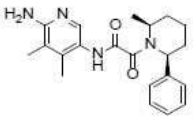
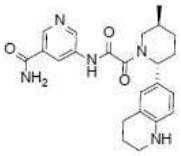
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	415	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	416	and/rel	b	bb	bbb				B*
	417	or/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	B	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	418	and/rel	c	cc	bbb				C*
	419	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	420		c	cc	bbb				C*

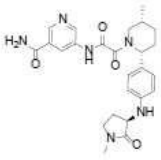
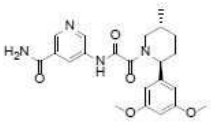
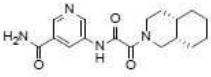
[0732]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	421	and/rel	c	cc	bbb				C*
	422	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	423	or/rel	c	cc	ccc				C*

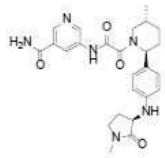
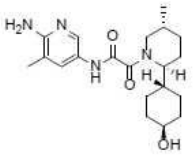
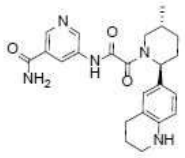
[0733]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	424	or/rel	c	cc	ccc				C*
	425	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	426	or/rel	c	cc	ccc				C*

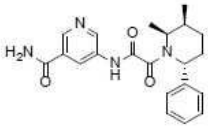
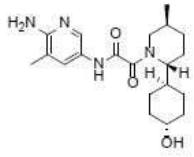
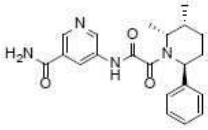
[0734]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	427	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	428	and/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	429	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

[0735]

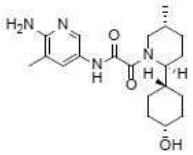
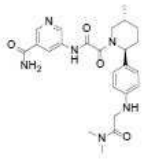
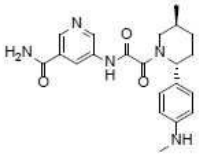
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	430	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	431	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	432	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0736]

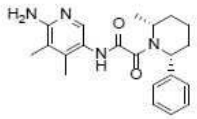
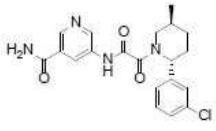
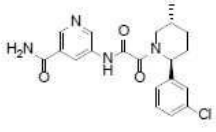
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	433	or/rel	b	cc	aaa	c*	aa*	A	C*
	434	or/rel	c	cc	ccc				C*
	435	or/rel	c	cc	ccc				C*

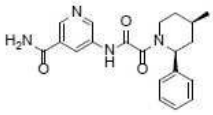
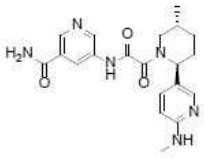
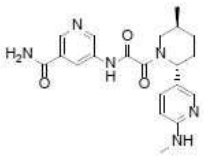
[0737]

[0738]

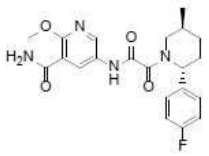
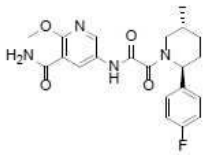
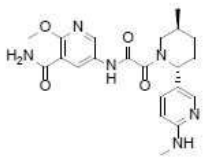
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	436	or/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	437	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	438		a	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

[0739]

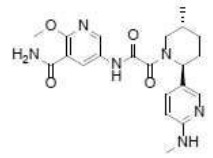
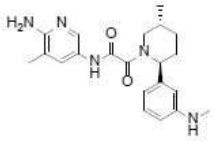
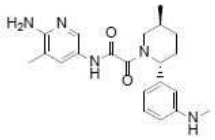
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	439	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	440	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	441	or/rel	c	cc	ccc				C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	442	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	443	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	444	or/rel	c	cc	ccc				C*

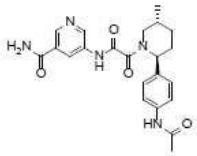
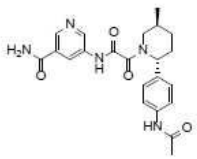
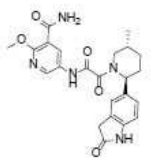
[0740]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	445	or/rel	c	cc	ccc				C*
	446	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	447	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

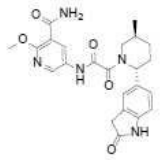
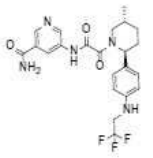
[0741]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	448	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	449	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	450	or/rel	c	cc	ccc				C*

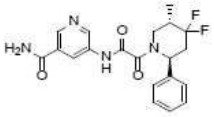
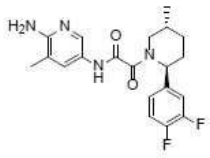
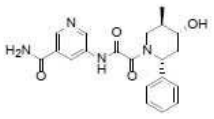
[0742]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	451	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	452	or/rel	c	cc	ccc				C*
	453	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

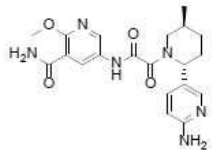
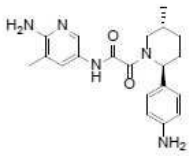
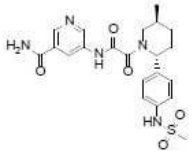
[0743]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	454	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	455	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	456	or/rel	c	cc	ccc				C*

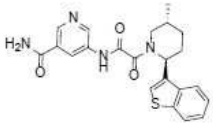
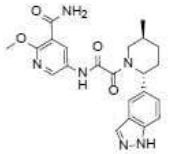
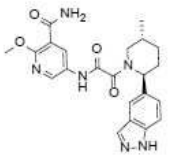
[0744]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	457	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	458	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	B*
	459	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

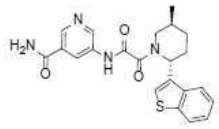
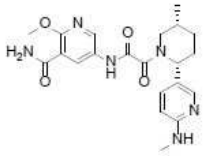
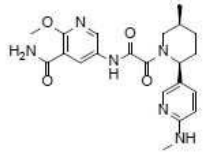
[0745]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	460	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	461	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	462	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

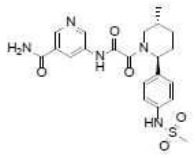
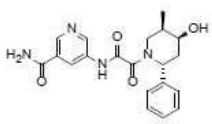
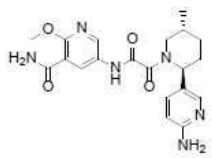
[0746]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	463	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	464	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	465	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0747]

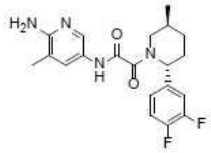
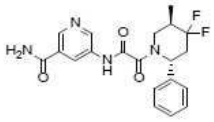
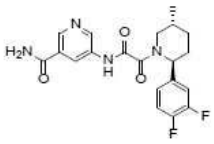
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	466	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	467	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	468	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0748]

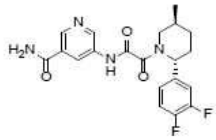
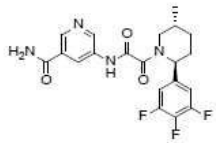
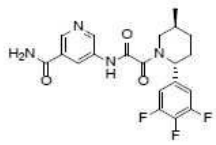
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	469	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	470	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	471	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

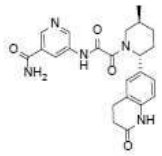
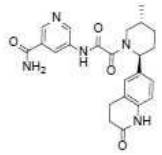
[0749]

[0750]

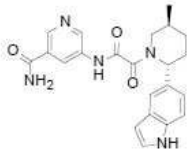
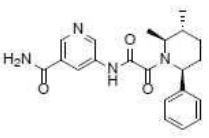
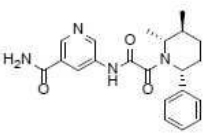
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	472	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	473	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	474	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0751]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	475	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	476	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	477	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

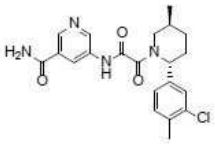
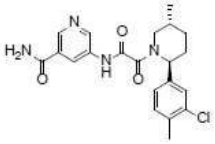
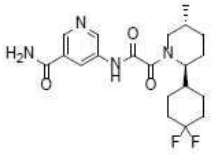
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	478	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	479	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	480	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0752]

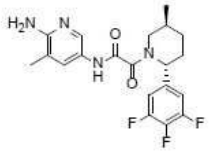
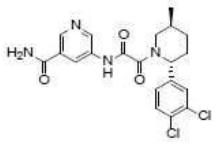
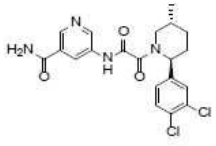
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	481	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	482	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	483	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

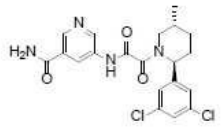
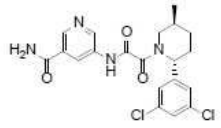
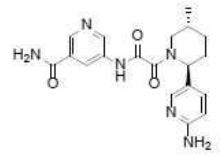
[0753]

[0754]

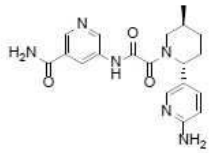
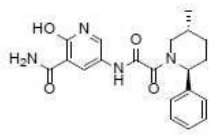
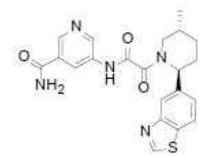
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	484	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	485	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	486	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0755]

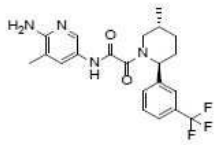
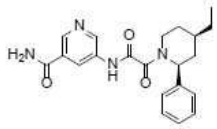
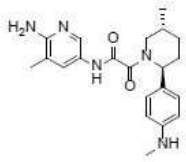
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	487	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	488	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	489	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	490	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	491	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	492	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

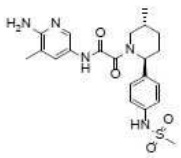
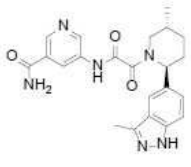
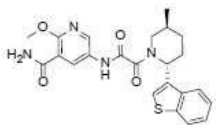
[0756]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	493	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	494	and/rel	c	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	495	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

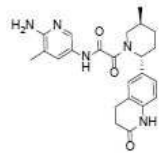
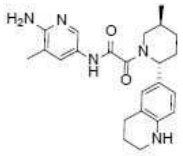
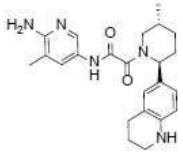
[0757]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	496	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	497	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	498	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*

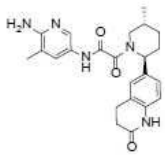
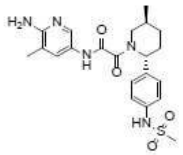
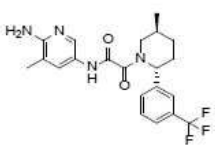
[0758]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	499	or/rel	b	aa	aaa	c*	bb*	A	A*
	500	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	501	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

[0759]

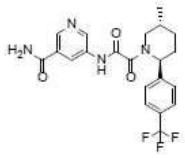
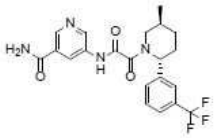
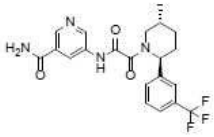
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	502	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	503	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	504	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0760]

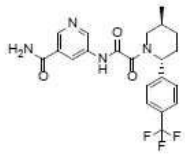
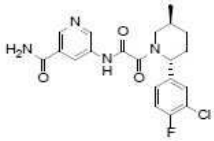
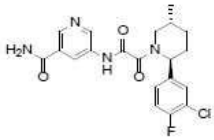
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	505	or/rel	c	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	506	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	507	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

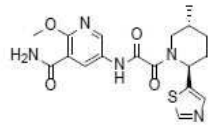
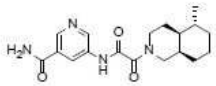
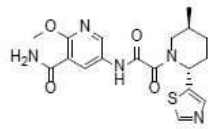
[0761]

[0762]

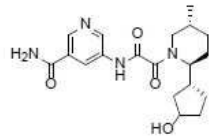
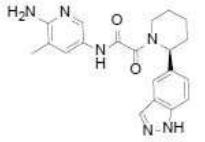
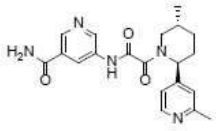
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	508	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	509	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	510	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0763]

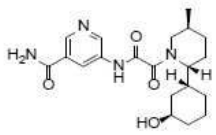
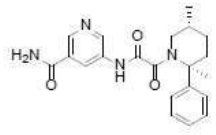
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	511	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	512	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	513	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	514	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	515	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	516	or/rel	a	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

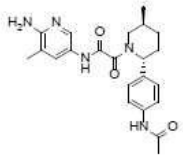
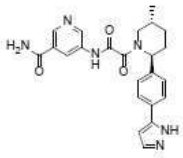
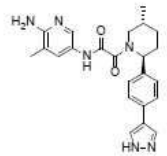
[0764]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	517	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	518	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	519	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

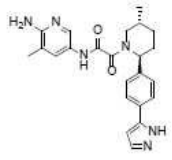
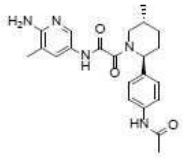
[0765]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	520	or/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	521	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	522	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

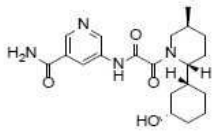
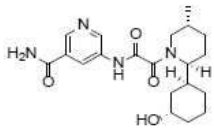
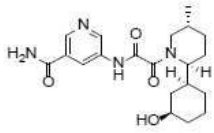
[0766]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	523	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	524	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	525	and/rel	c	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

[0767]

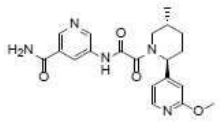
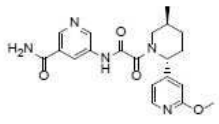
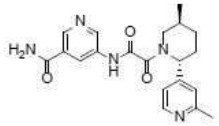
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	526	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	527	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	528	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	B*

[0768]

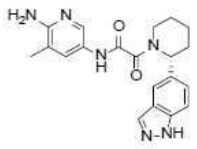
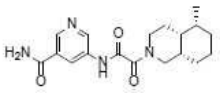
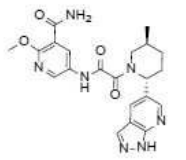
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	529	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	530	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	531	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

[0769]

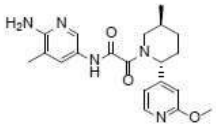
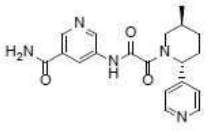
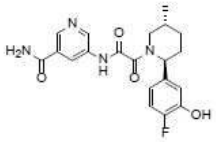
[0770]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	532	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	533	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	534	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

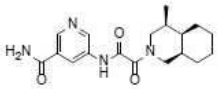
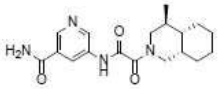
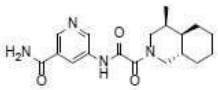
[0771]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	535	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	536	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	537	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

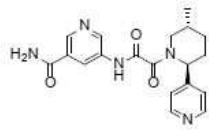
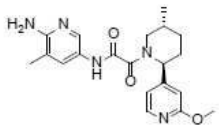
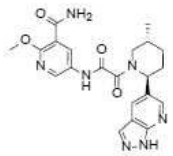
[0772]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	538	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	539	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	540	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

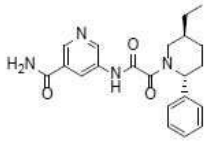
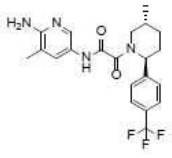
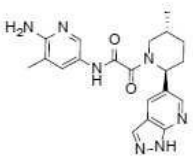
[0773]

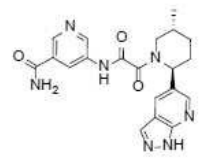
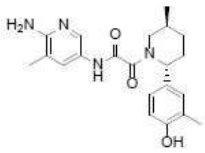
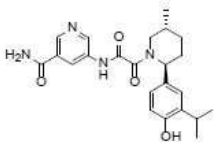
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	541	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	B*
	542	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	543	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

[0774]

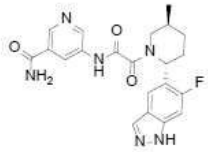
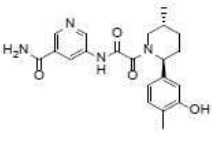
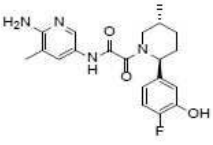
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	544	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	545	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	546	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0775]

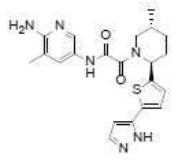
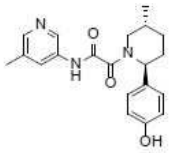
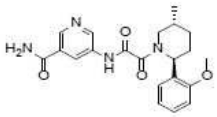
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	547	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	548	or/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	C	A*
	549	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	550	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	551	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	552	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

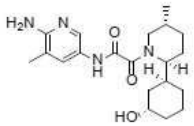
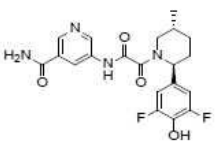
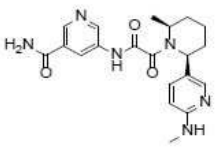
[0776]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	553	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	554	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	555	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

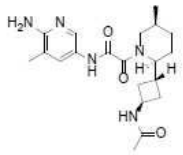
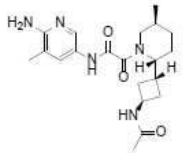
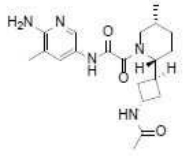
[0777]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	556	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	557	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	558	and/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

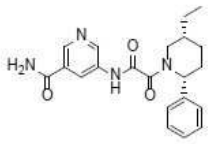
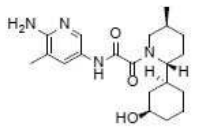
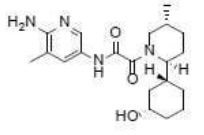
[0778]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	559	rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	560	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	561	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

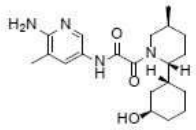
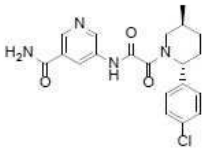
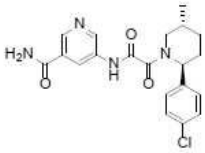
[0779]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	562	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	563	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	564	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

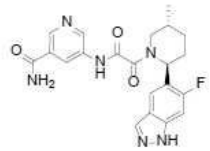
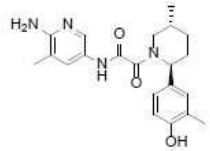
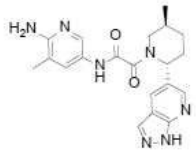
[0780]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	565	or/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	566	or/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	567	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

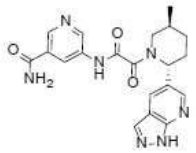
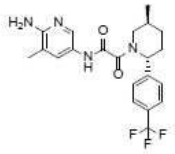
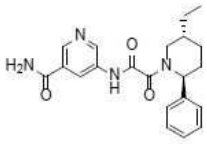
[0781]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	568	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	569	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	570	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

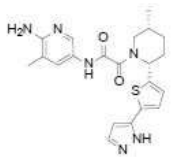
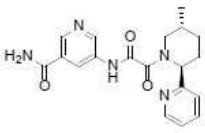
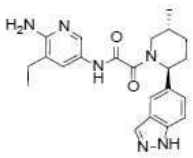
[0782]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	571	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	572	or/rel	a	bb	bbb	a*	aa*	A	A*
	573	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

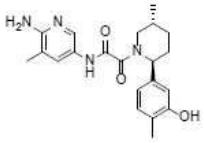
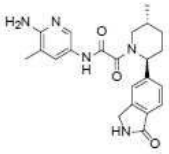
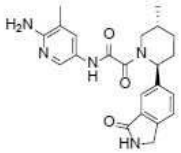
[0783]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	574	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	575	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	576	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

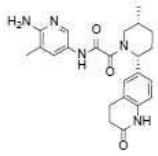
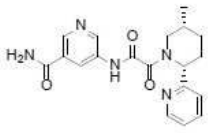
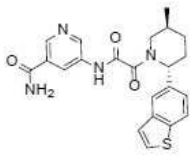
[0784]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	577	and/rel				c*	cc*	B	B*
	578	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	579	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

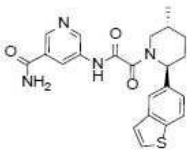
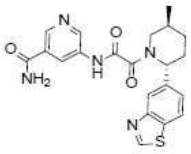
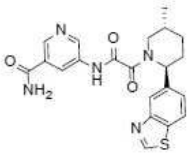
[0785]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	580	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	581	or/rel	a	bb	bbb	b*	aa*	A	B*
	582	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	B*

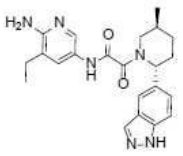
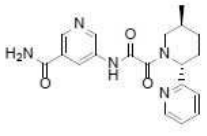
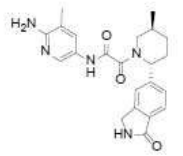
[0786]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	583	and/rel				a*	aa*	B	A*
	584	and/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	585	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0787]

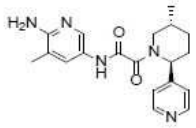
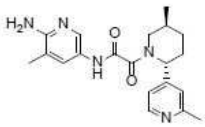
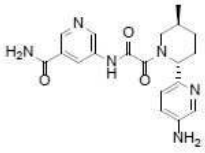
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	586	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	587	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	588	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0788]

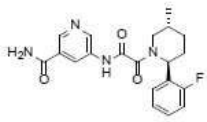
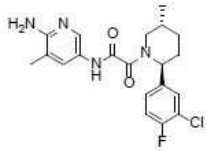
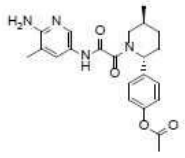
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	589	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	590	or/rel	a	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	591	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

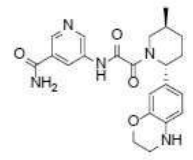
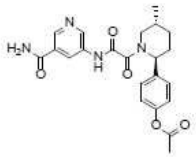
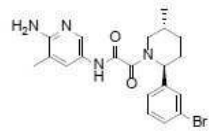
[0789]

[0790]

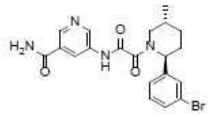
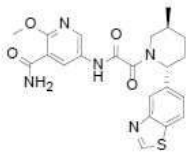
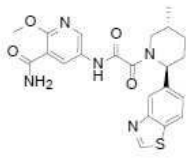
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	592	or/rel	b	aa	bbb	b*	aa*	A	B*
	593	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	594	or/rel				c*	cc*	B	C*

[0791]

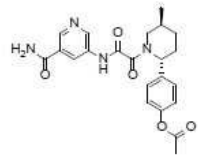
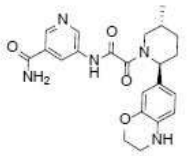
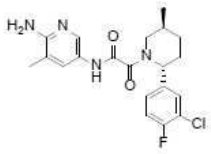
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	595	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	596	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	597	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	598	or/rel	a	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	599	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	600	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

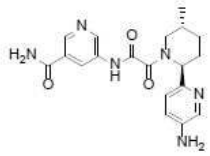
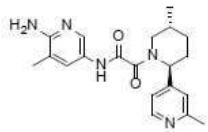
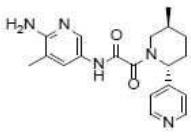
[0792]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	601	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	602	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	603	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

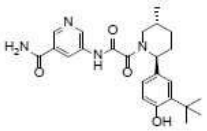
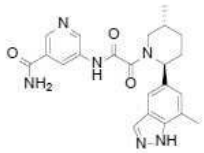
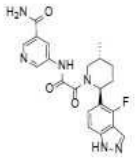
[0793]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	604	or/rel	a	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	605	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	606	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

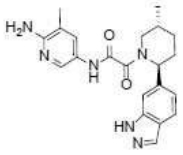
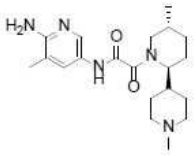
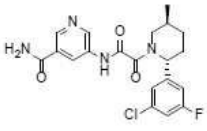
[0794]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	607	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	608	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	609	or/rel	c	cc	ccc		cc*	C	C*

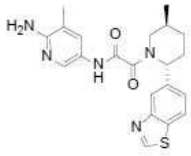
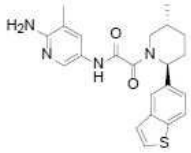
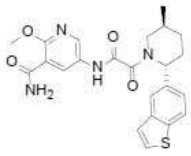
[0795]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	610	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	611	or/rel				c*	cc*	C	C*
	612	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

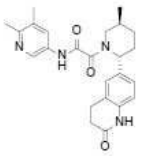
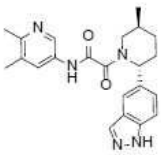
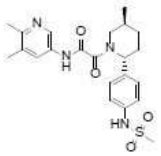
[0796]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	613	or/rel				c*	cc*	C	C*
	614	and/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	615	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0797]

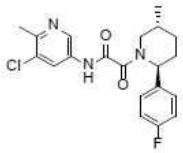
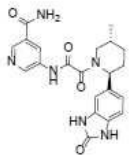
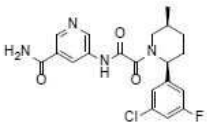
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	616	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	617	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	618	or/rel	a	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

[0798]

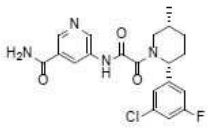
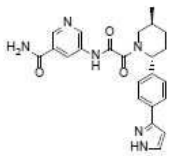
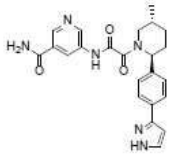
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	619	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*
	620	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	621	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	B*

[0799]

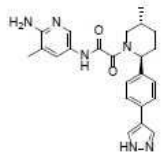
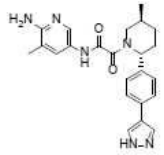
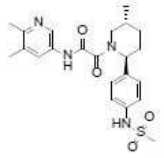
[0800]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	622	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	623	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	624	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

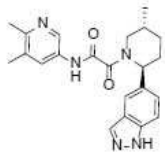
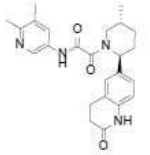
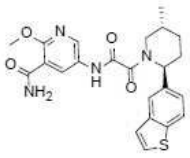
[0801]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	625	or/rel	b	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	626	or/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	627	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*

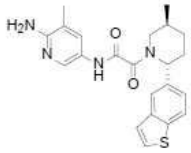
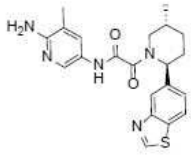
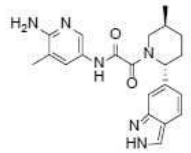
[0802]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	628	or/rel	b	aa	bbb	b*	aa*	A	A*
	629	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	630	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*

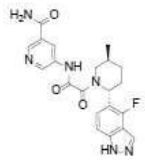
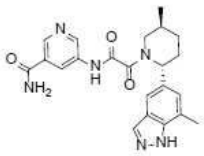
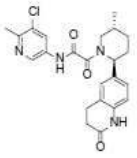
[0803]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	631	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	632	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	633	or/rel				c*	cc*	C	C*

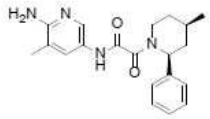
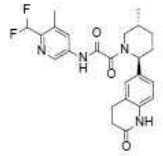
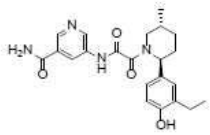
[0804]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	634	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	635	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	636	and/rel				b*	aa*	A	A*

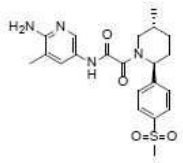
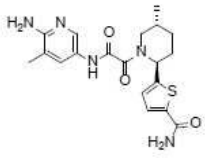
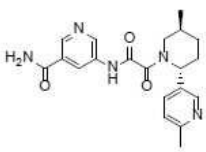
[0805]

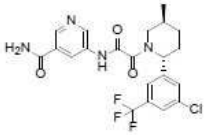
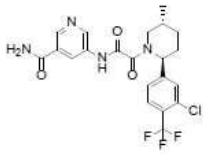
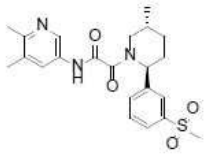
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	637	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	638	or/rel				c*	aa*	A	B*
	639	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

[0806]

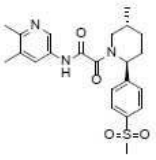
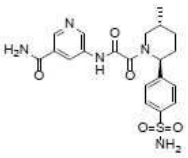
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	640	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	641	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	642	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*

[0807]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	643	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	C	B*
	644	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	645	or/rel	c	cc	ccc				

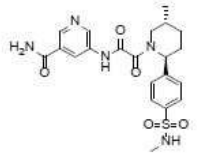
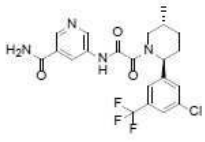
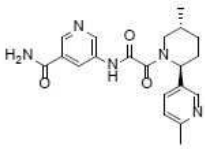
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	646	or/rel	a	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	647	or/rel	c	cc	ccc				
	648	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

[0808]

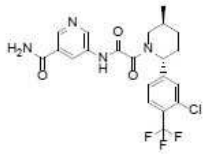
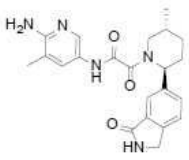
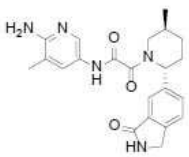
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	649	and/rel	c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	650	and/rel	b	bb	bbb				
	651	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*

[0809]

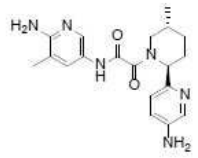
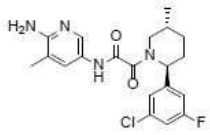
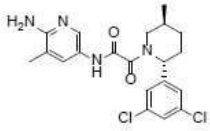
[0810]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	652	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	653	or/rel	c	cc	ccc				
	654	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

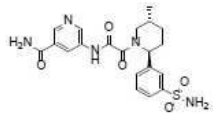
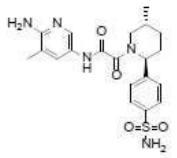
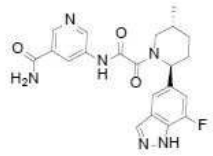
[0811]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	655	or/rel	a	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	656	or/rel	c	cc	ccc				
	657	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

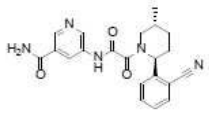
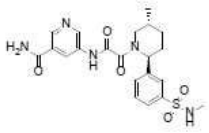
[0812]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	658	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	659	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	660	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

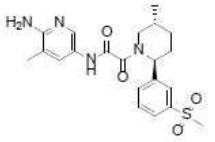
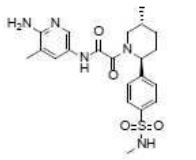
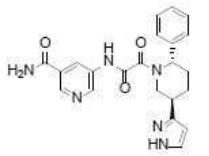
[0813]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	661	and/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	B	C*
	662	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	663	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

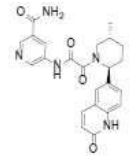
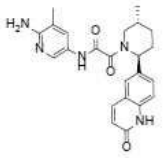
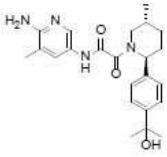
[0814]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	664	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	665	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	666	and/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	B	C*

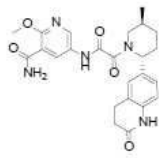
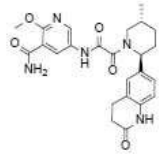
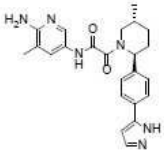
[0815]

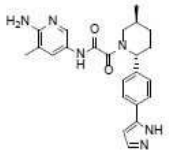
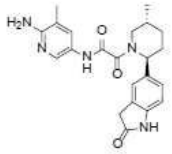
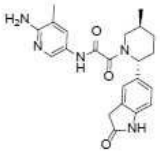
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	667	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	668	and/rel	b	bb	aaa	b*	bb*	B	B*
	669	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0816]

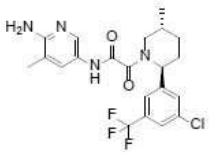
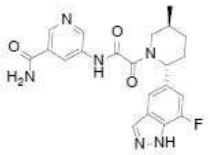
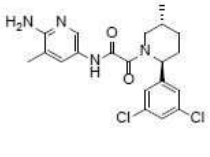
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	670	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	671	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	A*
	672	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	B	B*

[0817]

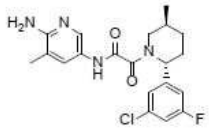
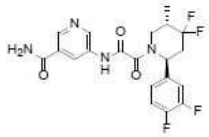
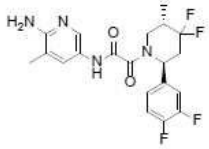
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	673	or/rel	c	cc	ccc				C*
	674	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	675	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	676	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	677	or/rel	c	cc	bbb				C*
	678	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

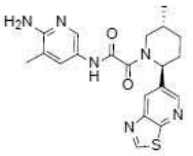
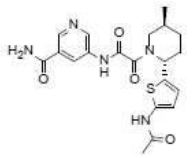
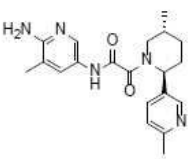
[0818]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	679	or/rel	c	cc	bbb				C*
	680	or/rel	c	cc	ccc				C*
	681	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

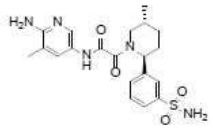
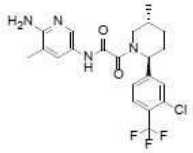
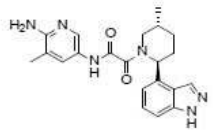
[0819]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	682	or/rel	c	cc	bbb				C*
	683	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	684	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

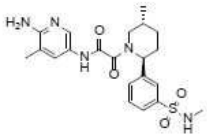
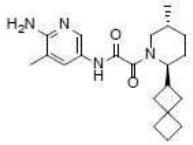
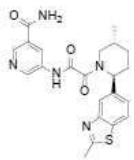
[0820]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	685	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	686	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	687	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

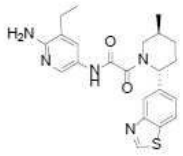
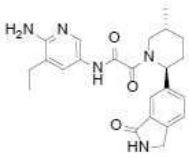
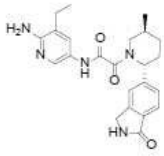
[0821]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	688	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	689	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	690	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

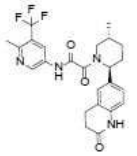
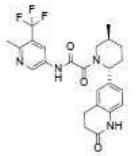
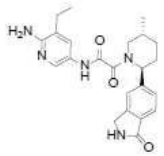
[0822]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	691	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	692	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	693	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0823]

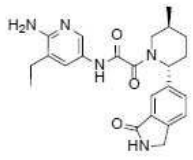
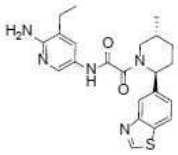
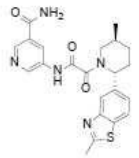
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	694		c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*
	695	or/rel	c	cc	ccc				C*
	696	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

[0824]

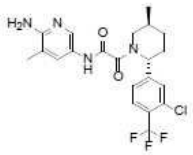
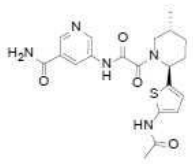
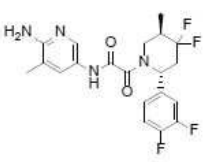
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	697	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	698	or/rel	c	cc	ccc				C*
	699	or/rel	c	cc	ccc				C*

[0825]

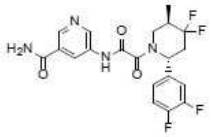
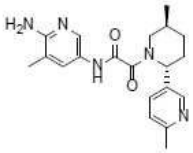
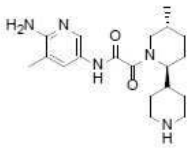
[0826]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	700	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	701		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	702	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

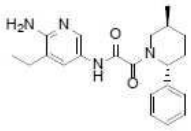
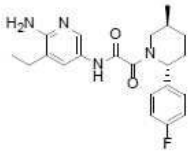
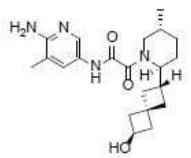
[0827]

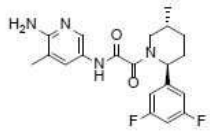
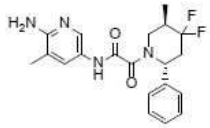
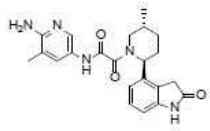
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	703	or/rel	b	bb	aaa	b*	bb*	C	B*
	704	or/rel	c	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	705	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*

[0828]

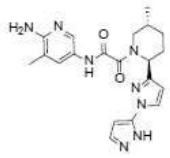
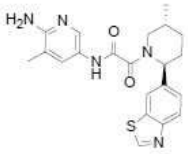
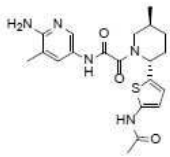
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	706	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	707	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	708	and/rel	c	cc	ccc				C*

[0829]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	709	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	710	and/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	711	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*

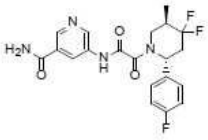
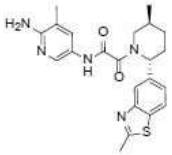
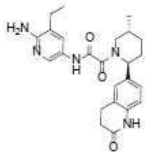
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	712	or/rel	c	cc	ccc				C*
	713	or/rel	c	cc	ccc				C*
	714	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0830]

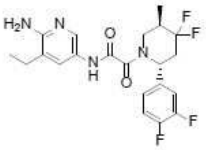
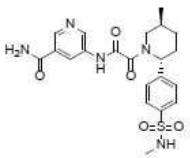
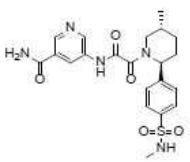
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	715	and/rel	c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	716	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	717	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

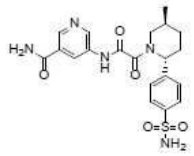
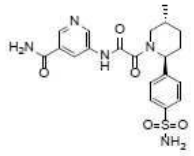
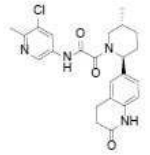
[0831]

[0832]

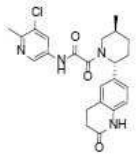
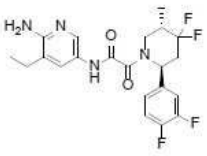
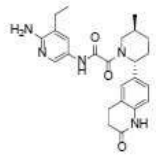
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	718	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	719	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	720	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0833]

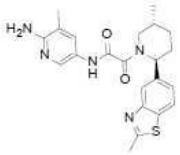
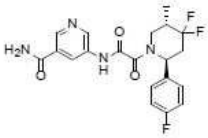
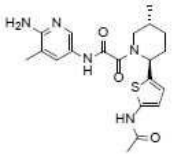
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	721	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	722	or/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	723	or/rel	c	cc	ccc				C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	724	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	725	or/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	726	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

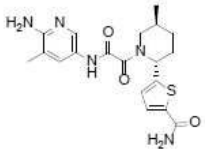
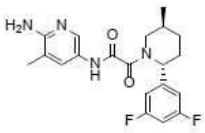
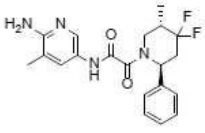
[0834]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	727	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	728	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	729	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*

[0835]

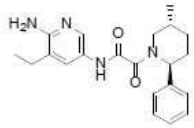
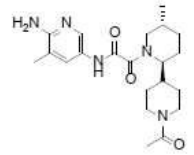
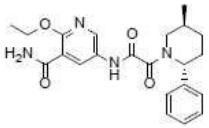
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	730	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	731	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	732	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0836]

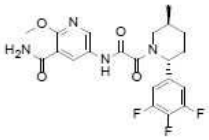
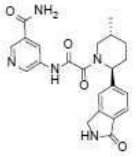
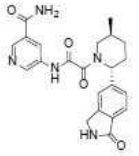
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	733	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	734	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	735	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0837]

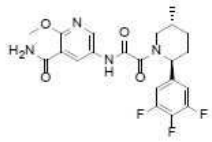
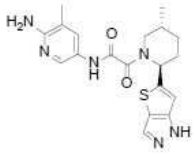
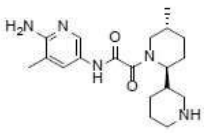
[0838]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	736	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	737	and/rel	c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	738	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

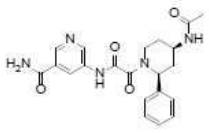
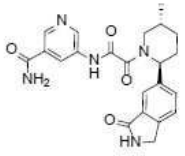
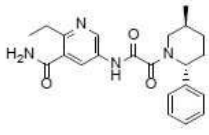
[0839]

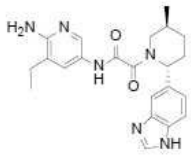
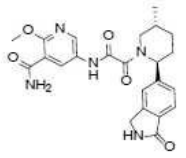
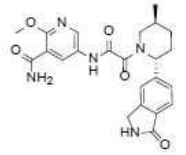
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	739	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	740	or/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	B	B*
	741	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0840]

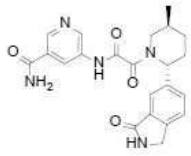
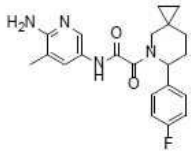
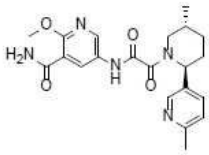
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	742	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	743	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	744	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0841]

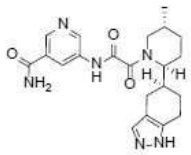
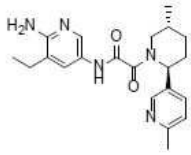
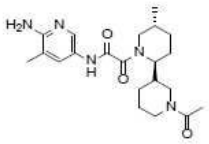
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	745	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	746	or/rel	b	aa	aaa	c*	bb*	A	B*
	747	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	748	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	749	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	750	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

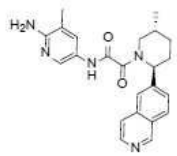
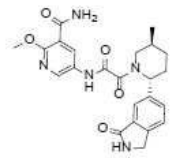
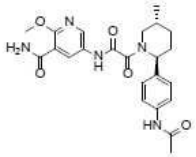
[0842]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	751	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	753		b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	754	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

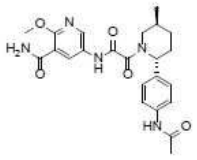
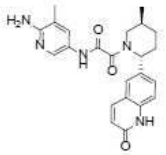
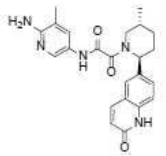
[0843]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	755	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	756	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	757	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	B	C*

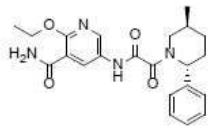
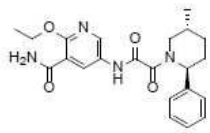
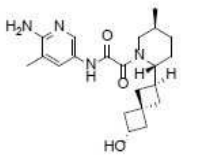
[0844]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	758	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	759	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	760	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

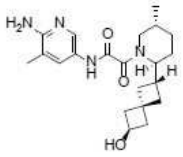
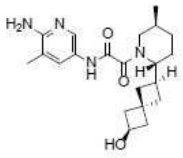
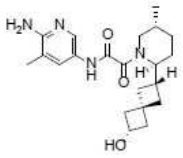
[0845]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	761	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	762	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	763	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

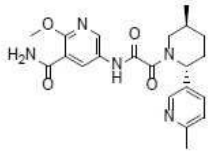
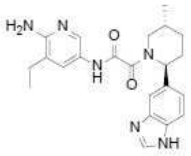
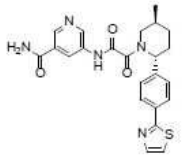
[0846]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	764	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	765	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	766	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0847]

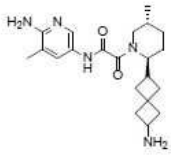
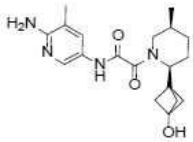
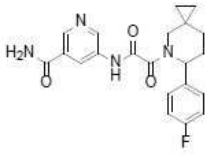
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	767	or/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	768	or/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	B	C*
	769	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0848]

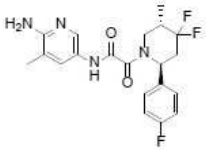
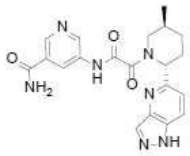
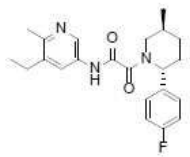
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	770	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	771	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	772	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

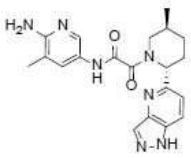
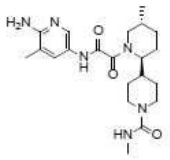
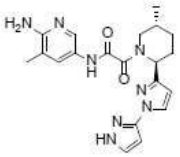
[0849]

[0850]

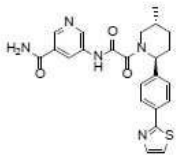
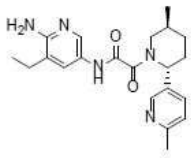
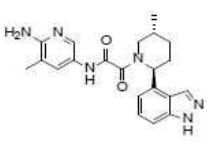
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	773	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	B	B*
	774	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	776		b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

[0851]

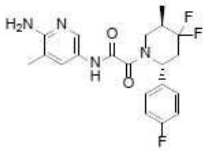
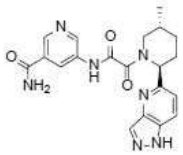
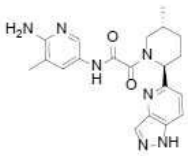
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	777	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	778	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	779	abs	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	780	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	781	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	782	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

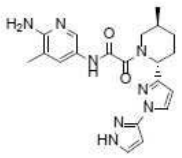
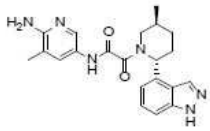
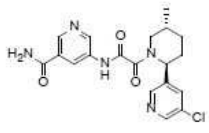
[0852]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	783	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	784	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	785	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0853]

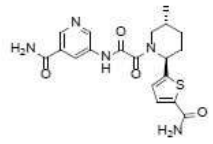
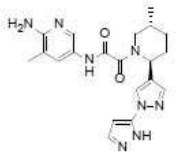
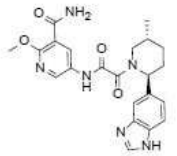
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	786	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	787	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	788	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0854]

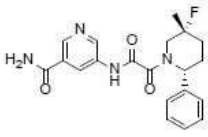
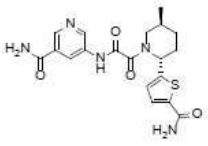
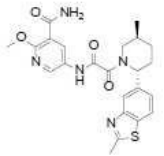
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	789	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	790	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	791	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0855]

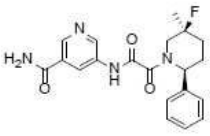
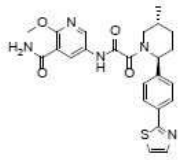
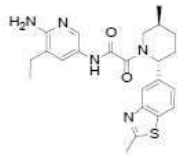
[0856]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	792	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	793	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	794	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

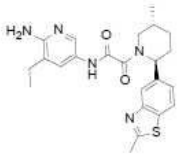
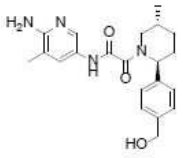
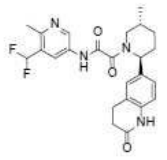
[0857]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	795	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	796	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	797	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

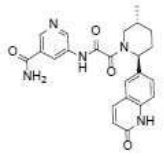
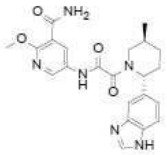
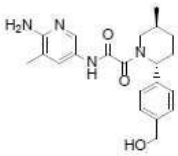
[0858]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	798	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	799	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	800	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

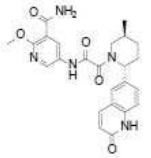
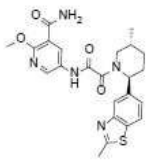
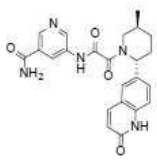
[0859]

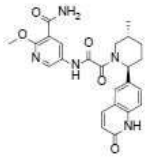
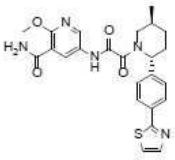
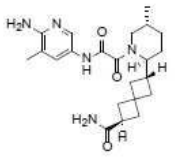
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	801	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	802	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	803	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

[0860]

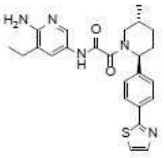
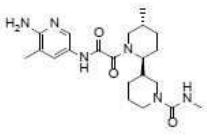
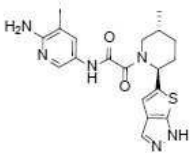
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	804	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	805	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*
	806	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0861]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	807	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	808	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	809	or/rel	b	aa	aaa	c*	bb*	A	B*

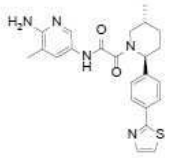
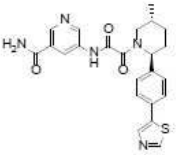
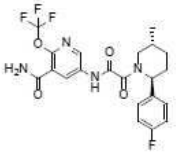
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	810	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	811	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	812	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	C*

[0862]

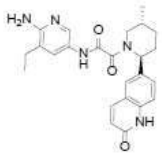
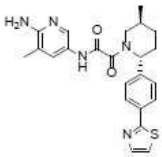
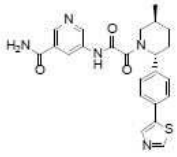
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	813	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	A*
	814	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	815	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

[0863]

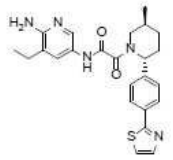
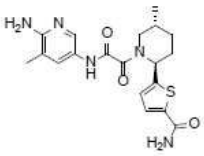
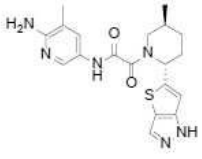
[0864]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	816	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	817	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	818	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

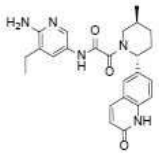
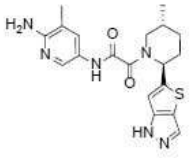
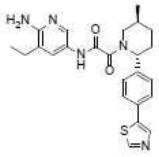
[0865]

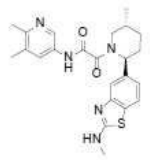
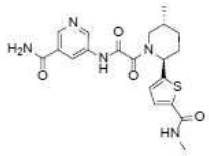
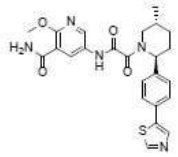
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	819	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*
	820	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	A*
	821	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0866]

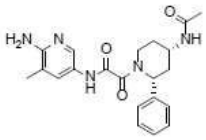
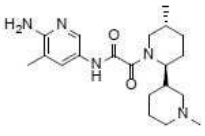
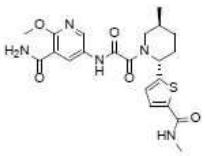
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	822	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	823	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	824	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0867]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	825	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	826	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	827	or/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

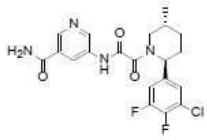
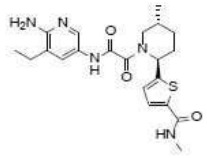
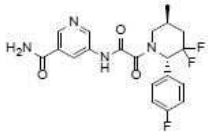
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	828	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	829	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	830	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

[0868]

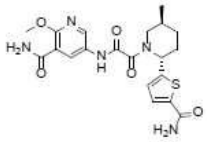
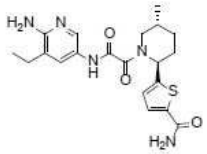
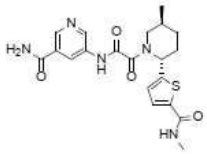
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	831	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	832	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	C	
	833	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

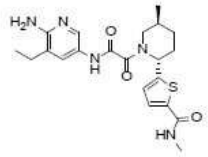
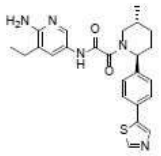
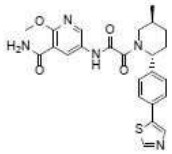
[0869]

[0870]

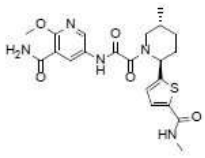
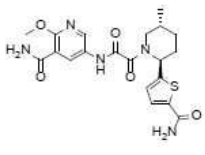
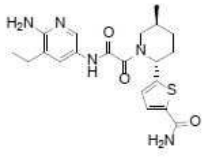
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	834	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	835	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	836	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0871]

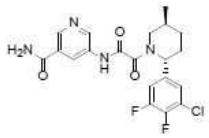
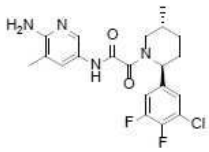
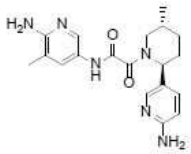
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	837	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	838	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	839	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	840	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	841	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	842	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

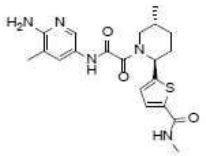
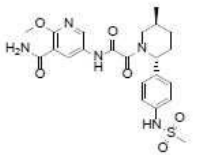
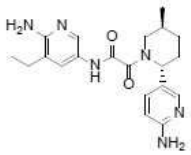
[0872]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	843	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	844	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	845	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0873]

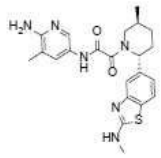
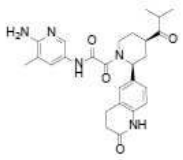
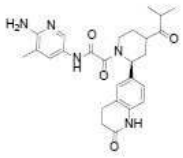
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	846	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	847	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	848	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0874]

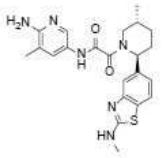
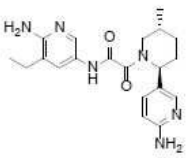
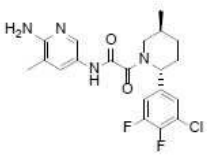
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	849	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	850	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	851	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

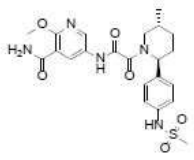
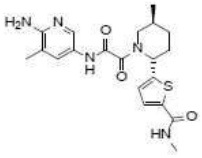
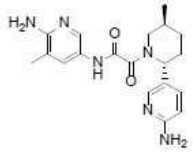
[0875]

[0876]

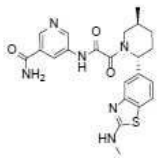
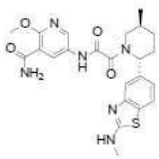
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	852	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	853	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	854	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

[0877]

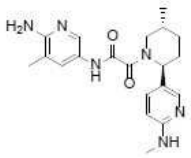
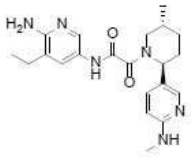
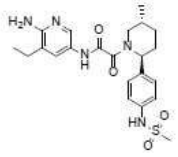
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	855	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	856	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	857	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	858	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	859	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	860	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

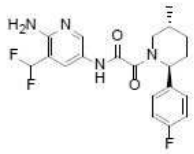
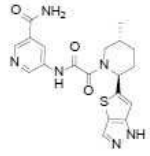
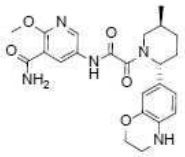
[0878]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	861	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	862	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	863	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*

[0879]

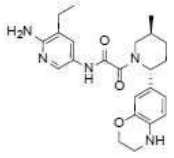
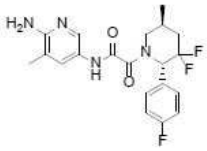
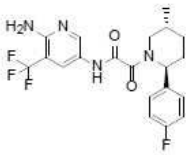
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	864	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	865	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	866	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0880]

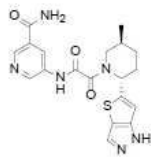
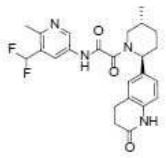
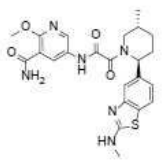
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	867	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	868	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	869	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*

[0881]

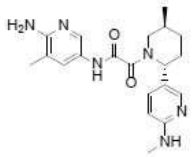
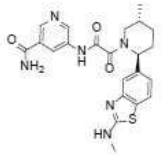
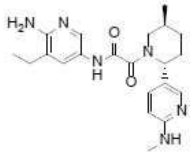
[0882]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	870	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	A*
	871	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	872	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

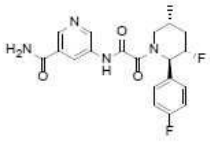
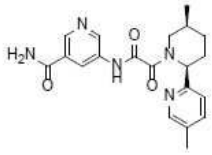
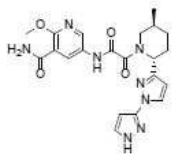
[0883]

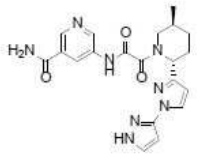
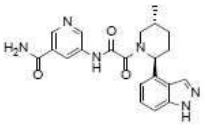
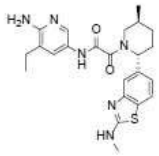
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	873	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	874	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	875	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0884]

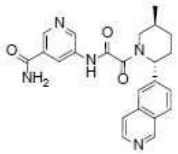
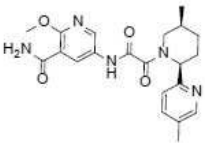
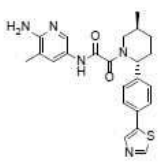
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	876	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	877	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	878	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0885]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	879	and/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	880	and/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*
	881	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

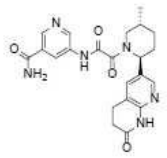
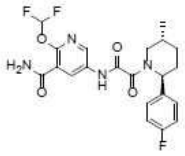
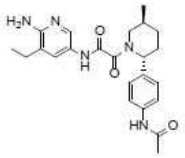
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	882	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	883	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	884	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0886]

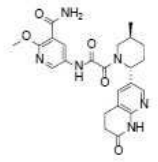
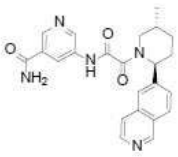
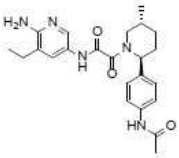
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	885	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	886	and/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	887	or/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*

[0887]

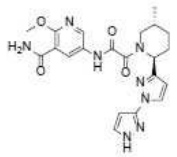
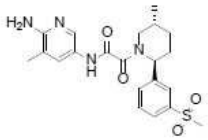
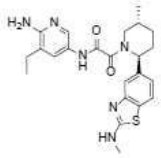
[0888]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	888	and/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	889	and/rel	c	bb	bbb	c*	cc*	B	C*
	890	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

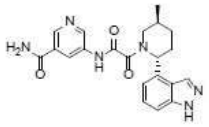
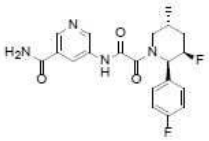
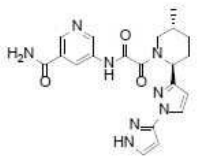
[0889]

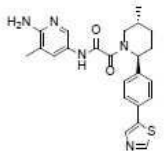
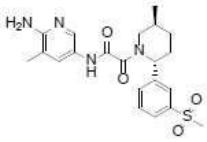
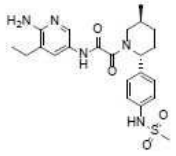
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	891	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*
	892	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	893	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0890]

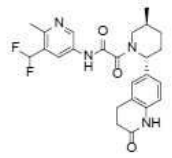
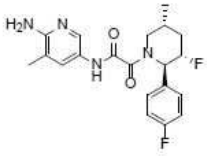
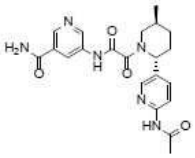
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	894	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	895	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	896	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0891]

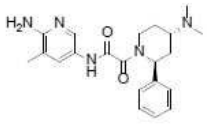
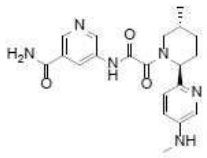
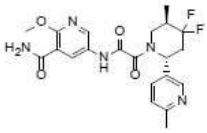
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	897	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	898	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	899	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	900	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	901	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	902	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

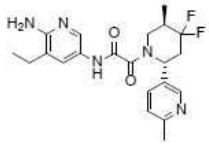
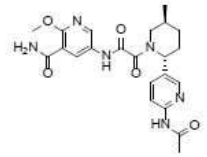
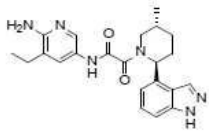
[0892]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	903	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	904	and/rel	c	bb	bbb	b*	aa*	A	B*
	905	or/rel	c	cc	ccc				C*

[0893]

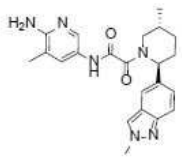
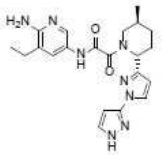
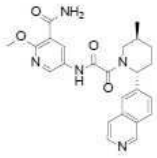
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	906	and/rel	b	cc	bbb	c*	cc*	C	C*
	907	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	908	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0894]

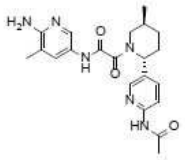
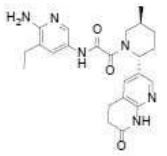
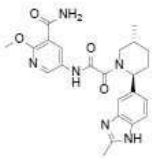
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	909	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	910	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	911	and/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

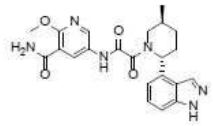
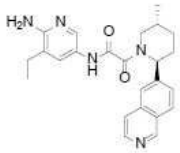
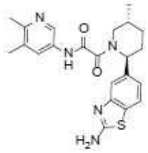
[0895]

[0896]

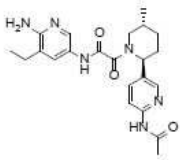
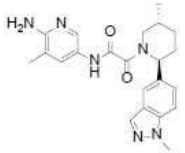
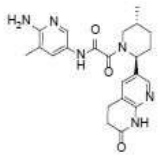
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	912	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	913	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	914	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0897]

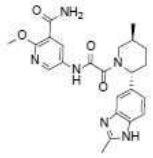
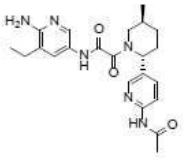
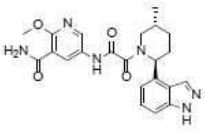
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	915	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	B*
	916	and/rel	c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*
	917	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	918	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	919	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	920	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

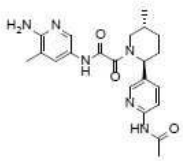
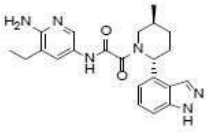
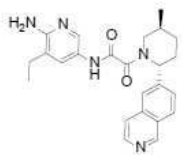
[0898]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	921	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	922	and/rel	b	bb	aaa				A*
	923	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

[0899]

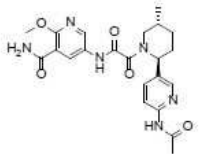
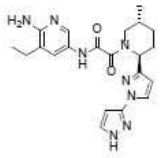
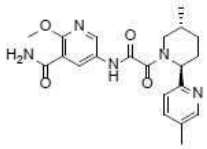
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	924	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	925	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	926	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

[0900]

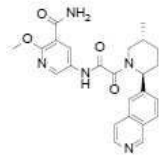
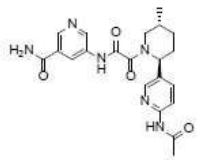
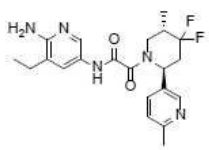
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	927	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	928	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	A*
	929	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*

[0901]

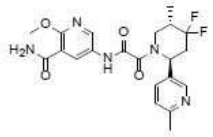
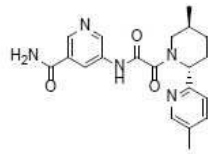
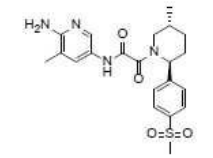
[0902]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	930	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	931	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	932	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

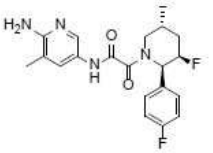
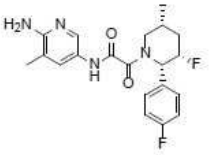
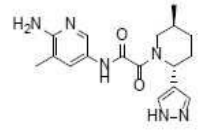
[0903]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	933	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	934	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	935	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

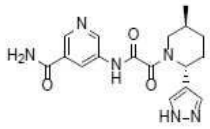
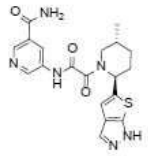
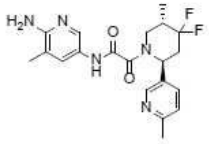
[0904]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	936	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	937	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	938	or/rel	c	cc	ccc				C*

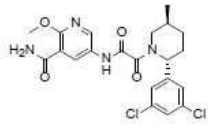
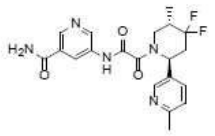
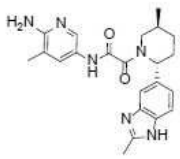
[0905]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	939	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	940	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	941	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	B*

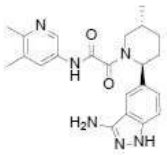
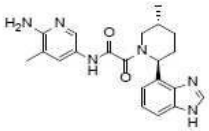
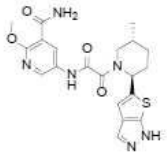
[0906]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	942	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	C*
	943	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	944	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

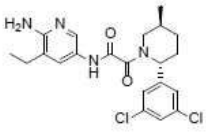
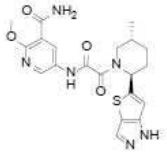
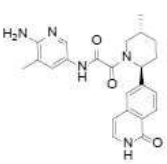
[0907]

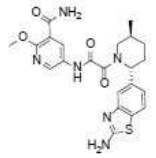
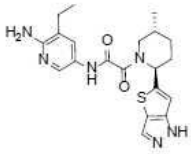
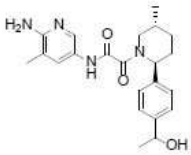
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	945	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	946	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	947	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

[0908]

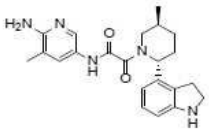
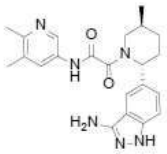
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	948	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	949	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	950	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0909]

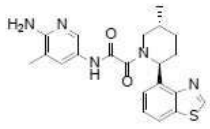
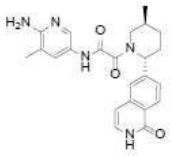
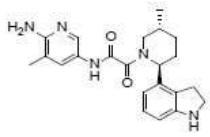
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	951	or/rel	b	aa	aaa	c*	aa*	A	B*
	952	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	953	or/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	954	and/rel	b	bb	bbb				A*
	955	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	956	and/rel	b	bb	bbb				B*

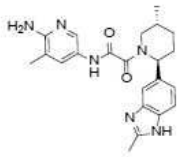
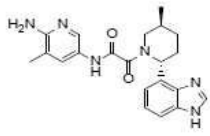
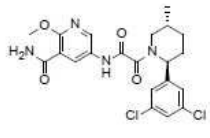
[0910]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	957	or/rel	c	cc	ccc				C*
	958	or/rel	c	cc	ccc				C*
	959	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

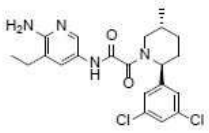
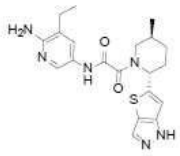
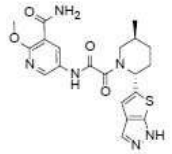
[0911]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	960	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	961	or/rel	c	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	962	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

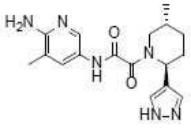
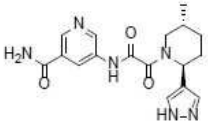
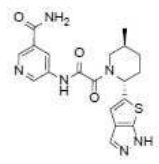
[0912]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	963	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	964	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	965	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

[0913]

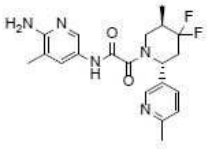
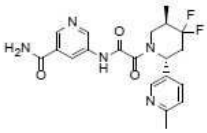
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	966	or/rel	c	cc	bbb	c*	cc*	B	C*
	967	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	968	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0914]

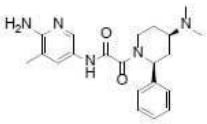
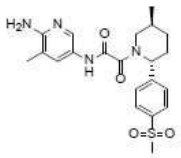
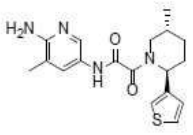
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	969	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	970	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	971	or/rel	c	cc	ccc				C*

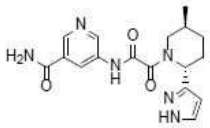
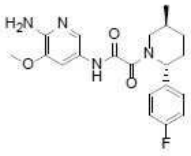
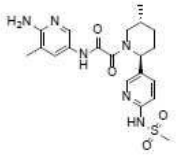
[0915]

[0916]

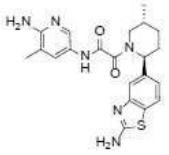
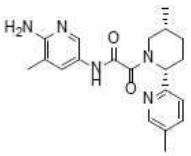
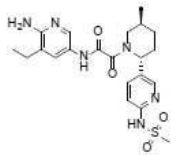
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	972	or/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*
	973	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	B*
	974	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0917]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	975	and/rel	c	cc	ccc				C*
	976	or/rel	b	bb	aaa				B*
	977	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	B	B*

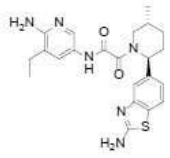
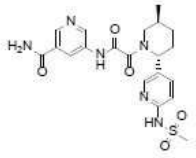
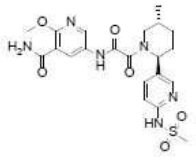
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	978	or/rel	c	bb	bbb	c*	cc*	C	C*
	979	abs	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	980	or/rel	b	bb	bbb	c*	cc*	B	C*

[0918]

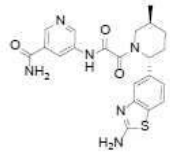
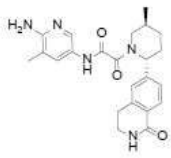
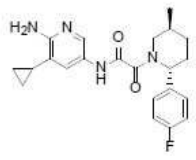
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	981	or/rel	c	cc	ccc				C*
	982	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	B	C*
	983	or/rel	c	cc	ccc				C*

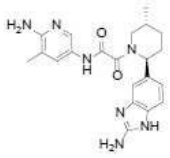
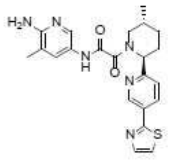
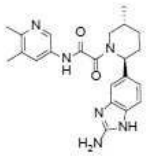
[0919]

[0920]

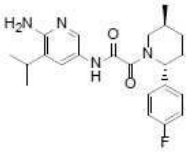
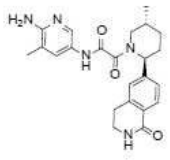
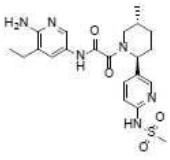
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	984	or/rel	c	cc	ccc				C*
	985	or/rel	c	cc	ccc				C*
	986	or/rel	c	bb	aaa	c*	bb*	A	B*

[0921]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	987	or/rel	b	bb	aaa				B*
	988	or/rel	c	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	989	abs	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*

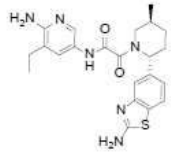
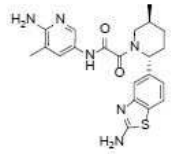
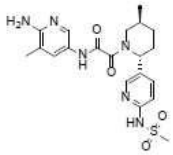
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	990	and/rel	b	bb	aaa				B*
	991	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	C	B*
	992	and/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*

[0922]

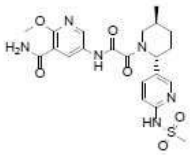
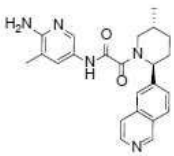
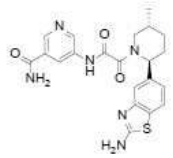
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	993	abs	b	aa	aaa	c*	bb*	A	B*
	994	or/rel	c	cc	ccc				C*
	995	or/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	C*

[0923]

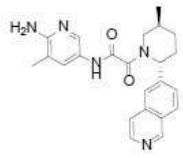
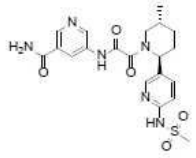
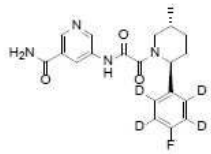
[0924]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	996	or/rel	b	aa	aaa				A*
	997	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	998	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

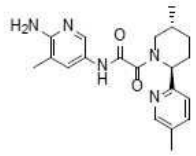
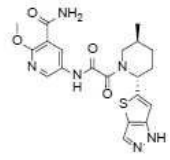
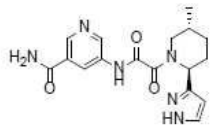
[0925]

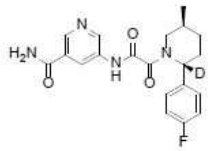
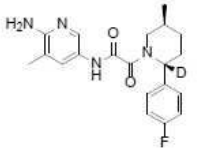
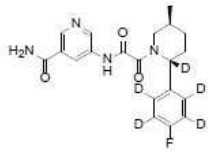
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	999	or/rel	c	cc	ccc				C*
	1000	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	B	A*
	1001	or/rel	c	cc	ccc				C*

[0926]

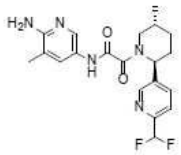
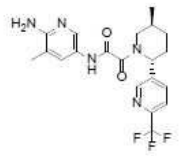
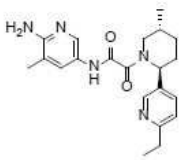
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1002	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	B	C*
	1003	or/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	C	C*
	1004	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

[0927]

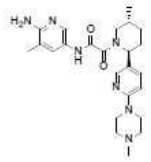
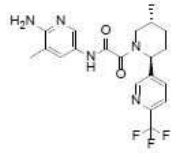
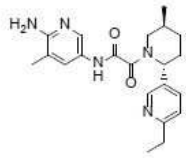
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1005	and/rel	c	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	1006	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	A*
	1007	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1008	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*
	1009	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*
	1010	and/rel	b	bb	bbb	c*	bb*	A	B*

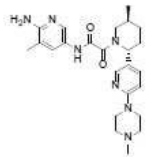
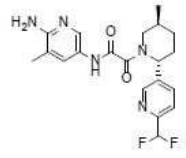
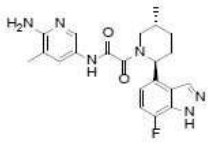
[0928]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1011	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1012	abs	b	bb	aaa	b*	bb*	C	B*
	1013	abs	b	bb	aaa	b*	aa*	B	B*

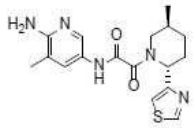
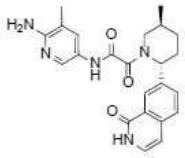
[0929]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1014	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1015	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1016	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

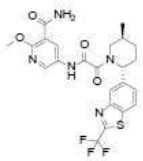
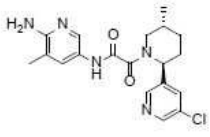
[0930]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1017	abs	c	cc	ccc	c*	cc*	C	A*
	1018	abs	b	bb	aaa	b*	bb*	B	B*
	1019	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

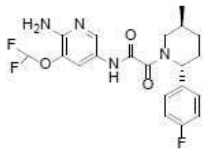
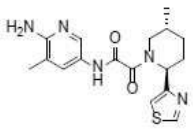
[0931]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1020	or/rel	c	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	1021	or/rel	c	cc	ccc				C*
	1022	or/rel	b	aa	aaa				A*

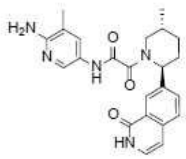
[0932]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1023	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1024	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1025	and/rel	c	bb	bbb	c*	aa*	A	B*

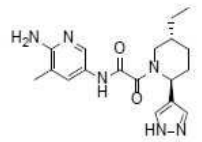
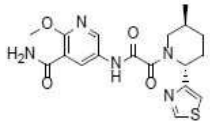
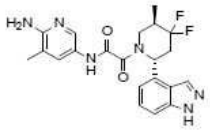
[0933]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1026	abs	b	bb	aaa	c*	bb*	A	B*
	1027	or/rel	c	cc	ccc				C*
	1028	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*

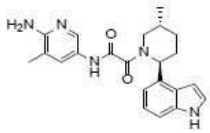
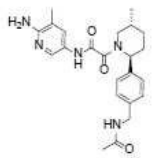
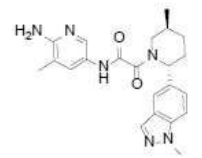
[0934]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1029	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	1030	or/rel	c	cc	ccc				C*
	1031	or/rel	a	aa	aaa				A*

[0935]

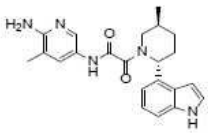
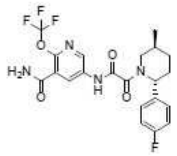
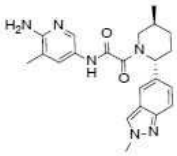
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1032	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	B	B*
	1033	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	1034	or/rel	c	cc	ccc				C*

[0936]

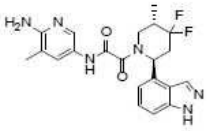
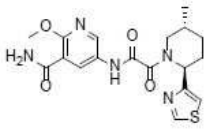
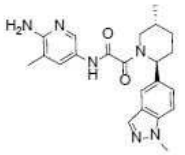
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1035	or/rel	b	bb	aaa				A*
	1036	and/rel	b	bb	bbb				B*
	1037	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*

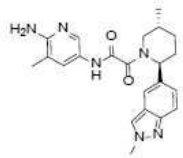
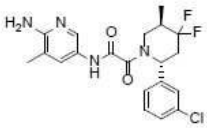
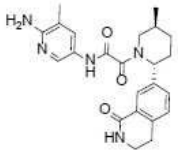
[0937]

[0938]

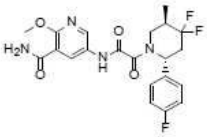
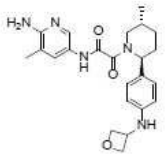
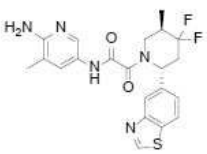
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1038	or/rel	c	cc	ccc				C*
	1039	abs	b	bb	bbb	b*	bb*	C	B*
	1040	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	C*

[0939]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1041	or/rel	b	aa	aaa				A*
	1042	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	B*
	1043	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

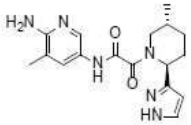
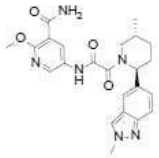
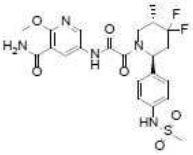
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1044	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1045	or/rel	c	cc	ccc				
	1046	or/rel	c	cc	ccc				

[0940]

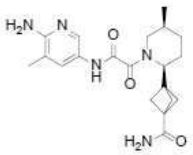
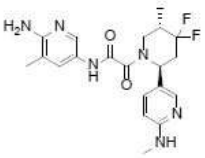
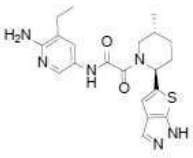
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1047	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	1048	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	B	
	1049	or/rel	b	bb	bbb				

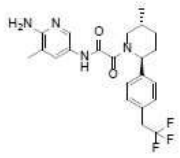
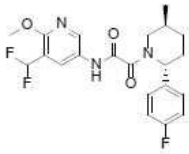
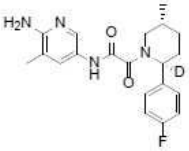
[0941]

[0942]

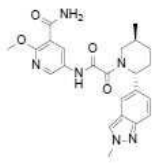
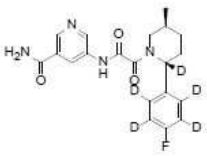
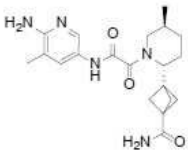
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1050	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	
	1051	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	
	1052	or/rel	c	cc	bbb				

[0943]

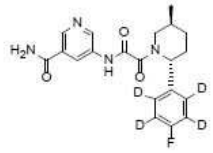
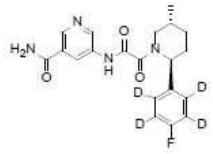
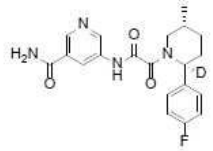
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1053	or/rel	c	cc	bbb	c*	bb*	A	
	1054	and/rel	b	bb	bbb				
	1055	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1056	and/rel	b	bb	aaa	b*	bb*	C	
	1057	abs	c	bb	bbb	c*	cc*	B	
	1058	abs	c	cc	bbb				

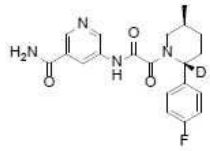
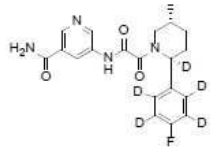
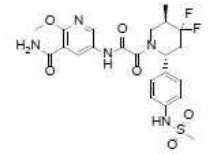
[0944]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1059	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	
	1060	abs	b	bb	aaa				
	1061	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	

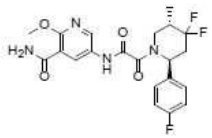
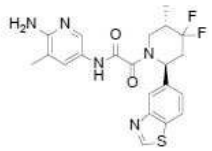
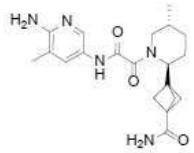
[0945]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1062	abs	b	bb	aaa				
	1063	abs	c	cc	ccc				
	1064	abs	c	cc	ccc				

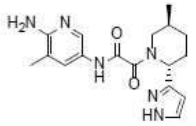
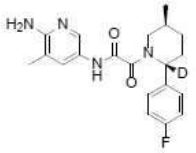
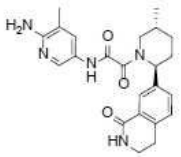
[0946]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1065	abs	b	bb	aaa				
	1066	abs	c	cc	ccc				
	1067	or/rel	b	bb	bbb				

[0947]

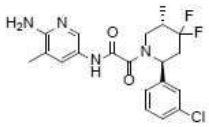
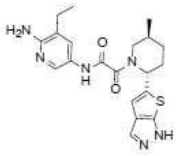
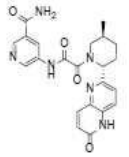
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1068	or/rel	b	bb	aaa	c*	aa*	A	
	1069	or/rel	c	cc	ccc				
	1070	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	

[0948]

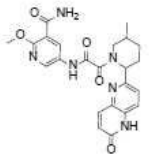
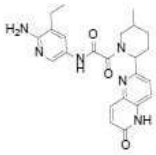
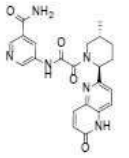
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1071	or/rel	b	bb	aaa	c*	cc*	C	
	1072	abs	b	bb	aaa				
	1073	or/rel	b	bb	aaa				

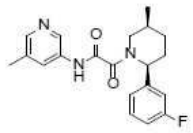
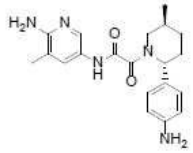
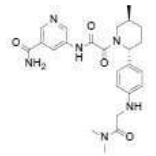
[0949]

[0950]

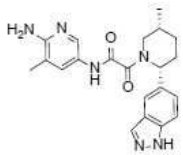
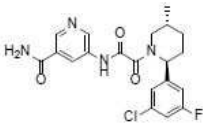
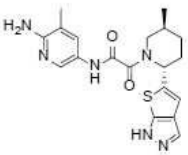
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1074	or/rel	b	aa	aaa				
	1075	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	
	1076	abs	c	cc	ccc				

[0951]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1077		b	bb	bbb				
	1078		b	bb	bbb				
	1079	abs	b	aa	aaa				

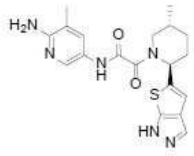
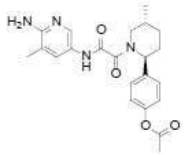
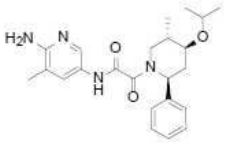
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1080	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1081	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	B	C*
	1082	or/rel	c	cc	ccc				C*

[0952]

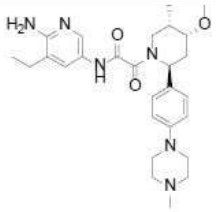
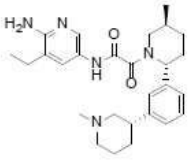
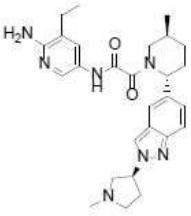
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1083	or/rel	c	cc	ccc				
	1084	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*	C	C*
	1085	or/rel							

[0953]

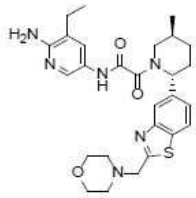
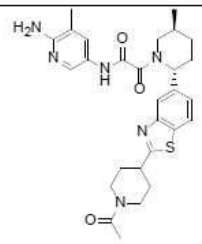
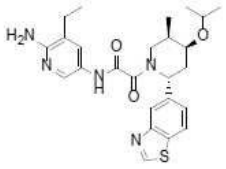
[0954]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1086	or/rel							
	1087	or/rel							
	1088	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

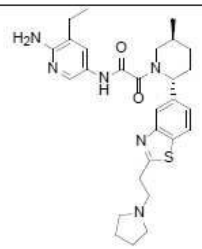
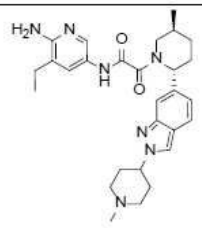
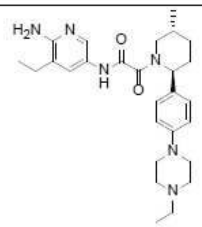
[0955]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1089	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1090	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1091		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

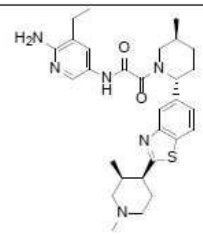
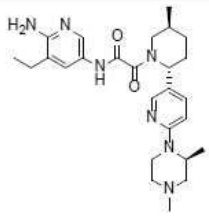
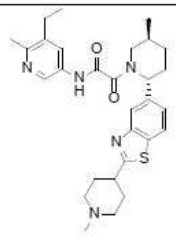
[0956]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1092	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1093	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1094	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

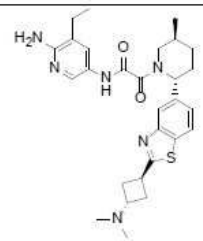
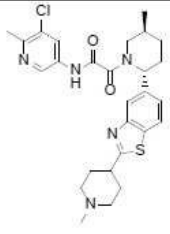
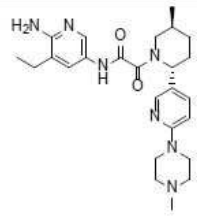
[0957]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1095	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1096	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1097	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

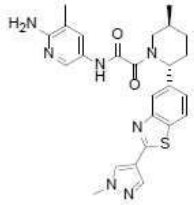
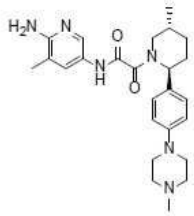
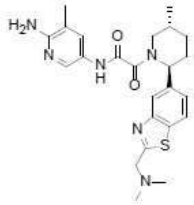
[0958]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1098	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1099	and/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1100	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

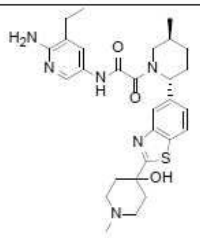
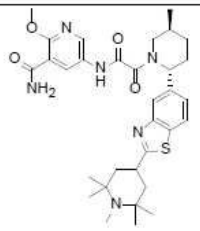
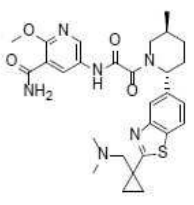
[0959]

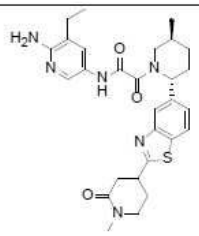
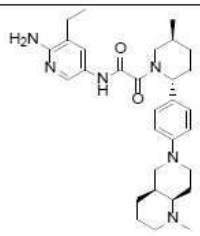
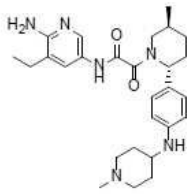
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1101	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1102	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1103	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0960]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1104	and/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1105	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1106	and/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*

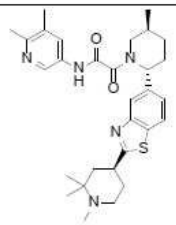
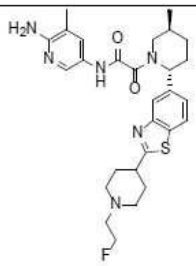
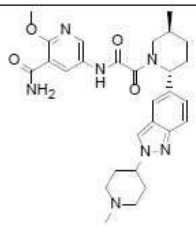
[0961]

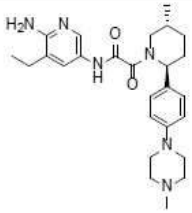
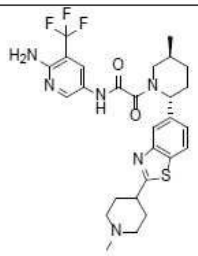
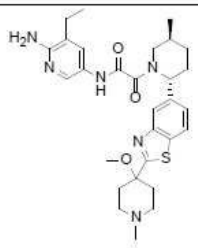
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1107	abs	a		aaa	a*	aa*	B	A*
	1108	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1109	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1110	and/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1111	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1112	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

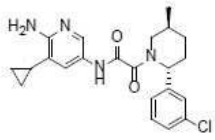
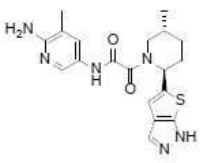
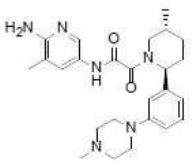
[0962]

[0963]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1113	and/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1114	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1115		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

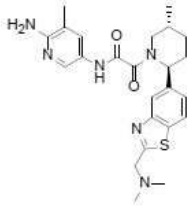
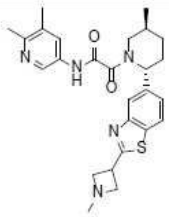
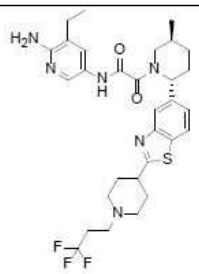
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1116	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1117	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1118		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[0964]

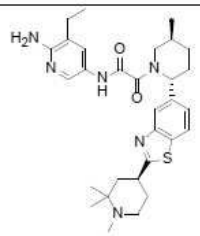
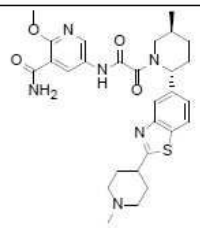
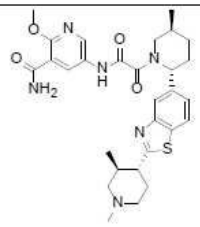
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1119	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1120	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1121	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

[0965]

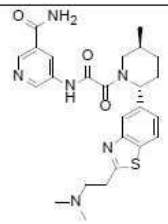
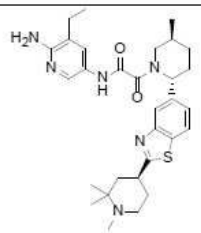
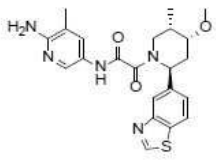
[0966]

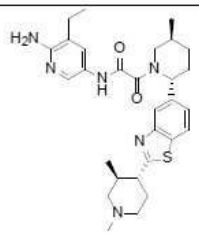
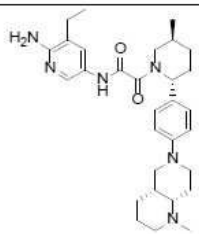
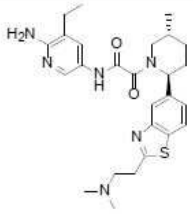
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1122	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1123	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1124	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

[0967]

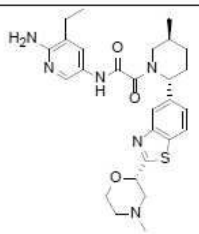
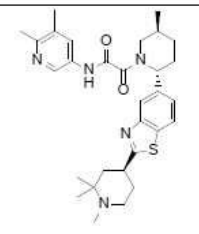
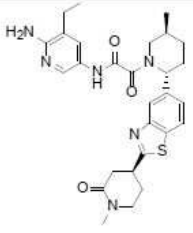
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1125	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1126	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1127		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[0968]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1128	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1129	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1130	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

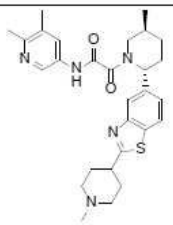
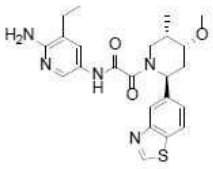
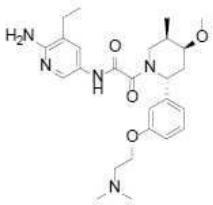
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1131	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1132	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1133	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		B*

[0969]

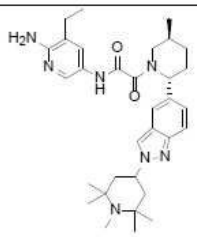
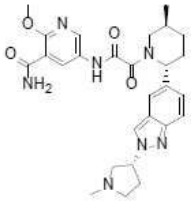
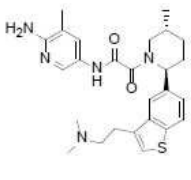
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1134	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1135	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1136	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

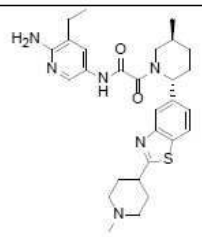
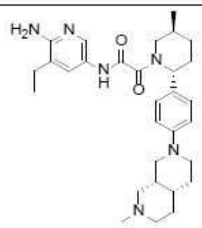
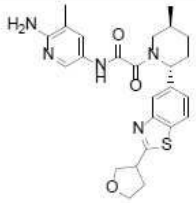
[0970]

[0971]

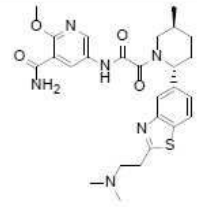
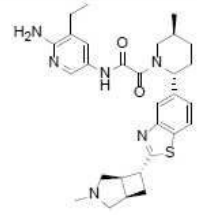
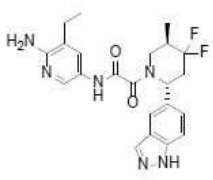
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1137	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1138	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1139	and/rel	b	bb	bbb	a*	aa*	B	A*

[0972]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1140		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1141		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1142	and/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	B	A*

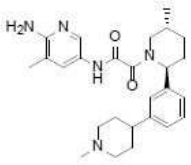
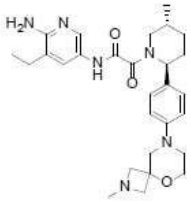
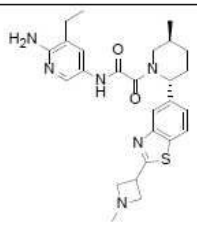
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1143	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1144	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1145	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

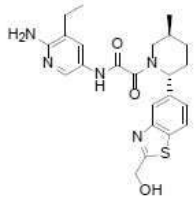
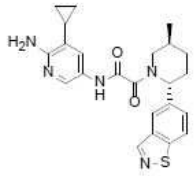
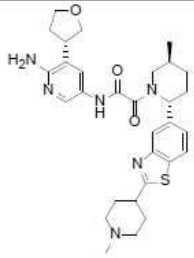
[0973]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1146	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1147		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1148	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*	A	B*

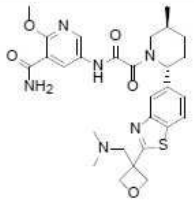
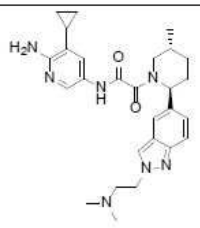
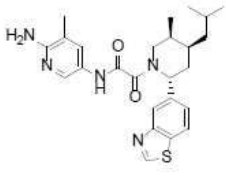
[0974]

[0975]

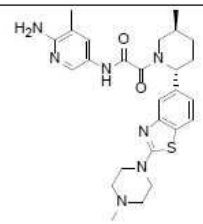
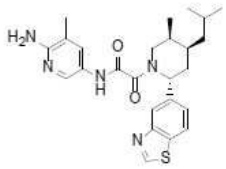
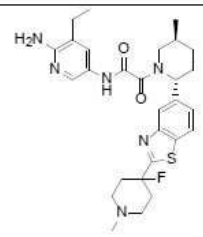
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1149	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1150	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1151	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1152	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1153	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1154	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

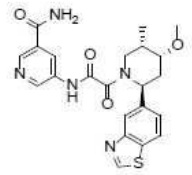
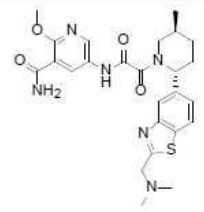
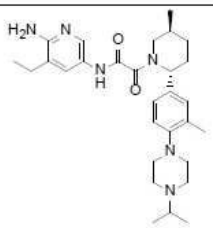
[0976]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1155		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1156	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1157		c	cc	ccc	c*	cc*		C*

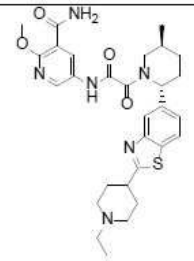
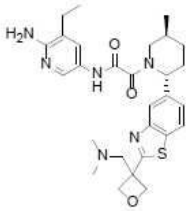
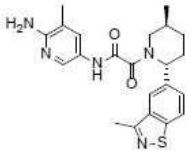
[0977]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1158	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1159	or/rel							
	1160		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[0978]

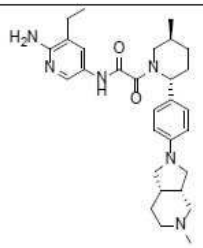
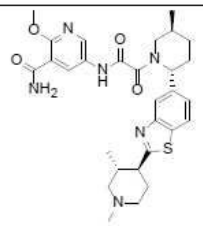
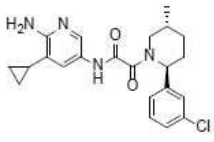
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1161	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1162	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1163		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0979]

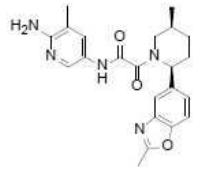
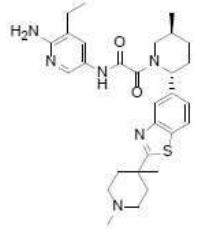
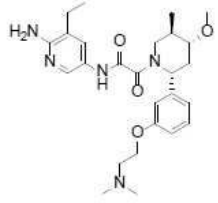
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1164	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1165	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1166	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

[0980]

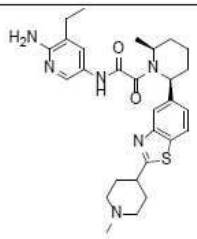
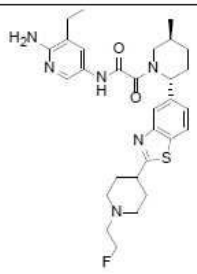
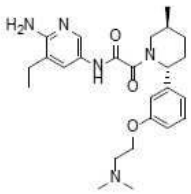
[0981]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1167	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1168		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1169	or/rel	c	cc	bbb				C*

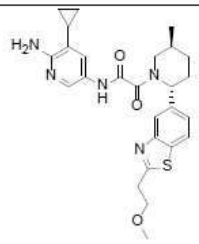
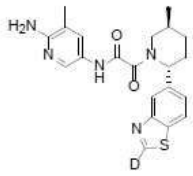
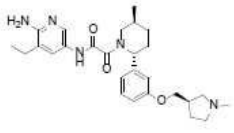
[0982]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1170	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1171	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1172	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

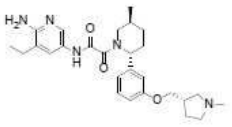
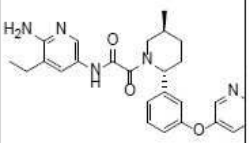
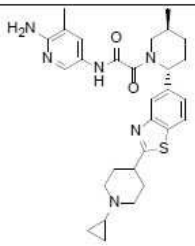
[0983]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1173	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1174	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1175	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

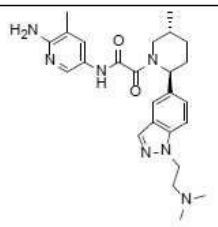
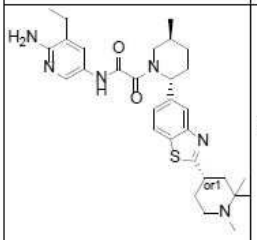
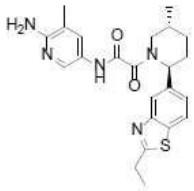
[0984]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1176	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1177	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1178	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

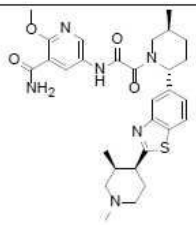
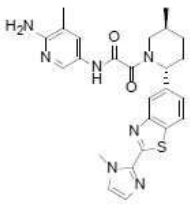
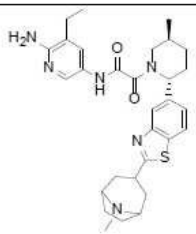
[0985]

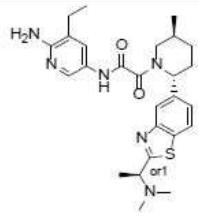
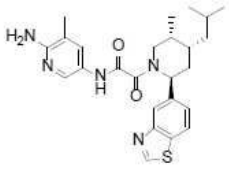
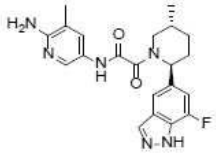
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1179	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1180	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1181	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

[0986]

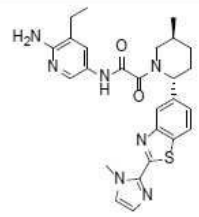
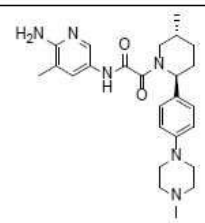
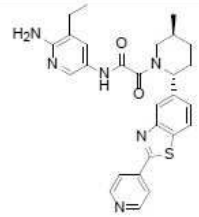
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1182	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1183	abs							
	1184	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*

[0987]

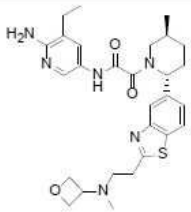
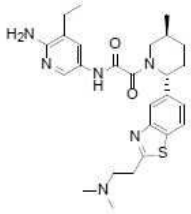
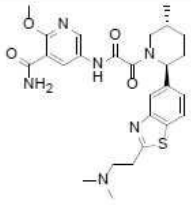
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1185		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1186	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1187	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1188	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1190	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1191	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

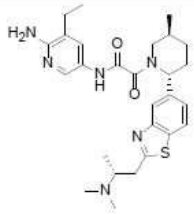
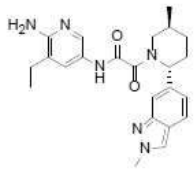
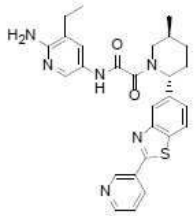
[0988]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1192	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1193	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1194	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0989]

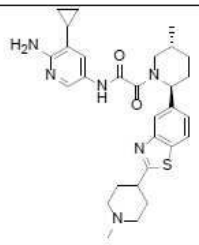
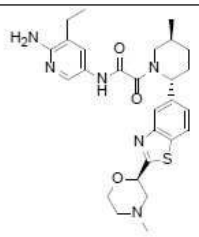
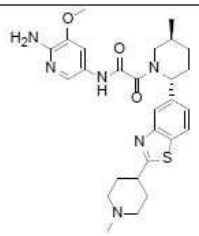
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1195	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1196	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1197	or/rel	c	cc	ccc				B*

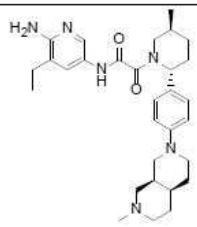
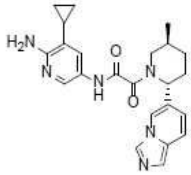
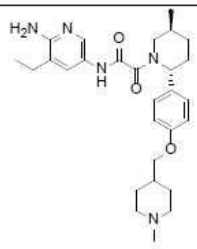
[0990]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1198	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1199	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1200	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

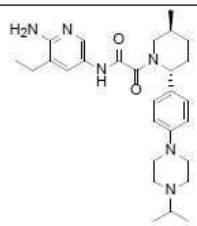
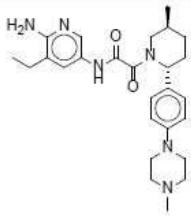
[0991]

[0992]

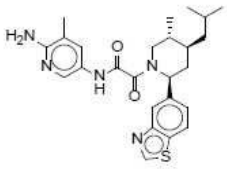
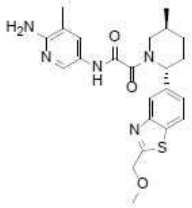
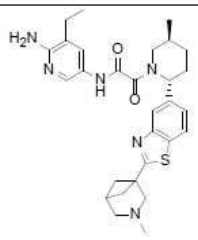
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1201	abs	c	cc	bbb	c*	bb*	B	A*
	1202	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1203	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1204	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1205	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1206	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

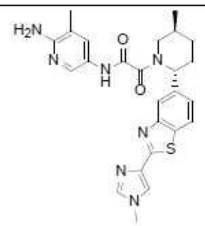
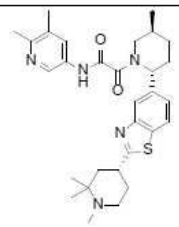
[0993]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1207	or/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1208	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1209	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

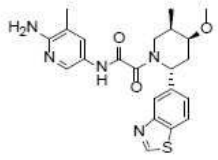
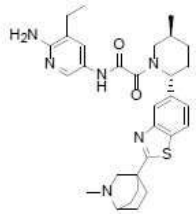
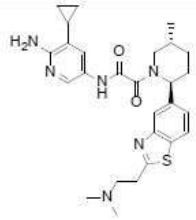
[0994]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1210	or/rel	b	bb	aaa	c*	bb*		B*
	1211	or/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*
	1212		a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

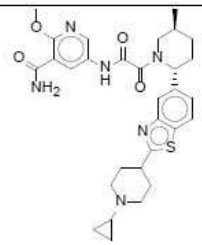
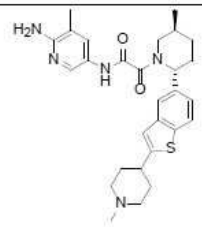
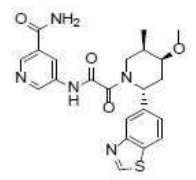
[0995]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1213	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1214	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1215	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[0996]

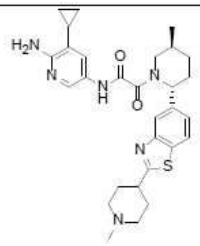
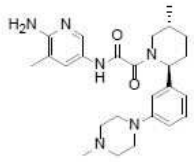
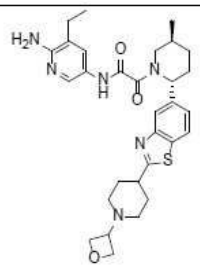
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1216	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1217		a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1218	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

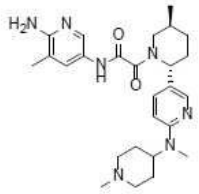
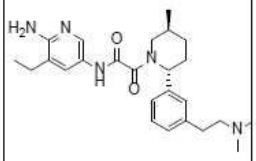
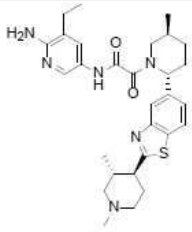
[0997]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1219	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1220	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1221	or/rel	c		bbb	c*	bb*	A	B*

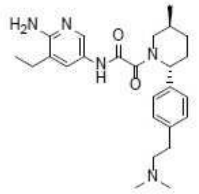
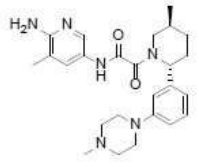
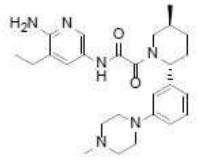
[0998]

[0999]

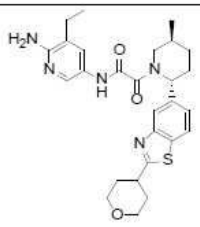
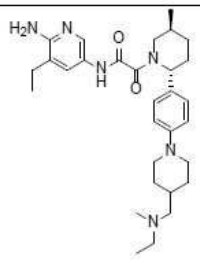
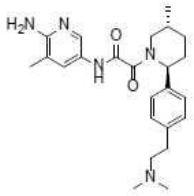
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1222	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1223	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1224	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1225	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1226	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1227	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1000]

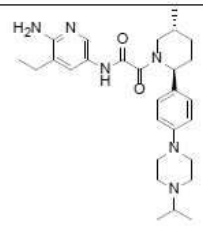
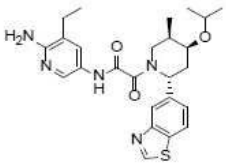
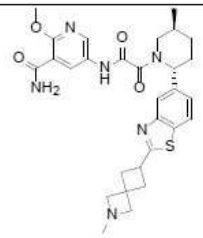
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1228	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1229	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1230	rac							

[1001]

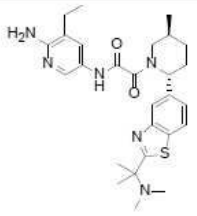
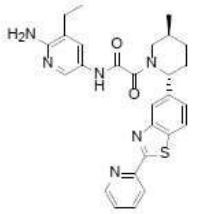
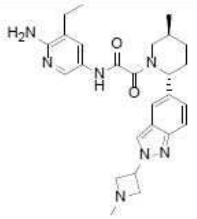
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1231	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1232	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1233	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	B	A*

[1002]

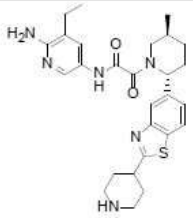
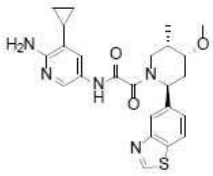
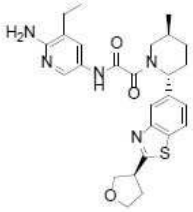
[1003]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1234	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1235	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1236	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

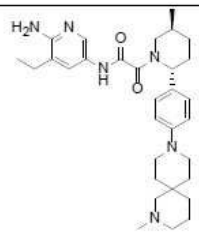
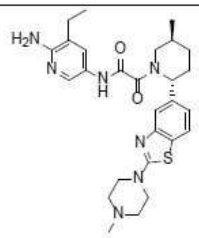
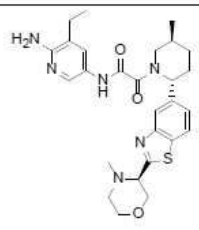
[1004]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1237	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1238	abs	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1239		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

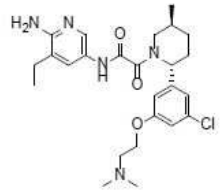
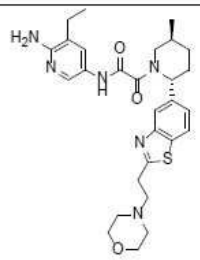
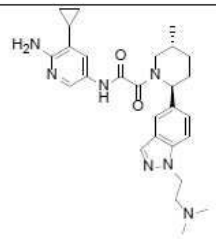
[1005]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1240	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1241	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1242	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

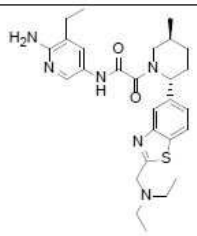
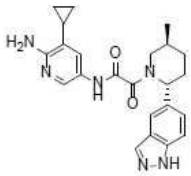
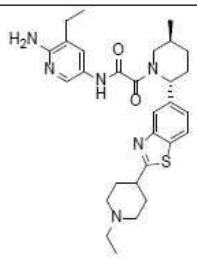
[1006]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1243	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1244	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1245	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

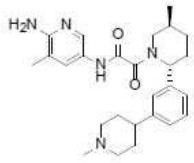
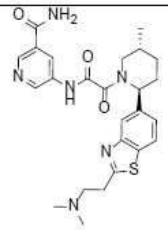
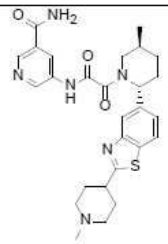
[1007]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1247	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1248	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1249	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

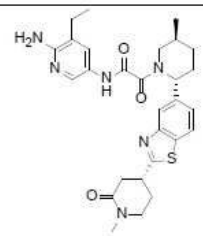
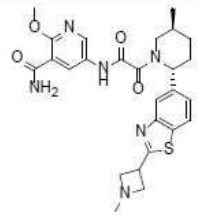
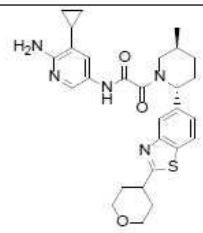
[1008]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1250	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1251	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1252	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

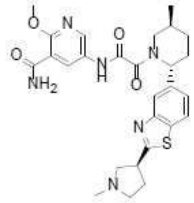
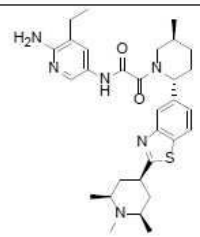
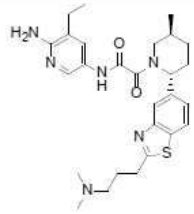
[1009]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1253	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1254	or/rel	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1255	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

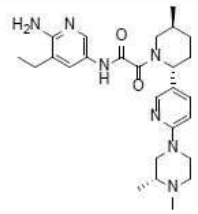
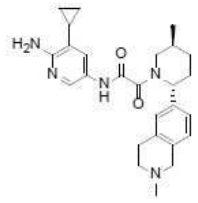
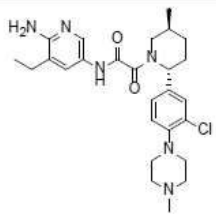
[1010]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1256	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1257		a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1258	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

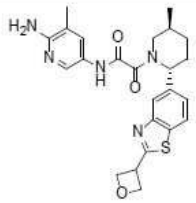
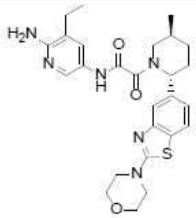
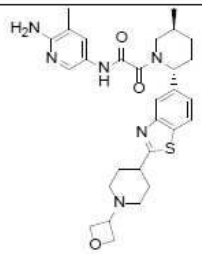
[1011]

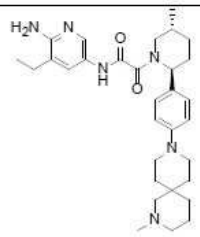
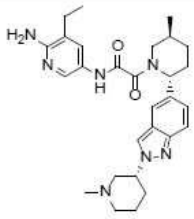
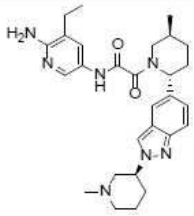
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1260	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1261	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1262	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1012]

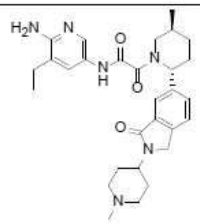
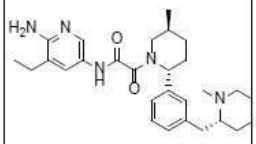
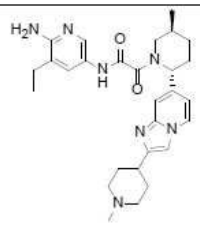
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1263	abs	b	cc	aaa	b*	aa*	A	A*
	1264	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1265	and/rel	b		bbb	b*	aa*	A	A*

[1013]

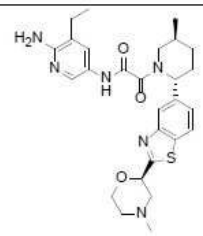
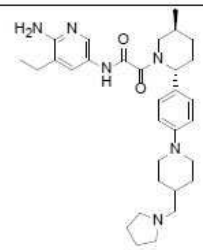
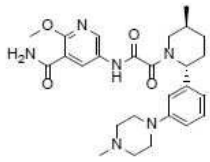
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1266	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1267	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1268	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1269	or/rel	c	cc	bbb	c*	bb*		B*
	1270	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1271	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

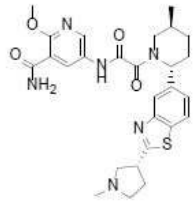
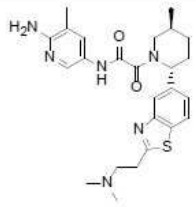
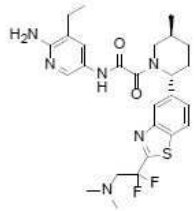
[1014]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1272	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1273	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1274	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

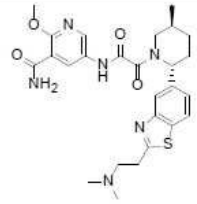
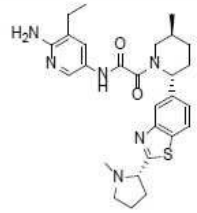
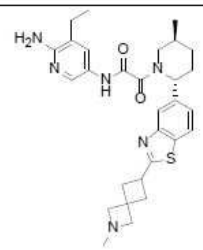
[1015]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1275	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1276	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1277	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*

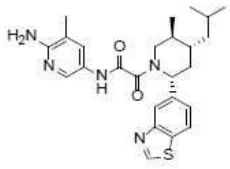
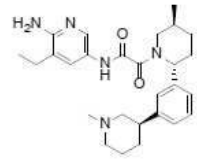
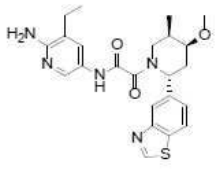
[1016]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1278	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1279	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	C	A*
	1280	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

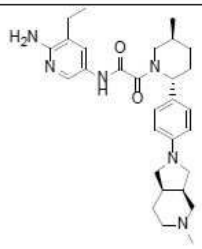
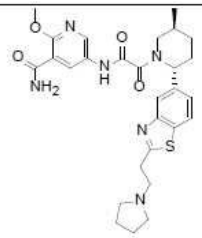
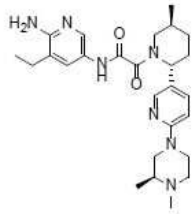
[1017]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1281	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1282	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1283	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

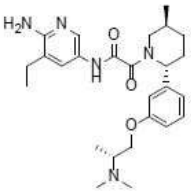
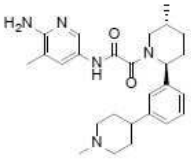
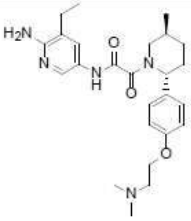
[1018]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1284	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1285	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1286	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

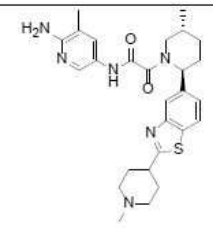
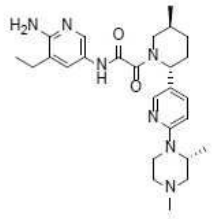
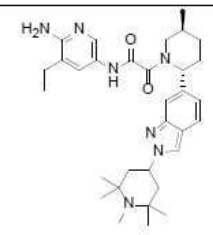
[1019]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1287	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1288	abs	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1289	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

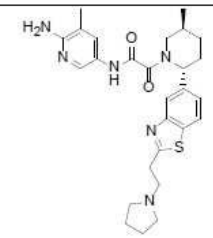
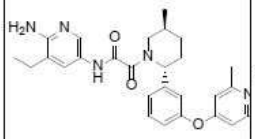
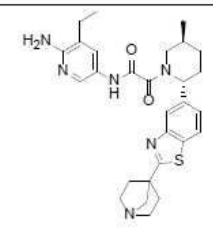
[1020]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1290		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1291	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*		C*
	1292	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

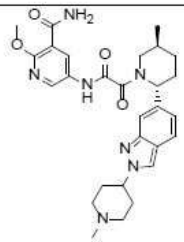
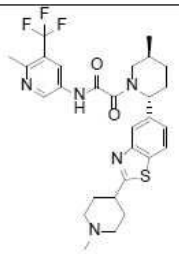
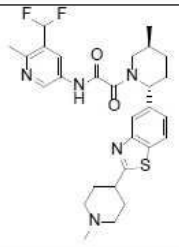
[1021]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1293	or/rel	0		0	b*	aa*	B	A*
	1294	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1295	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1022]

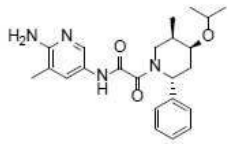
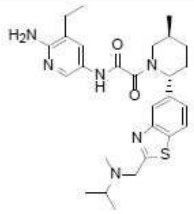
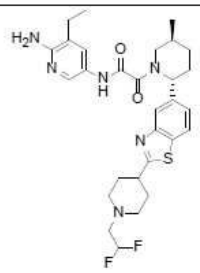
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1296	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1297	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1298		b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

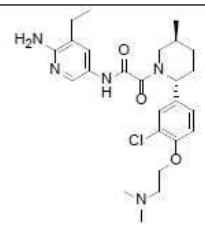
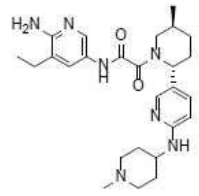
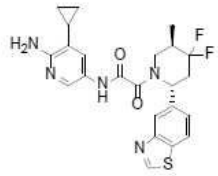
[1023]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1299		a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1300	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1301	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

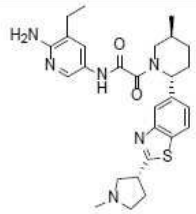
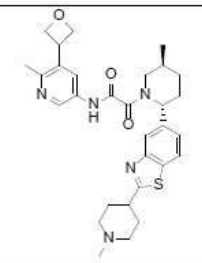
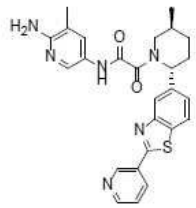
[1024]

[1025]

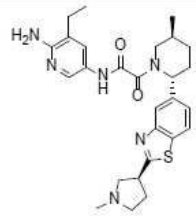
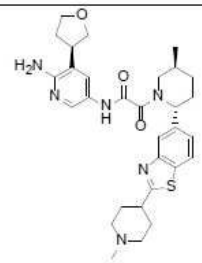
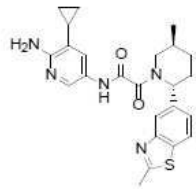
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1302	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1303	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1304	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1305	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1306	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1307	or/rel	c	bb	bbb	c*	aa*	A	A*

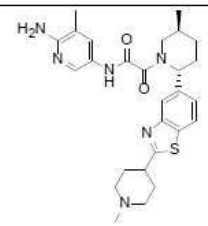
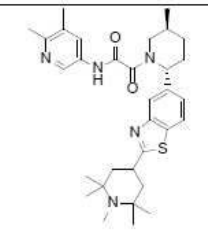
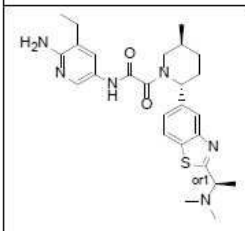
[1026]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1308	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1309	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1310	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1027]

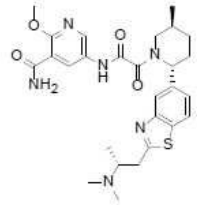
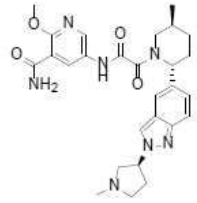
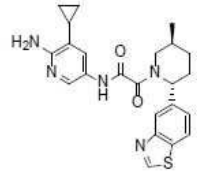
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1311	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1312	abs	a	aa	aaa	c*	aa*		A*
	1313	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[1028]

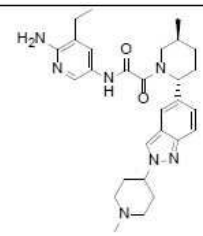
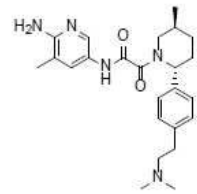
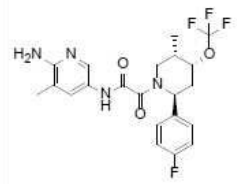
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1314	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1315	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1316	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1029]

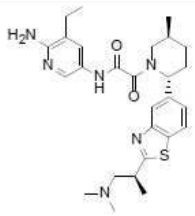
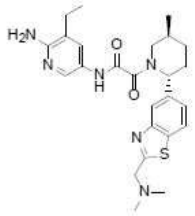
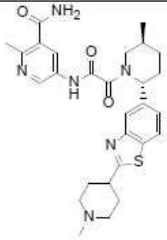
[1030]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1317	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1318		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1319	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

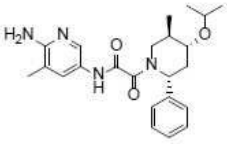
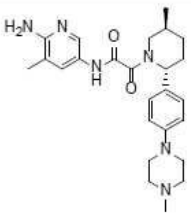
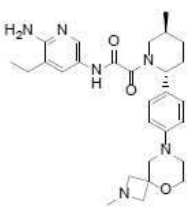
[1031]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1321		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1322	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1323	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

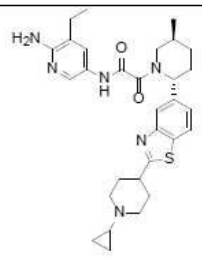
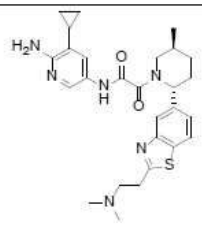
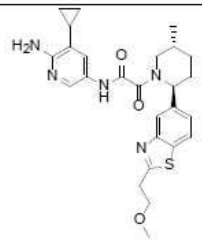
[1032]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1324	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1325	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1326	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

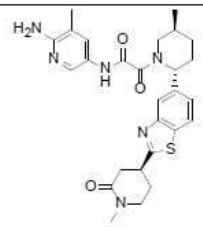
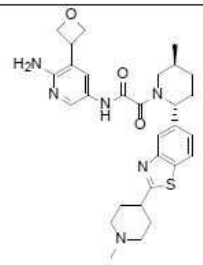
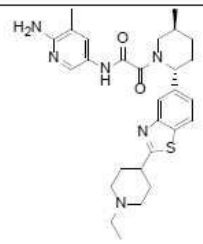
[1033]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1327	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		B*
	1328	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1329	and/rel	b	bb	bbb	c*	aa*		A*

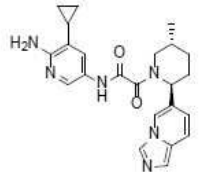
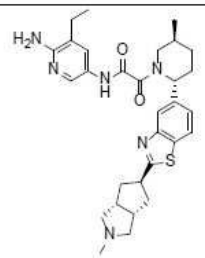
[1034]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1330	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1331	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1332	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*

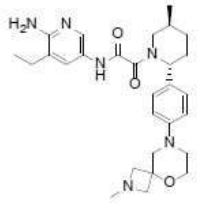
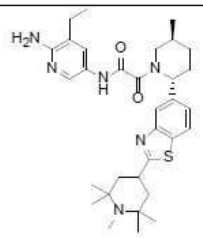
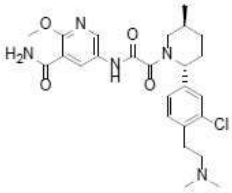
[1035]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1333	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1334	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1335	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

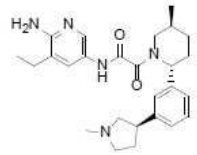
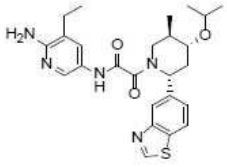
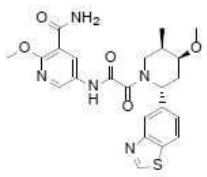
[1036]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1336	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*		B*
	1337	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1338	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

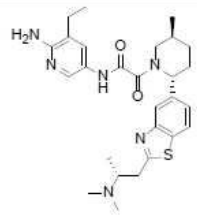
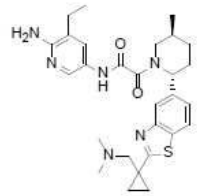
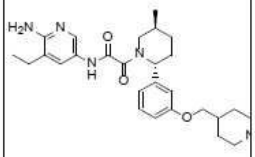
[1037]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1339	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1340	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1341	abs	b	aa	aaa	c*	aa*		A*

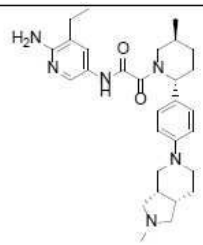
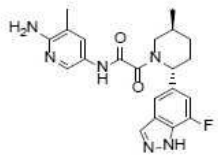
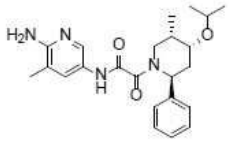
[1038]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1342	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1343	and/rel	b	bb	bbb	b*	aa*	A	A*
	1344	or/rel	c	cc	ccc	c*	bb*		B*

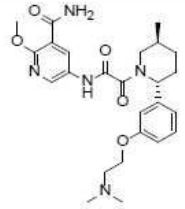
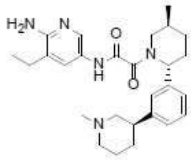
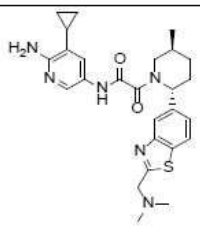
[1039]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1345	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1347		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1348	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

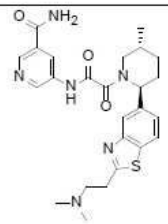
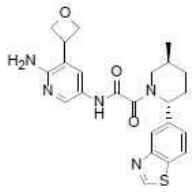
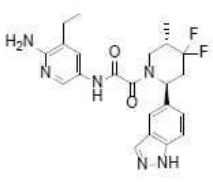
[1040]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1349	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1350	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1351	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

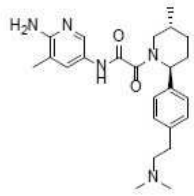
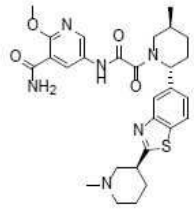
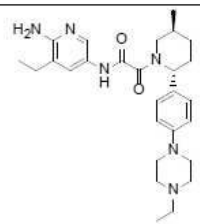
[1041]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1352	abs	a	aa	aaa	c*	aa*		A*
	1353	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1354	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

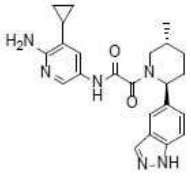
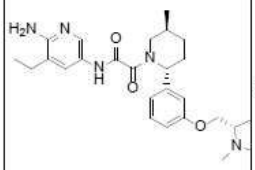
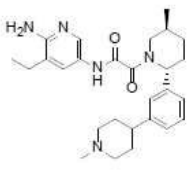
[1042]

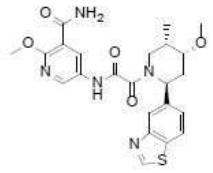
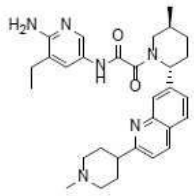
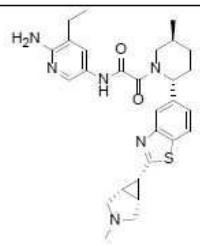
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1355	and/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1356	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1357	or/rel	b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*

[1043]

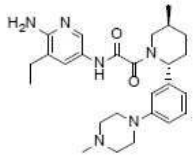
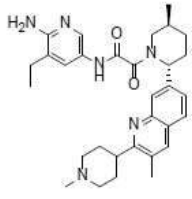
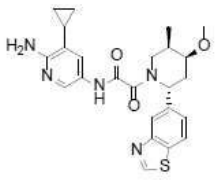
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1358	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1359		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1360	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*

[1044]

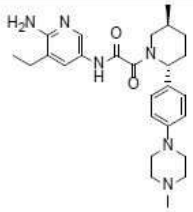
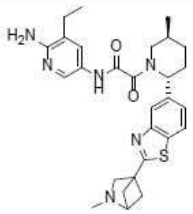
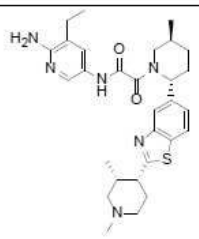
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1361	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1362	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1363	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1364	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1365		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1366		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

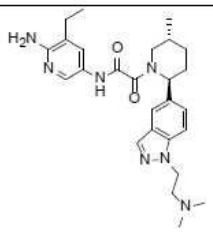
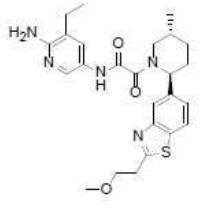
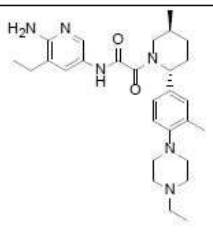
[1045]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1367	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1368		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1370	or/rel	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1046]

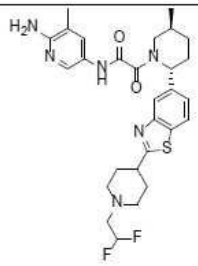
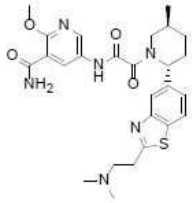
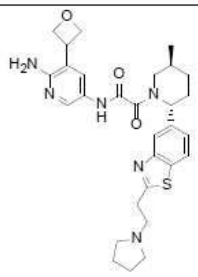
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1371	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1372		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1373	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	B	A*

[1047]

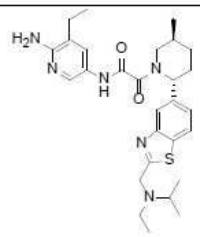
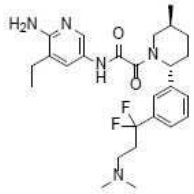
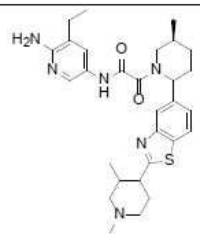
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1374	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1375	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1376		b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[1048]

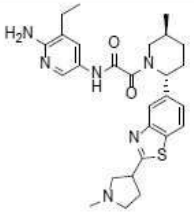
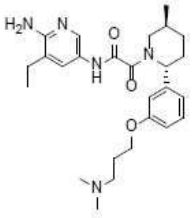
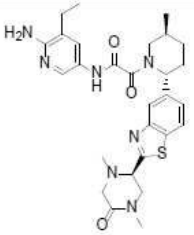
[1049]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1377	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1378	or/rel	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1379	abs	b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*

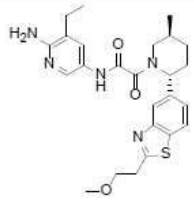
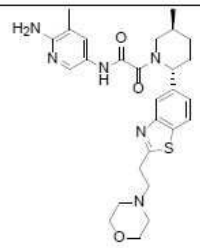
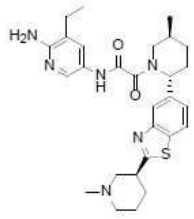
[1050]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1380	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1381	abs	a		aaa	b*	aa*	A	A*
	1382	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

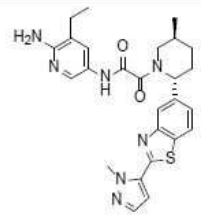
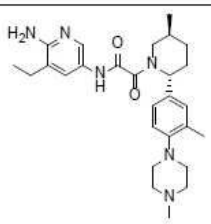
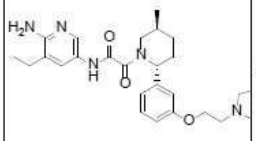
[1051]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1383	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1384	abs	b		aaa	a*	aa*	A	A*
	1385	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

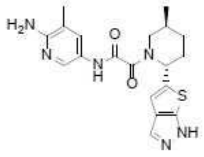
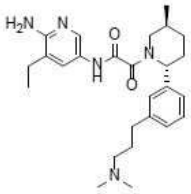
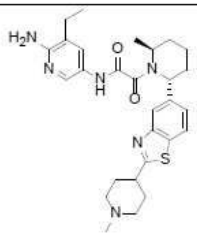
[1052]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1386	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1387	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	B	A*
	1388	abs	a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

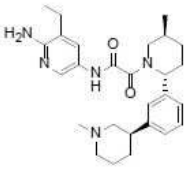
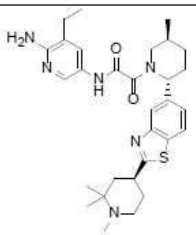
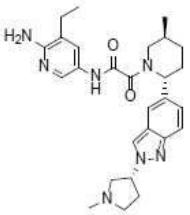
[1053]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1389	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1390		b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1391	abs	a	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

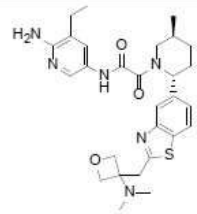
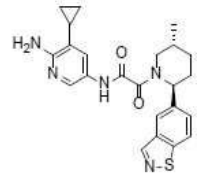
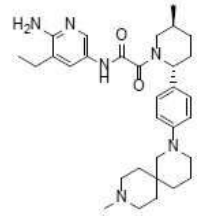
[1054]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1392	or/rel	b	bb	aaa	b*	aa*	A	A*
	1393	abs	b		aaa	b*	aa*	A	A*
	1395		b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

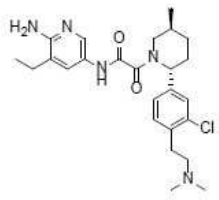
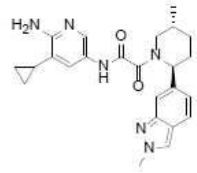
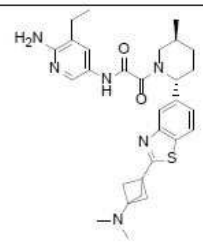
[1055]

구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1396	abs							
	1397	abs	b	aa	aaa	a*	aa*	A	A*
	1398		b	bb	aaa	a*	aa*	A	A*

[1056]

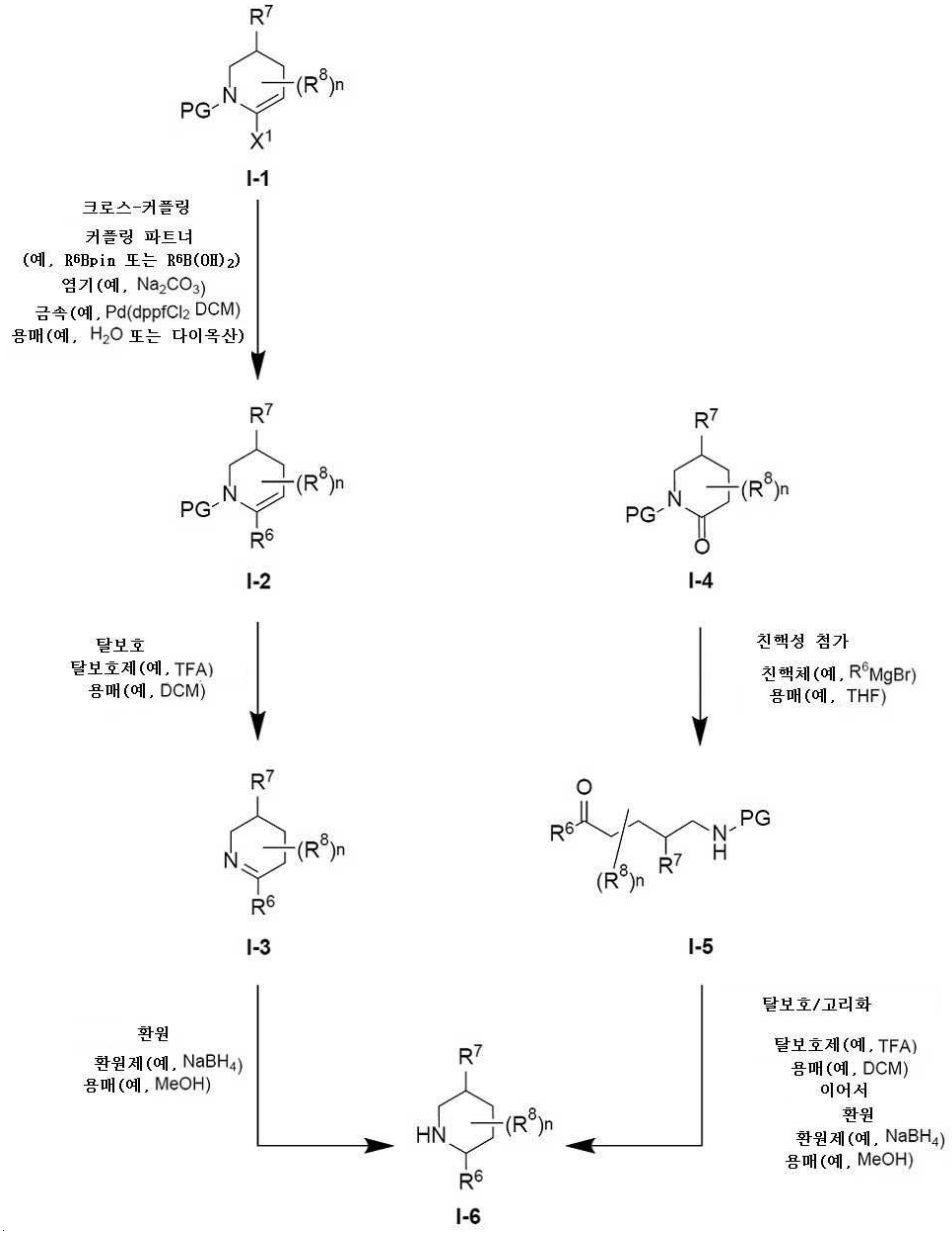
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1399	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1400	or/rel	c	cc	ccc	c*	cc*		C*
	1401	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*

[1057]

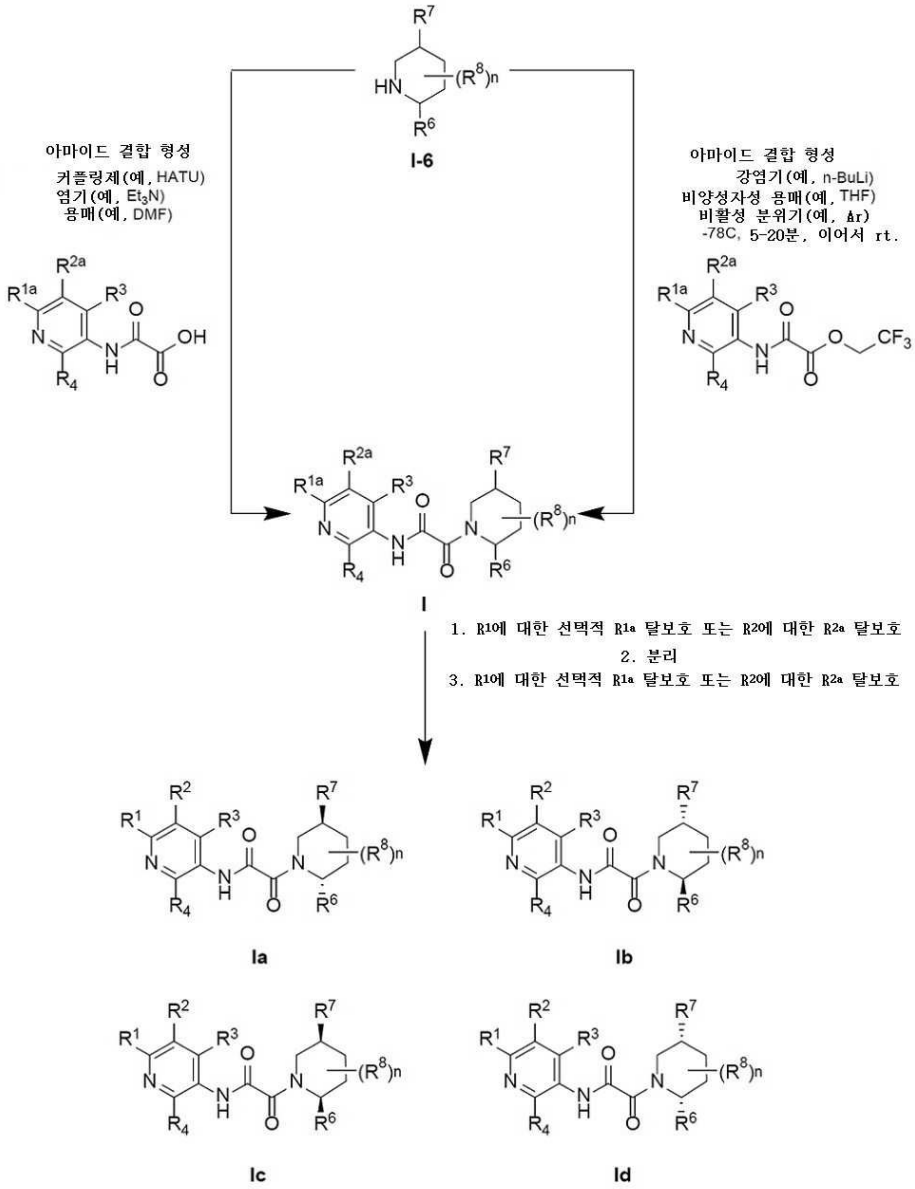
구조	번호	입체	SAM IC50	보조인자 무함유/rel IC50	MTA IC50	HAP1 MTAP 온전한 IC50	HAP 1 MTAP 결손된 IC50	MTAP 온전한/결손된 비	HAP1 MTAP 결손된 생존능
	1402	abs	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1403	or/rel	b	aa	aaa	b*	aa*	A	A*
	1404		a	aa	aaa	a*	aa*	A	A*

[1058] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화학식 (I) 및 (Ia)의 화합물은 반응식 1에 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[1059] **반응식 1.**



[1060]



[1061]

[1062] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 혼합물로부터 분리될 수 있으며, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같고, R^{1a}는 R^1 및 -NH-PG로부터 선택되고 R^{2a}는 R^2 및 -NH-PG로부터 선택되되, PG는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 질소 보호기(예컨대, -Boc)이다. 소정의 실시형태에서(예컨대, R^{1a}가 NH-PG이고 R^1이 $-NH_2$이거나 또는 R^{2a}가 NH-PG이고 R^2가 $-NH_2$인 경우), 탈보호 단계는 R^{1a}를 R^1로 또는 R^{2a}를 R^2로 전환시키는데 이용된다. 탈보호 단계는 분리 단계 전 또는 후에 일어날 수 있다. 보호기 -PG(예컨대, -Boc)를 제거하기 위한 조건은, 예를 들어, 산성 조건(예컨대, 물/다이옥산, 양성자성 용매(예컨대, 메탄올) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이옥산) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 클로로폼 등) 중 TFA)을 이용할 수 있다.

[1063] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 I-6의 화합물을 아마이드 결합 커플링 조건에 적용함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 I-6의 화합물과 화학식 I-7의 화합물의 아마이드 결합 커플링을 통해 제조된다. 화학식 I-6 및 화학식 I-7의 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 생성하는 공지된 조건의 예는 커플링제, 예컨대, CDI, HATU, HOBT, HBTU 또는 PyBOP, 염기, 예컨대, 수소화물 염기, 예컨대, NaH 또는 KH, 아민 염기, 예컨대, DBU, NEt_3 및 $NEt(^iPr)_2$ 또는 탄산염 염기, 예컨대, Na_2CO_3, K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3를 첨가하는 것 및 일 실시형태에서 반응물을 0℃에서 내지 실온 또는 다른 실시형태에서 70℃ 또는 그 초과의 온도에서, 예를 들어, 70℃ 내지 110℃의 범위, 또는 70℃ 내지 80℃의 범위의 온도에서, 또는 80℃에서 교반하는 것을 포

함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 반응은, 제한되지 않지만, DMF 및 MTBE와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 I-6의 화합물과 화학식 I-8의 화합물의 아마이드 결합 커플링을 통해 제조된다. 화학식 I-6 및 화학식 I-8의 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 생성하는 공지된 조건의 예는 염기, 예컨대, 유기리튬 염기, 예컨대, *n*-BuLi, *t*-BuLi, 리튬 다이아이소프로필아마이드(LDA), 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(LiHMDS), 수소화물 염기, 예컨대, NaH 또는 KH, 아민 염기, 예컨대, DBU, NEt_3 및 $NEt(^iPr)_2$ 또는 탄산염 염기, 예컨대, Na_2CO_3, K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3를 첨가하는 것 및 일 실시형태에서 반응물을 0℃에서 내지 실온 또는 다른 실시형태에서 70℃ 또는 그 초과의 온도에서, 예를 들어, 70℃ 내지 110℃의 범위, 또는 70℃ 내지 80℃의 범위의 온도에서, 또는 80℃에서 교반하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 반응은, 제한되지 않지만, THF, Et_2O, TMEDA, DME 및 MTBE 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다.

[1064] 일부 실시형태에서, 화학식 I-5의 화합물은 화학식 I-6의 화합물을 제조하기 위하여 일련의 탈보호, 고리화 및 환원을 겪는다. 보호기(PG), 예컨대, MoM 또는 Boc의 제거를 위한 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, Boc 탈보호는 산에 의한 처리를 포함할 수 있다. 예시적인 산은 TFA 및 HCl을 포함하고, 예시적인 용매는 메탄올과 같은 양성자성 용매, DCM 및 헥사플루오로아이소프로판올과 같은 할로겐화 용매 또는 다이옥산 및 다이메틸에터와 같은 에터 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 I-5의 화합물의 탈보호 시에, 자발적 고리화를 겪어 환식 이민을 형성할 수 있다. 환식 이민의 환원은 수소화물 환원제, 예컨대, $NaBH_4$ 또는 $LiAlH_4$, 실리콘 환원제, 예컨대, Cl_3SiH와 같은 환원제, 또는 촉매, 예컨대, Ir 촉매, Ru 촉매, Pd 촉매(예컨대, Pd/C, $Pd(OAc)_2$)의 존재하에서의 H_2 환원을 사용하여 달성될 수 있다.

[1065] 화학식 I-5의 화합물은 화학식 I-4의 화합물에 친핵성 첨가에 의해 제조될 수 있다. 친핵성 첨가는 그리냐르 시약(Grignard reagent), 예컨대, R^6MgBr을 사용하여 달성될 수 있다. 친핵성 첨가 반응은 제한 없이 THF, Et_2O, TMEDA, DME 및 MTBE 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다.

[1066] 대안적으로, 화학식 I-6의 화합물은 화학식 I-3의 화합물의 환원을 통해서 제조될 수 있다. 화학식 I-3의 화합물의 환원은 수소화물 환원제, 예컨대, $NaBH_4$, 또는 $LiAlH_4$, 실리콘 환원제, 예컨대, Cl_3SiH와 같은 환원제, 또는 촉매, 예컨대, Ir 촉매, Ru 촉매, Pd 촉매(예컨대, Pd/C, $Pd(OAc)_2$)의 존재하에서의 H_2 환원을 사용하여 달성될 수 있다.

[1067] 일부 실시형태에서, 화학식 I-2의 화합물은 탈보호/이중 결합 이동을 겪어, 화학식 I-3의 화합물을 제공할 수 있다. 보호기(PG), 예컨대, MoM 또는 Boc의 제거를 위한 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, Boc 탈보호는 산에 의한 처리를 포함할 수 있다. 예시적인 산은 TFA 및 HCl을 포함하고, 예시적인 용매는 메탄올과 같은 양성자성 용매, DCM 및 헥사플루오로아이소프로판올과 같은 할로겐화 용매 또는 다이옥산 및 다이메틸에터와 같은 에터 용매를 포함한다.

[1068] 일부 실시형태에서,I-2의 화합물은 화학식 I-1의 화합물(식 중, X는 이탈기, 예컨대, 할로겐 또는 $-OSO_2CF_3$임)과 적합한 크로스-커플링 파트너의 크로스-커플링을 통해 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적합한 크로스-커플링 파트너는, 붕소-함유 크로스-커플링 파트너, 예컨대, $R^6B(OH)_2$ 또는 R^6Bpin을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1069] *대안적인 실시형태*

[1070] 대안적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수소는 ^2H(D 또는 중수소) 또는 ^3H(T 또는 삼중수소) 일 수 있고; 탄소는, 예를 들어, ^{13}C 또는 ^{14}C일 수 있고; 산소는, 예를 들어, ^{18}O일 수 있고; 질소, 예를 들어, ^{15}N일 수 있는 등이다. 다른 실시형태에서, 특정 동위원소(예컨대, ^3H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O, 또는 ^{15}N)는 화합물의 특정 부위를 점유하는 원소의 총 동위원소 풍부도의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.9%를 나타낼 수 있다.

[1071] *약제학적 조성물*

[1072] 다른 양상에서, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1073] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 애주번트"는 본 명세서에서 제공되는 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고, 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료량의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여될 때 비독성인 담체 또는 애주번트를 지칭한다.

[1074] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트 및 비히클은, 이온교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자가 유화형 약물 전달 시스템(self emulsifying drug delivery system: SEDDS), 예컨대, d-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 석시네이트, Tween 또는 기타 유사한 고분자 전달 매트릭스와 같은 약제학적 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 메톡시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지. 사이클로덱스트린, 예컨대, α-, β- 및 ɣ-사이클로덱스트린, 또는 화학적으로 변성된 유도체, 예컨대, 2 및 3 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린을 포함하는 하이드록시알킬사이클로덱스트린을 포함하지만, 이들로 제한되지 않거나, 또는 기타 가용화된 유도체가 또한 본 명세서에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 향상시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[1075] 약제로서 사용되는 경우, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 전형적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 약제학적 분야에 잘 알려진 방법으로 제조될 수 있고 적어도 하나의 활성 화합물을 포함한다.

[1076] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물에 관하여, 담체는비경구 담체, 경구 또는 국소 담체이다.

[1077] 본 발명은 또한 약제 또는 의약(예컨대, 치료를 필요로 하는 대상체에서 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 질환의 치료를 위한 의약)으로서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)(또는 이의 약제학적 조성물)에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 질환은 증식성 질환이다. 추가의 실시형태에서, 질환은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암이. 일 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1078] 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 대상체에서 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 질환의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) (또는 이의 약제학적 조성물)에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 질환은 증식성 질환이다. 추가의 실시형태에서, 질환은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암이다. 일 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1079] 본 발명은 또한 의약(예컨대, 치료를 필요로 하는 대상체에서 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 질환의 치료를 위한 의약)의 제조에서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)(또는 이의 약제학적 조성물)에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 질환은 증식성 질환이다. 추가의 실시형태에서, 질환은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암이다. 일 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포

림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1080] 일반적으로, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 치료적 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 일반적으로 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[1081] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사 투여에 의해 투여될 수 있다.본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 임의의 통상적인 비독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 제제의 pH는 제제화된 화합물 또는 그의 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위해 약제학적으로 허용 가능한 산, 염기 또는 완충제로 조정될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 윤활막내, 흉골내, 척수강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[1082] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나 보다 일반적으로, 조성물은 정확한 투약을 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약학적 부형제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 미리 채워진 미리 측정된 앰플 또는 주사기 또는 고체 조성물의 경우 알약, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 일반적으로 미량 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 원하는 투여 형태를 형성하는 데 도움이 되는 다양한 비히클 또는 담체 및 가공 보조제이다.

[1083] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁제 및 분배제, 착색제, 향미제 등을 포함하는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어 다음 성분 중 임의의 것 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 미정질 셀룰로스, 트래거캔스 검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 유당과 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘 과 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제.

[1084] 주사 가능한 조성물은 전형적으로 주사가능한 멸균 식염수 또는 인산염 완충 식염수 또는 당업계에 공지된 다른 주사가능한 담체를 기반으로 한다. 이전과 같이, 이러한 조성물의 활성 화합물은 일반적으로 미량 성분이며, 종종 약 0.05 내지 10 중량%이고 나머지는 주사가능한 담체 등이다. 약제학적 조성물은 멸균 주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, Tween 80) 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어 1,3-부탄다이올 용액과 같은 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한 멸균 고정 오일은 일반적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용된다. 이를 위해 합성 모노 또는 디글리세리드를 포함하여 무자극 고정 오일을 사용할 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 특히 폴리옥시에틸화 버전에서 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약제학적으로 허용 가능한 오일과 같이 주사제의 제조에 유용한다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 카르복시메틸 셀룰로스 또는 에멀션 및/또는 현탁액과 같은 약제학적으로 허용 가능한 투여 형태의 제형화에 일반적으로 사용되는 유사 분산제를 함유할 수도 있다. Tween 또는 Span와 같은 기타 일반적으로 사용되는 계면활성제 및/또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여 형태의 제조에 일반적으로 사용되는 기타 유사한 유화제 또는 생체이용률 향상제도 제형화 목적으로 사용될 수 있다.

[1085] 경피 조성물은 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 전형적으로 제형화된다. 연고로 제형화될 때 활성 성분은 일반적으로 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 결합된다. 대안적으로, 활성 성분은 예를 들어 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화될 수 있다. 이러한 경피 제형은 당업계에 잘 알려져 있으며 일반적으로 활성 성분 또는 제형의 안정성의 피부 침투를 향상시키기 위한 추가 성분을 포함한다. 이러한 모든 공지된 경피 제형 및 성분은 본 명세서에 제공된 범위 내에 포함된다.

[1086] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 경피 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 다양한 고체 매트릭스의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.

[1087] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 활성 성분을 방출하기 위해 직장에서 용융되는 적합한 비자극성 부형제 와 함께 제공된 화합물을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1088] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 방부제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 당업계에 공지된 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 용액으로 제조될 수 있다.

[1089] 경구 투여 가능, 주사 가능 또는 국소 투여 가능, 직장 투여 가능 및 비강 투여 가능 조성물에 대한 상기 기재된 성분은 단지 대표적인 것이다. 다른 물질 및 가공 기술 등은 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 문헌[Part 8 of *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 제시되어 있다.

[1090] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질에 대한 설명은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*]에서 찾을 수 있다.

[1091] 본 명세서에 제공된 조성물이 본 명세서에 기술된 화학식의 화합물과 하나 이상의 추가 치료제 또는 예방제의 조합을 포함하는 경우, 화합물 및 추가 제제 둘 다 단일 요법 요법에서 일반적으로 투여되는 용량의 약 1 내지 100%, 보다 바람직하게는 약 1 내지 100%, 보다 바람직하게는 약 5 내지 95%의 투여량 수준으로 존재해야 한다. 추가의 제제는 본 명세서에 제공된 화합물로부터 다중 투여 섭생의 일부로서 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는 단일 조성물로 본 명세서에 제공된 화합물과 함께 혼합된 단일 투여 형태의 일부일 수 있다.

[1092] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물)의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염에 관한 것이다.

[1093] 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 데 사용될 수 있는 산은 무독성 산부가염, 즉, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 하이드로브로마이드, 나이트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 석시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔설포네이트 등과 같은 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염을 형성하는 산이다.

[1094] 본 명세서에 기재된 화합물은, 예를 들어, 주사, 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 피하; 또는 경구, 협측, 비강, 경점막, 국소, 안과 제제 또는 흡입에 의해 약 0.5 내지 약 100 mg/kg 체중 범위의 투여량, 대안적으로 1 mg 내지 1000 mg/용량 사이의 투여량, 매 4 내지 120시간까지, 또는 특정 약물의 요구 사항에 따라 투여될 수 있다. 본 명세서의 방법은 원하는 또는 언급된 효과를 달성하기 위해 유효량의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 고려한다. 전형적으로, 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 1일 약 1 내지 약 6회 또는 대안적으로 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80% 활성 화합물을 함유한다.

[1095] 위에서 언급한 것보다 낮거나 높은 용량이 필요할 수 있다. 특정 환자에 대한 특정 용량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 질병, 상태 또는 증상의 중증도 및 과정, 질환, 병태 또는 증상에 대한 환자의 성향, 치료 의사의 판단을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.

[1096] 환자의 병태가 호전되면, 필요한 경우, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 조성물 또는 조합의 유지 용량을 투여할 수 있다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다 증상의 함수로서 증상이 원하는 수준으로 완화되었을 때 개선된 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나 환자는 질환 증상의 재발에 따라 장기적으로 간헐적 치료가 필요할 수 있다.

[1097] *치료 방법 및 용도*

[1098] MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 증식 장애의 치료

[1099] 일 실시형태에서, 본 발명은 MTAP-결핍-관련 및/또는 MTA-축적 증식 장애(예컨대, 암)을 갖거나 이로 진단된 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[1100] 일 실시형태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 MTAP-결핍-관련 및/또는 MTA-축적 증식 장애(예컨대, 암)의 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[1101] 일 실시형태에서, 본 발명은 MTAP-결핍-관련 및/또는 MTA-축적 증식 장애(예컨대, 암)을 갖거나 이로 진단된 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 또는 조성물은 제2 치료제와 함께 투여된다.

[1102] 일 실시형태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 MTAP-결핍-관련 및/또는 MTA-축적 증식 장애(예컨대, 암)을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 또는 조성물은 제2 치료제와 함께 투여된다.

[1103] 소정의 실시형태에서, 질환은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암이다.

[1104] 일 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1105] 일 실시형태에서, 암은 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1106] 본 명세서에 기재된 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA 협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 이를 필요로 하는 대상체에서 MTAP-결핍 세포의 증식을 저해하는 방법에서 사용될 수 있고, 상기 방법은 대상체에게 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA 협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 MTAP-결핍 세포의 증식을 저해하는 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로부터 선택된 암을 앓는다.

[1107] 본 명세서에 기재된 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA 협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 이를 필요로 하는 대상체에게 MTA-축적 세포의 증식을 저해하는 방식에서 사용될 수 있고, 상기 방법은 대상체에게 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA 협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 MTA-축적 세포의 증식을 저해하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한

다. 일 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로부터 선택된 암을 앓는다.

[1108] 본 명세서에 기재된 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 이를 필요로 하는 대상체에서 MTAP 결핍 및/또는 MTA-축적 세포의 증식을 저해하는 방법에서 사용될 수 있고, 상기 방법은 대상체에게, PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 MTAP 결핍 및/또는 MTA-축적 세포의 증식을 저해하는 데 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종으로부터 선택된 암을 앓고 있다.

[1109] 조합 요법

[1110] 본 발명은 MTAP-결핍 및/또는 MTA 축적 증식성 장애(예컨대, 암)를 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)로 in 조합 with a 제2 치료제와 조합하여 치료하는 방법을 제공한다.

[1111] 용어 "조합"(혹은 병용)은 하나의 투여 단위 형태의 고정된 조합 또는 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 및 병용 파트너(예컨대, "치료제" 또는 "보조제"라고도 하는 하기에 설명된 또 다른 약물)는 독립적으로 투여될 수 있다. 시간 간격 내에서 동시에 또는 개별적으로, 특히 이러한 시간 간격이 결합 파트너가 협력, 예를 들어, 시너지 효과를 나타내도록 허용하는 경우. 단일 구성 요소는 키트로 또는 별도로 포장될 수 있다. 성분(예컨대, 분말 또는 액체) 중 하나 또는 둘 모두는 재구성되거나 투여 전에 원하는 용량으로 희석될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "공동 투여" 또는 "조합 투여" 등은 이를 필요로 하는 단일 대상체(예컨대, 환자)에 대한 선택된 조합 파트너의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 다음의 치료 요법을 포함하도록 의도된다. 약제가 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동시에 투여되는 것은 아니다. 본 명세서에서 사용되는 "약제학적 조합"이라는 용어는 하나 이상의 치료제를 혼합 또는 조합하여 생성된 제품을 의미하며, 치료제의 고정 및 비고정 조합을 모두 포함한다. 용어 "고정 조합"은 치료제, 예를 들어, 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 조합 파트너는 둘 다 단일 실체 또는 투여량의 형태로 동시에 환자에게 투여된다. 용어 "비고정 조합"은 치료제, 예를 들어, 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 및 병용 파트너는 둘 다 별도의 독립체로서 특정 시간 제한 없이 동시에, 동시에 또는 순차적으로 환자에게 투여되며, 이러한 투여는 환자의 신체에서 두 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다. 후자는 칵테일 요법, 예를 들어 3개 이상의 치료제 투여에도 적용된다.

[1112] 용어 "조합 요법"은 본 개시내용에 기재된 치료적 상태 또는 장애를 치료하기 위한 2개 이상의 치료제의 투여를 지칭한다. 이러한 투여는 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐과 같이 실질적으로 동시적인 방식으로 이들 치료제를 동시 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 이러한 투여는 각각의 활성 성분에 대해 다중 또는 별도의 용기(예컨대, 정제, 캡슐, 분말 및 액체)로 동시 투여하는 것을 포함한다. 분말 및/또는 액체는 재구성되거나 투여 전에 원하는 용량으로 희석될 수 있다. 또한, 이러한 투여는 대략 동시에 또는 상이한 시간에 각각의 유형의 치료제를 순차적인 방식으로 사용하는 것을 포함한다.

[1113] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 다른 항암제, 항알레르기제, 메스꺼움 방지제(또는 항구토제), 진통제, 세포보호제, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다른 치료제와 조합된다.

[1114] 조합 요법에 사용하도록 고려되는 일반 화학요법제에는 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타마이드(Casodex®),

블레오마이신 설페이트(Blenoxane®), 부설판(Myleran®), 부설판 주사제(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카보플라틴(Paraplatin®), 카무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 사이클로포스파마이드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 시타라빈, 시토신 아라비노사이드(Cytosar-U®), 시타라빈 리포좀 주사제(DepoCyt®), 다카바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(Actinomycin D, Cosmegan), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포좀 주사액(DaunoXome®), 덱사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 에토포사이드(Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로우라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타마이드(Eulexin®), 테자시티빈, 젬시타빈(디플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea®), 이다루비신(Idamycin®), 이포스파마이드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라기나제(ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-머캅토퓨린(Purinethol®), 메토트렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®),마일로타그(mylotarg), 파클리탁셀(Taxol®), nab-파클리탁셀(Abraxane®), 피닉스(Yttrium90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 임플란트(Gliadel®)가 포함된 폴리페프로산 20, 타목시펜 구연산염(Nolvadex®), 테니포사이드(Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 염산염(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®) 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[1115] 본 발명의 화합물과의 조합에 대해 특히 관심있는 추가 화합물은 하기를 포함한다: EGFR-저해제, 예컨대, 세툭시맙, 파니투미맙, 에를로티닙, 게피티닙 및 EGFRi NOS; MAPK 경로 저해제, 예컨대, BRAFi, panRAFi, MEKi, ERKi; PI3K-mTOR 경로 저해제, 예컨대, 알파-특이적 PI3Ki, 팬-클래스 I PI3Ki 및 mTOR/PI3Ki, 특히 에베로리무스 및 이의 유사체.

[1116] 특정 기전을 통해 작용하는 특정 화합물 및 화합물 부류는 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 방식 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예 를 들어 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id) 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염). 예를 들어, PRMT5는 HDAC2와 같은 다른 공동 억제 분자와 함께 SWI/SNF 염색질 리모델링 복합체와 결합하는 것으로 알려져 있다. 표적 H4R3 및 H3R8에 대한 PRMT5 활성은 리신 잔기가 HDAC 효소에 의해 탈아세틸화될 때 강화된다. 따라서, HDAC 저해제는 PRMT5 저해제(WO 011/079236)와 함께 사용될 때 효과적(예컨대, 시너지 효과)일 수 있다.

[1117] 따라서, 본 개시내용의 PRMT5 저해제는 다른 화합물, 예를 들어 HDAC 저해제 또는 DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, HDAC 저해제는 트리코스타틴 A이다. 일부 실시형태에서, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제는 5-아자시티딘이다.

[1118] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 또한 MAT2A 저해제와 함께 임의의 순서로 투여 또는 동시 투여될 수 있다

[1119] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 pICIN, WDR77 또는 RIOK1을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 PRMT5 기능과 상호작용하거나 PRMT5 기능에 필요한 단백질의 저해제와 임의의 순서로 투여 또는 동시 투여될 수 있다.

[1120] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 HDM2 저해제 및/또는 5-FU와 함께 투여될 수 있다. CDKN2A 결실로 인한 HDM2 활성화의 결과로 야생형 p53의 손실이 관찰되었다. 이는 MTAP 결실 세포가 내인성 메틸-티오아데노신(MTA)에서 ATP와 메티오닌을 회수할 수 없는 것과 관련이 있다. 그 결과, 종양 세포는 5-FU 및 기타 퓨린 유사체(예컨대, 6-티오구아닌, 6-머캅토퓨린)에 대해 차별적으로 감수성이 되게 된다.

[1121] CDKN2A/MTAP 손실이 또한 p16/CDK4/6 경로의 탈조절을 유도한다는 점을 감안할 때, PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력 결합제, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 LEE011 또는 CDK 4/6 저해제(예컨대, 팔보시클립(Ibrance®), 리보시클립(Kisqali®) 및 아베마시클립(Verzenio®)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 CDK4 저해제와 조합하여 투여될 수 있다.

[1122] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대,

화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는, HDM2i, PI3K/mTOR-I, MAPKi, RTKi (EGFRi, FGFRi, METi, IGFiRi, JAKi 및 WNTi의 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 적절한 예측 마커에 의해 결정되는 관련 경로에 대한 개별 표적 종양의 의존성을 조건으로 하는 표적 치료와 함께 투여될 수 있다.

[1123] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 면역요법과 조합하여 투여될 수 있다.

[1124] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은, 예컨대, 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애(예컨대, 본 명세서에 기재된 암)를 갖는 대상체(예컨대, 인간 대상체)를 치료하기 위해 암 면역요법(예컨대, 체크포인트 차단 항체)과 함께 사용된다.

[1125] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 항-CTLA-4 항체(예컨대, 이필리무맙, 트레멜리무맙)이다.

[1126] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 항-PD-1 리간드(예컨대, PD-LI(예컨대, B7-HI 또는 CD274); 또는 PD-L2(예컨대, B7-DC 또는 CD273))이다. 일부 실시형태에서, 면역치료제는 항-PD-1 항체(예컨대, 항-PD-1 또는 항-PD-L1, 예를 들어, 니볼루맙(즉, MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT-011; AMP-224; 펨브롤리주맙; 피딜리주맙; 또는 MK-3475)이다. 일부 실시형태에서, 면역치료제는 항-PD-L1 항체(예컨대, BMS936559(즉, MDX-1105); MEDI4736; MSB0010718C(아벨루맙); 또는 MPDL-3280A)이다.

[1127] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 면역관문 차단 항체(예컨대, IMP321 및 MGA271을 포함하는 항-TIM3, 항-LAG3, 항-TIGIT)이다.

[1128] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 세포 기반 요법이다. 일부 실시형태에서, 세포 기반 요법은 CAR-T 요법이다.

[1129] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 보조자극 항체(예컨대, 항-4-1BB, 항-OX40, 항-GITR, 항-CD27, 항-CD40)이다.

[1130] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 신생항원과 같은 암 백신이다. 이러한 백신은 펩타이드 또는 RNA를 사용해서 개발될 수 있다.

[1131] 일부 실시형태에서, 면역치료제는 종양용해성 바이러스이다.

[1132] 면역치료제는 STING 경로 작용제이다. 예시적인 STING 효능제는 MK-1454 및 ADU-S100을 포함한다.

[1133] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 질환-특이적 huMAB(예컨대, 항-HER3 huMAB)와 조합하여 투여될 수 있다.

[1134] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 관심 표적 종양 상의 관련 표면 표적의 발현에 따라 ADC/ADCC와 함께 투여될 수 있다.

[1135] 일부 환자는 투여 동안 또는 투여 후에 본 발명의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)에 대해 알레르기 반응을 경험할 수 있으며; 따라서 알레르기 반응의 위험을 최소화하기 위해 종종 항알레르기제를 투여한다. 적합한 항알레르기제는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 코르티코스테로이드, 즉, 덱사메타손(예컨대, Decadron®), 베클로메타손(예컨대, Beclovent®), 하이드로코르티손(코르티손으로도 알려짐, 하이드로코르티손 석신산 나트륨, 하이드로코르티손 인산나트륨, 상품명 Ala-Cort®, 하이드로코르티손 포스페이트, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® 및 Lanacort®), 프레드니솔론(Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® 및 Prelone®이라는 상표명으로 판매), 프레드니손(Deltasone이라는 상표명으로 판매) ®, Liquid Red®, Meticorten® 및 Orasone®), 메틸프레드니솔론(6-메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨으로도 알려짐, 상표명 Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® 및 Solu-Medrol으로 판매됨) ®); 항히스타민제, 예컨대 디펜하이드라민(예컨대, Benadryl®), 하이드록시진 및 사이프로헵타딘; 및 베타-아드레날린 수용체 작용제, 알부테롤(예컨대, Proventil®) 및 테르부탈린(Brethine®)과 같은 기관지확장제를 포함한다

[1136] 일부 환자는 본 발명의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)의 투여 동안 및 투여 후에 메스꺼움을 경험할 수 있으며; 따라서 항구토제는 메스꺼움(상부 위)과 구토를 예방하는 데 사용된다. 적합한 항구토제는 아프레피탄트(Emend®), 온단세트론(Zofran®), 그라니세트론 HCl(Kytril®), 로라제팜(Ativan®. dexamethasone(Decadron®), 프로클로르페라진(Compazine®), 카소피탄트(Rezonic® 및 Zunrisa®), 및 이들의 조합을 포함한다.

[1137] 치료 기간 동안 경험하는 통증을 완화시키는 약물은 환자를 보다 편안하게 하기 위해 종종 처방된다. Tylenol®과 같은 일반적인 일반의약품 진통제가 자주 사용된다. 그러나, 하이드로코돈/파라세타몰 또는 하이드로코돈/아세트아미노펜(예컨대, Vicodin®), 모르핀(예컨대, Astramorph® 또는 Avinza®), 옥시코돈(예컨대, OxyContin® 또는 Percocet®), 옥시모르폰 하이드로클로라이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 오피오이드 진통제(Opana®) 및 펜타닐(예컨대, Duragesic®)도 중등도 또는 중증 통증에 유용하다.

[1138] 치료 독성으로부터 정상 세포를 보호하고 장기 독성을 제한하기 위한 노력으로, 세포보호제(예컨대, 신경보호제, 자유 라디칼 스캐빈저, 심장 보호제, 안트라사이클린 혈관외유출 중화제, 영양소 등)가 보조 요법으로 사용될 수 있다. 적합한 세포보호제는 아미포스틴(Ethyol®), 글루타민, 다임스나(Tavocept®), 메스나(Mesnex®), 덱스라족산(Zinecard® 또는 Totect®), 자리프로덴(Xaprila®) 및 류코보린(칼슘 류코보린, 시트로보룸 인자 및 엽산으로도 알려져 있음)을 포함한다.

[1139] 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 식별되는 활성 화합물의 구조는 표준 개요서 "The Merck Index"의 실제 판 또는 데이터베이스, 예컨대, *Patents* International(예컨대, IMS World Publications)에서 취할 수 있다.

[1140] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 하나의 화합물(예컨대, PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 단독으로 또는 다른 항암제와 함께 인간 또는 동물 대상체에 투여하기에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1141] 일 실시형태에서, 본 발명은 MTAP-결핍 및/또는 MTA 축적 증식성 장애(예컨대, 암)를 지니거나 이로 진단된 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제2 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[1142] 일 실시형태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서의 MTAP-결핍 및/또는 MTA 축적 증식성 장애(예컨대, 암)의 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제2 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[1143] 특히, 조성물은 조합 치료제로서 함께 제형화되거나 별도로 투여될 것이다.

[1144] 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 특정 시간 제한 없이 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있으며, 이러한 투여는 환자의 체내에서 두 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다

[1145] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 다른 항암제(들)는 일반적으로 주입에 의해 또는 경구로 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 투약 요법은 질환의 병기, 환자의 체력, 개별 약물의 안전성 프로필, 개별 약물의 내약성 및 조합물을 투여하는 주치의와 개업의(들)에게 잘 알려진 기타 기준에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 치료에 사용되는 특정 주기에 따라 서로 수분, 시간, 수일 또는 심지어 수주 간격으로 투여될 수 있다. 또한 주기에는 치료 주기 동안 한 약물을 다른 약물보다 더 자주 투여하고 약물 투여마다 다른 용량으로 투여하는 것이 포함될 수 있다.

[1146] 본 발명의 다른 양상에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 및 본 명세서에 개시된 바와 같은 제2 치료제가 제공된다. 대표적인 키트는 (a) 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), (b) 적어도 하나의 다른 치료제, 예를 들어 상기에 나타낸 바와 같이, 이러한 키트는 패키지 삽입물 또는 투여 지침을 포함하는 다른 라벨링을 포함할 수 있다.

[1147] 본 발명의 화합물(예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)은 또한 예를 들어, 호르몬 또는 특히 방사선의 투여와 같은 공지된 치료 과정과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 특별히 방사선 요법에 대한 불량한 감수성을 나타내는 종양의 치료를 위한 방사선 증감제로서 특히 사용될 수 있다.

[1148] 소정의 경우에, 본 발명의 화합물은 다른 항암제, 항알레르기제, 메스꺼움 방지제(또는 항구토제), 진통제, 세포보호제, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다른 치료제와 조합된다.

[1149] PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 또한 1종 이상의 DNA 손상 경로 저해제와 임의의 순서로 투여 또는 공동 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA 손상 경로 저해제는 블레오마이신, ATM 저해제(예컨대, AZD1390), USP1 저해제, WEE1 저해제(예컨대, AZD1775), 및 Chk1 저해제(예컨대, AZD7762)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, DNA 손상 경로 저해제는 DNA 알킬화제이다.

[1150] 일 실시형태에서, 본 발명은, 본 발명의 적어도 하나의 화합물(예컨대, PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 단독으로 또는 PARP 저해제와 함께, 인간 또는 동물 대상체에게 투여하기에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 벨리파립, 파미파립, CEP 9722, E7016, 이니파립 및 3-아미노벤즈아마이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1151] *환자 선택 및 모니터링*

[1152] 일 양상에서, 본 발명은, 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체(예컨대, 암 환자)가 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료적 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1153] a) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플을 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적을 지니는 인간 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시키는 단계; 및

[1154] b) 테스트 샘플을 참조품(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계,

[1155] 상기 테스트 샘플에서 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적의 존재는, 대상체가 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타낸다.

[1156] 일 양상에서, 본 발명은, 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료적 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1157] a) 상기 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플을 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적을 지니는 인간 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시키는 단계; 및

[1158] b) 테스트 샘플을 참조품(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계,

[1159] 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적의 존재는, PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타낸다 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종. 일부 실시형태에서, 방법은 암세포에서 PRMT5의 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다. PRMT5의 발현 수준은 PRMT5 저해제의 치료적으로 유효한 투여량을 결정할 때 고려될 수 있다.

[1160] 일 양상에서, 본 발명은 PRMT5 저해(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 저해)에 대한 암세포의 감수성을 결정하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1161] a) 상기 암 세포에서 MTAP의 생성, 수준, 활성, 발현 또는 존재를 검정하는 단계;

[1162] b) 암 세포에서의 MTAP의 생성, 수준, 활성, 발현 또는 존재를 각각 비암성 또는 정상 대조군 세포에서의 MTAP의 생성, 수준, 활성, 발현 또는 존재와 비교하는 단계,

[1163] 여기서 암 세포에서의 감소된 수준, 활성 또는 발현은 MTAP 결핍을 나타내고 MTAP 결핍은 상기 암 세포가 PRMT5 저해제에 감수성임을 나타낸다.

[1164] 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1165] 일 실시형태에서, 본 발명은 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 대한 암세포의 감수성을 결정하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1166] a) 암 세포 및 정상 대조군 세포 둘 다에서 MTAP 유전자 또는 이의 유전자 산물의 수준, 활성 또는 발현을 검정하는 단계, 여기서 암 세포에서의 감소된 수준, 활성 또는 발현은 MTAP 결핍을 나타냄; b) 상기 암 세포에서 PRMT5 발현을 검정하는 단계; c) 암세포와 정상 대조군 세포에서 PRMT5 발현과 PRMT5 발현을 비교하는 단계; 여기서 PRMT5 발현의 유사성 및 상기 암 세포에서 상기 MTAP 결핍의 존재는 상기 세포가 PRMT5 저해제에 감수성임을 나타낸다.

[1167] 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1168] 일 양상에서 본 발명은 암(예컨대, MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 암)을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체를 치료하는 치료적 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1169] a) (예컨대, 샘플을 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시킴으로써) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계, 여기서 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있다;

[1170] b) 테스트 샘플을 참조물(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계로서, 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 상기 대상체가 PRMT5 저해제에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내는, 상기 비교하는 단계; 및

[1171] c) 치료적 유효량의 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 단계 b)에서 식별된 대상체에게 투여하는 단계.

[1172] 일 양상에서 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 암(예컨대, MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 암)을 치료하는 치료적 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1173] a) (예컨대, 샘플을 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시킴으로써) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계, 여기서 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있다;

[1174] b) 테스트 샘플을 참조물(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계로서, 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 상기 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내는, 상기 비교하는 단계; 및

[1175] c) 치료적 유효량의 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 단계 b)에서 식별된 대상체에게 투여하는 단계.

[1176] 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1177] 일부 실시형태에서, 방법은 암세포에서 PRMT5의 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다.

[1178] 일 양상에서 본 발명은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체를 치료하는 치료적 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1179] a) (예컨대, 샘플을 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시킴으로써) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계, 여기서 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있다;

[1180] b) 테스트 샘플을 참조 샘플(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계로서, 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 상기 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내는, 상기 비교하는 단계; 및

[1181] c) PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 포함하는, 치료적 유효량의 조성물을 단계 b)에서 식별된 대상체에게 투여하는 단계.

[1182] 일 양상에서 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 암을 치료하는 치료적 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1183] a) (예컨대, 샘플을 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시킴으로써) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계, 여기서 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있다;

[1184] b) 테스트 샘플을 참조 샘플(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계로서, 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 상기 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내는, 상기 비교하는 단계; 및

[1185] c) PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 포함하는, 치료적 유효량의 조성물을 단계 b)에서 식별된 대상체에게 투여하는 단계.

[1186] 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종이다.

[1187] 일부 실시형태에서, 방법은 암세포에서 PRMT5의 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다.

[1188] 일 양상에서 본 발명은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체가 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1189] a) (예컨대, 샘플을 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시킴으로써) 상기 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플에서 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계, 여기서 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있다;

[1190] b) 테스트 샘플을 참조물(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계로서, 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 상기 대상체가 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타나타내는, 상기 비교하는 단계.

[1191] 일 양상에서 본 발명은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 연관된 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1192] a) (예컨대, 샘플을 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암세포를 검출할 수 있는 시약과 접촉시킴으로써) 상기 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플 내 MTAP 및/또는 MTA의 수준을 평가하는 단계, 여기서 MTA 수준은 직접적으로(예컨대, ELISA 또는 LC-MS/MS에 의해) 또는 간접적으로(예컨대, SDMA-변형 단백질 ELISA 또는 IHC에 의해 또는 RNA 스플라이싱에 의해) 평가될 수 있다;

[1193] b) 테스트 샘플을 참조품(예컨대, 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터 취한 참조 샘플)과 비교하는 단계, 여기서 상기 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적은 상기 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타낸다.

[1194] 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 식도암(예컨대, 식도 편평 세포 암종 또는 식도 선암종), 방광암(예컨대, 방광 요로상피세포 암종), 췌장암(예컨대, 췌장 선암종), 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC; 예컨대, 폐 편평 또는 폐 선암종), 성상세포증, 미분화 다형성 육종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 백혈병, 두경부암, 위 선암종, 점액섬유육종, 담관육종, 뇌, 위, 신장, 유방, 자궁내막, 요로, 간, 연조직, 흉막 및 대장의 암 또는 육종.

[1195] 일부 실시형태에서, 방법은 암세포에서 PRMT5의 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다.

[1196] *샘플 제조*

[1197] 본 발명은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적의 검출을 위한 검정을 추가로 제공한다. 이들은, 예를 들어, 체액, 예컨대, 혈액(예컨대, 혈청 또는 혈장) 골수, 뇌척수액, 복막/흉막액, 림프액, 복수, 장액, 가래, 누액, 대변 및 소변에서, 또는 종양 조직과 같은 조직에서 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적과 관련된 돌연변이를 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[1198] 체액 샘플은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 대상체로부터 얻을 수 있다. 체액 샘플로부터 세포 DNA를 추출하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 전형적으로, 세포를 세제로 용해시킨다. 세포 용해 후, 다양한 프로테아제를 사용하여 DNA로부터 단백질을 제거한다. 이어서 DNA를 페놀로 추출하고, 알코올 중에 석출시키고, 수성 용액(즉, 수용액)에 용해시킨다. 체액 샘플로부터 무세포 DNA를 추출하는 방법은 또한 당업계에 공지되어 있다. 흔히, 체액 샘플 내 세포 DNA를 세포로부터 분리시키고, 알코올에 석출시키고, 수성 용액에 용해시킨다.

[1199] *PRMT5 선택성의 검출*

[1200] 일단 준비된 샘플은 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적에 대해 테스트될 수 있으며, 이 중 하나 또는 둘 다는 샘플이 PRMT5 저해제를 사용한 치료에 감수성임을 나타낸다. 세포는 당업계에 공지된 기술에 의해 축적되는 MTA인 것으로 결정될 수 있다; MTA를 검출하는 방법은, include, 비제한적인 예로서, 문헌[Stevens et al. 2010. J. Chromatogr. A. 1217: 3282-3288; 및 Kirovski et al. 2011 Am. J. Pathol. 178: 1145-1152] 및 이들에 인용된 참고문헌에 기재된 바와 같이, 액체 크로마토그래피-전자분무 이온화-탠덤 질량 분광계(LC-ESI-MS/MS)를 포함한다. MTAP 결핍의 검출은 예를 들어 DNA 시퀀싱, RT-PCR을 포함한 PCR 기반 방법, 마이크로어레이 분석, 서던 블로팅, 노던 블로팅, 차세대 시퀀싱 및 딥 스틱 분석과 같은 여러 방법으로 수행할 수 있다. 일부 실시형태에서, MTAP 결핍은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예를 들어 항-MTAP 항체 또는 그의 유도체를 이용하는 면역조직화학, 및/또는 게놈 시퀀싱, 또는 핵산 혼성화, 또는 적어도 하나의 프로브 또는 프라이머를 이용하는 증폭에 의해 평가된다. MTAP 서열의 적어도 12개의 인접 뉴클레오타이드(nt)의 서열을 포함하며, 여기서 프라이머는 약

30nt 이하이다.

[1201] 중합효소 연쇄 반응(PCR)은 종양 조직에서 추출한 게놈 DNA 또는 RNA에서 MTAP 결핍을 증폭하고 식별하는 데 사용할 수 있다. PCR은 당업계에 잘 알려져 있으며 문헌[Saiki et al., Science 1988, 239:487]에 자세히 설명되어 있다.

[1202] 혼성화에 의해 MTAP 결핍을 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 샘플이 MTAP 핵산에 혼성화할 수 없음에 의해 샘플에서 MTAP 결핍을 식별하는 것을 포함한다. 핵산 프로브는 방사성동위원소, 형광제 또는 발색제와 같은 라벨로 검출 가능하게 표지된다. 방사성 동위원소는, 제한 없이, 3H, 32P, 33P 및 35S 등을 포함할 수 있다. 형광제는 제한 없이 FITC, 텍사스 레드, 로다민 등을 포함할 수 있다.

[1203] MTAP 핵산에 혼성화할 수 있는 검출에 사용되는 프로브는 약 8개 뉴클레오타이드 내지 약 100개 뉴클레오타이드, 약 10개 뉴클레오타이드 내지 약 75개 뉴클레오타이드, 약 15개 뉴클레오타이드 내지 약 50개 뉴클레오타이드, 또는 약 20개 내지 약 30개 뉴클레오타이드일 수 있다. 키트는 또한 환자 암 샘플의 분석을 위한 지침을 제공할 수 있으며, 여기서 MTAP 결핍의 존재 또는 부재는 대상체가 PRMT5 저해제를 사용한 치료에 감수성인지 또는 둔감한지를 나타낸다

[1204] SSCP(Single Stranded Conformational Polymorphism)도 MTAP 결핍을 감지하는 데 사용할 수 있다. 이 기술은 믄한[Orita et al., PNAS 1989, 86:2766-2770]에 잘 설명되어 있다.

[1205] *유전자 발현의 측정*

[1206] MTAP 결핍 평가 및 MTAP 유전자 발현 측정, PRMT5 유전자 발현 측정은 당업계에 공지된 임의의 방법 또는 시약을 사용하여 수행할 수 있다.

[1207] 유전자 발현의 검출은 예를 들어, 유전자로부터 전사된 mRNA의 양 또는 유전자로부터 전사된 mRNA의 역전사로부터 생성된 cDNA의 양 또는 코딩된 폴리펩타이드 또는 단백질의 양을 검출하는 것을 포함하는 임의의 적절한 방법에 의할 수 있다. 유전자에 의해. 이러한 방법은 샘플 기준으로 샘플에서 수행하거나 고속대량 분석을 위해 수정할 수 있다. 예를 들어, Affymetrix™ U133 마이크로어레이 칩을 사용한다.

[1208] 일 양상에서, 유전자 발현은 그 바이오마커에 대한 적절한 프로브에 특이적으로 혼성화하는 프로브에 대한 혼성화에 의해 검출되고 정량화된다. 프로브는 또한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 고속대량 스크리닝 검정에서 사용하기 위해 고체 지지체에 부착될 수 있다

[1209] 일 양상에서, 유전자의 발현 수준은 프로브-변형 칩에 대한 핵산 샘플의 노출을 통해 결정된다. 추출된 핵산은 예를 들어 바람직하게는 증폭 단계 동안 형광 태그로 표지된다.

[1210] 표지화된 샘플의 혼성화는 적절한 엄격도 수준에서 수행된다. 프로브-핵산 혼성화 정도는 검출 디바이스를 이용하여 정량적으로 측정된다.

[1211] 대안적으로, 유전자 카피 수, 전사 또는 번역 중 임의의 하나는 공지된 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, PCR과 같은 증폭 방법이 유용할 수 있다. PCR에 대한 일반 절차는 문헌[MacPherson et al., PCR: A Practical Approach, (IRL Press at Oxford University Press (1991))]에 교시되어 있다. 그러나, 각 적용 반응에 사용되는 PCR 조건은 경험적으로 결정된다. 많은 매개변수가 반응의 성공에 영향을 미친다. 그 중에는 어닐링 온도 및 시간, 확장 시간, Mg 2+ 및/또는 ATP 농도, pH, 프라이머, 템플릿 및 데옥시리보뉴클레오타이드의 상대 농도가 있다. 증폭 후, 생성된 DNA 단편은 아가로스 겔 전기영동에 이어 브롬화에티듐 염색 및 자외선 조명으로 시각화하여 검출할 수 있다. 한 실시형태에서, 혼성화된 핵산은 샘플 핵산에 부착된 하나 이상의 표지를 검출함으로써 검출된다. 표지는 당업자에게 잘 알려진 다수의 수단에 의해 통합될 수 있다. 그러나, 일 양상에서, 표지는 샘플 핵산의 제조에서 증폭 단계 동안 동시에 통합된다. 따라서, 예를 들어 표지된 프라이머 또는 표지된 뉴클레오타이드를 사용한 중합효소 연쇄 반응(PCR)은 표지된 증폭 산물을 제공할 것이다. 별도의 실시형태에서, 전술한 바와 같이, 표지된 뉴클레오타이드(예컨대, 플루오레세인-표지된 UTP 및/또는 CTP)를 사용하는 전사 증폭은 전사된 핵산에 표지를 통합한다.

[1212] 대안적으로, 표지는 원래의 핵산 샘플(예컨대, mRNA, polyA, mRNA, cDNA 등)에 직접 부가되거나 증폭이 완료된 후 증폭 산물에 부가될 수 있다. 핵산에 표지를 부착하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 핵산의 키나제화에 의한 닉(nick) 번역 또는 최종 표지화(예를 들어, 표지된 RNA로) 및 샘플 핵산을 표지(예컨대, 형광단)에 연결하는 핵산 링커의 후속적인 부착(결찰)을 포함한다

[1213] 일례에서, 유전자 발현은 조직 절편 또는 세포를 포함하는 슬라이드에서 RNA 분자를 검출할 수 있는 인시추 혼성화(in-situ hybridization) 프로토콜을 통해(예컨대, RNAscope®를 통해) 측정될 수 있다.

[1214] 본 발명에 사용하기에 적합한 검출 가능한 표지는 분광학적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적, 전기적, 광학적 또는 화학적 수단에 의해 검출 가능한 임의의 조성물을 포함한다. 본 발명에서 유용한 표지는 표지된 스트렙타비딘 접합체, 자기 비드(예컨대, Dynabeads™), 형광 염료(예컨대, 플루오레세인, 텍사스 레드, 로다민, 녹색 형광 단백질 등), 방사성 표지(예컨대, 3H, 125I, 35S, 14C 또는 32P), 효소소(예컨대, 양고추냉이 과산화효소, 알칼리 포스파타제 및 ELISA에서 일반적으로 사용되는 기타) 및 콜로이드 금 또는 유색 유리 또는 플라스틱(예컨대, 폴리스타이렌, 폴리프로필렌, 라텍스, 등) 비드와 같은 열량측정 표지로 염색하기 위한 바이오틴을 포함한다.

[1215] 표지의 검출은 당업자에게 잘 알려져 있다. 따라서, 예를 들어, 방사성 표지는 사진 필름 또는 신틸레이션 카운터를 사용하여 검출할 수 있고, 형광 마커는 방출된 빛을 검출하기 위해 광검출기를 사용하여 검출할 수 있다. 효소 표지는 일반적으로 효소에 기질을 제공하고 기질에서 효소의 작용에 의해 생성된 반응 생성물을 검출함으로써 검출되며, 열량 표지는 단순히 유색 표지를 시각화하여 검출된다. 검출가능한 표지는 WO 97/10365에 기재된 바와 같이 혼성화 전 또는 후에 표적(샘플) 핵산(들)에 첨가될 수 있다. 이러한 검출 가능한 라벨은 혼성화 전에 표적(샘플) 핵산에 직접 부착되거나 통합된다. 대조적으로, "간접 표지"는 혼성화 후에 혼성 듀플렉스에 결합된다. 일반적으로, 간접 표지는 혼성화 이전에 표적 핵산에 부착된 바인딩 모이어티에 부착된다. 예를 들어, 표적 핵산은 혼성화 전에 비오티닐화될 수 있다. 혼성화 후, 아비딘 결합 형광단은 바이오틴 함유 혼성 듀플렉스에 결합하여 쉽게 감지되는 표지를 제공한다. 핵산을 표지화하고 표지화된 혼성화 핵산을 검출하는 방법에 대한 자세한 검토에 대해서는 문헌[Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 24: Hybridization with Nucleic Acid Probes, P. Tijssen, ed. Elsevier, N.Y. (1993)]을 참조한다.

[1216] *폴리펩타이드의 검출*

[1217] MTAP의 단백질 수준은 단백질 발현 또는 단백질 생성물을 검사하여 결정할 수 있다. 단백질 수준을 결정하는 것은 대상체로부터 얻어진 샘플에서 바이오마커의 폴리펩타이드를 선택적으로 인식하고 결합하는 항체 사이에 발생하는 면역특이적 결합의 양을 측정하고 이를 대조군 샘플에서의 적어도 하나의 바이오마커의 면역특이적 결합의 양과 비교하는 것을 포함한다.

[1218] 단백질 분석을 위한 다양한 기술이 당업계에서 이용 가능하다. 이러한 기술은 방사면역분석, ELISA(효소 결합 면역흡착 분석), "샌드위치" 면역분석, 면역방사측정 분석, 현장 면역분석(예컨대, 콜로이드 금, 효소 또는 방사성동위원소 라벨 사용), 웨스턴 블롯 분석, 면역침전 분석, 면역형광 분석, 유세포 분석법, 면역조직화학법, HPLC, 질량 분석법, 공초점 현미경법, 효소 분석법, 표면 플라즈몬 공명 및 PAGE-SDS를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1219] *인접 바이오마커*

[1220] 염색체 9의 MTAP 근처 또는 인접에는 몇 가지 다른 바이오마커가 있다. CDKN2A는 보통은 아니지만 종종 MTAP와 함께 삭제된다. 이 영역의 추가 유전자 또는 위유전자(pseudogene)는 C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 및 MIR31HG를 포함한다.

[1221] 방법의 일부 실시형태에서, MTAP-결핍인 세포는 또한 CDKN2A가 결핍된다. 일부 실시형태에서, MTAP-결핍인 세포는 또한 CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 및 MIR31HG 중 하나 이상이 결핍된다.

[1222] 따라서, MTAP 결핍에 대해 세포를 평가하는 단계 또는 세포가 MTAP-결핍인지 결정하는 단계를 포함하는 다양한 방법에서, 이 단계는 세포가 이들 마커 중 하나 이상에 대해서 결핍되어 있는지를 결정하는 단계를 포함할 수 있다: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 및 MIR31HG.

[1223] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기를 포함한다: 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체가 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법으로서, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1224] a) MTAP 결핍에 대해 상기 대상체로부터 얻은 시험 샘플을 평가하고, MTAP 결핍에 대해 비암성 또는 정상 대조군 대상체로부터의 참조 샘플을 평가하는 단계, 여기서, 참조 샘플에 비해서 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍은 대상체가 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나

타내고; MTAP 결핍은 다음 바이오마커 중 하나 이상의 결핍을 평가함으로써 평가된다: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 및 MIR31HG, 그리고 여기서 상기 방법은 하기 단계를 더 포함할 수 있다:

[1225] b) 대상체에서의 MTAP의 수준을 결정하는 단계, 여기서 단계 a)와 b)는 임의의 순서로 수행될 수 있음;

[1226] c) 치료적 유효량의 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 대상체에게 투여하는 단계; 및

[1227] d) 단계 c) 후에 대상체에서의 PRMT5 활성 수준을 결정하는 단계, 여기서 PRMT5 활성 수준의 감소는 암의 증식 저해와 상관관계가 있고, 단계 c) 및 d)는 단계 a) 및 b) 후에 수행된다.

[1228] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기를 포괄한다: 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제)에 의한 치료적 치료에 반응할 것인지를 결정하는 방법으로서, 해당 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[1229] a) MTAP 결핍에 대한 상기 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체로부터 얻어진 테스트 샘플을 평가하고, MTAP 결핍에 대해서 비암성 또는 정상 대조 대상체로부터의 참조 샘플을 평가하는 단계로서, 참조 샘플에 비해서 테스트 샘플에서의 MTAP 결핍은 암이 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적, 무경쟁적, 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)에 의한 치료적 치료에 반응할 것임을 나타내고; MTAP 결핍은 다음의 바이오마커: CDKN2A, C9orf53, ERVFRD-3, TUBB8P1, KHSRPP1, MIR31 및 MIR31HG 중 하나 이상의 결핍을 평가함으로써 평가되는, 상기 평가하는 단계, 그리고 상기 방법은 하기 단계들을 더 포함할 수 있다:

[1230] b) 대상체에서의 MTAP의 수준을 결정하는 단계, 여기서 단계 a)와 b)는 임의의 순서로 수행될 수 있음;

[1231] c) 치료적 유효량의 PRMT5 저해제(예컨대, MTA-비경쟁적 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 대상체에게 투여하는 단계; 및

[1232] d) 단계 c) 후 대상체에서 PRMT5 활성 수준을 결정하는 단계, 여기서 PRMT5 활성 수준의 감소는 암의 증식 저해와 상관관계가 있고, 단계 c) 및 d)는 단계 a) 및 b) 후에 수행된다.

[1233] *바이오마커 및 PRMT5 저해제 치료에 대한 검정*

[1234] MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적을 테스트하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, MTA-비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력적 결합제(예를 들어, 본 발명의 PRMT5 저해제, 예컨대, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)를 사용하여 PRMT5 저해제에 감수성일 가능성이 있는 환자를 찾기 위해 다수의 환자 계층화 전략을 사용할 수 있다.

[1235] 일단 환자가 MTAP 결핍 및/또는 MTA 축적에 대해 검정되고 PRMT5 저해제를 사용한 치료에 감수성인 것으로 예측되면 임의의 PRMT5 저해제(예컨대, MTA- 비경쟁적, 무경쟁적 또는 혼합 모드 PRMT5 저해제 또는 MTA-협력 결합제, 예를 들어 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 환자에게 투여할 수 있다. 1회 용량으로, 치료 과정 내내 지속적으로 또는 간헐적으로 가장 효과적인 투여 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 요법에 사용되는 조성물, 요법의 목적, 치료되는 표적 세포 및 치료되는 대상에 따라 달라질 것이다. 단일 또는 다중 투여는 치료 의사에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다. 적합한 투여 제형 및 작용제 투여 방법은 경험적으로 조정될 수 있다.

[1236] *키트*

[1237] 일부 실시형태에서 본 발명의 방법과 관련된 키트가 제공된다.

[1238] 일 실시형태에서, PRMT5 저해제에 의한 치료를 위한 MTAP-결핍-관련 암을 갖거나 또는 이것으로 진단된 대상체의 감수성을 예측하기 위한 키트가 제공된다. 키트는 i) 인간 MTAP-결핍 및/또는 MTA-축적 암 세포를 검출할 수 있는 시약; 및 ii) 상기 키트를 사용하는 방법에 대한 지침을 포함한다.

[1239] *실시예*

[1240] 본 명세서에 기재된 본 발명이 더욱 완전히 이해될 수 있게 하기 위하여, 이하의 실시예가 제시된다. 본 출원에

기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본 명세서에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 예시하기 위하여 제공되고, 이의 범위를 제한하는 것으로 어떠한 방식으로도 해석되어서는 안된다. 이하의 합성예에서, 반응 수순 내의 실험적 절차의 설명은 번호순으로 열거된다.

[1241] 약어

[1242] *일반*

[1243] ADDP 1,1'-(아조다이카보닐)다이피페리딘

[1244] anhy. 무수

[1245] aq. 수성

[1246] satd. 포화

[1247] min(s) 분(들)

[1248] hr(s) 시간(들)

[1249] mL 밀리리터

[1250] mmol 밀리몰(들)

[1251] mol 몰(들)

[1252] MS 질량 분광분석

[1253] NMR 핵자기공명

[1254] TLC 박층 크로마토그래피

[1255] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[1256] Me 메틸

[1257] *i*-Pr 아이소-프로필

[1258] *t*-Bu *tert*-부틸

[1259] ^{t}BuXPhos 2-다이-*tert*-부틸포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐

[1260] Ph 페닐

[1261] Et 에틸

[1262] Bz 벤조일

[1263] RuPhos 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시바이페닐

[1264] *스펙트럼*

[1265] Hz 헤르츠

[1266] δ 화학적 이동

[1267] J 결합 상수

[1268] s 단일선

[1269] d 이중선

[1270] t 삼중선

[1271] q 사중선

[1272] m 다중선

[1273] br 브로드

[1274] qd 이중선의 사중선

[1275] dquin 오중선의 이중선

[1276] dd 이중선의 이중선

[1277] dt 삼중선의 이중선

[1278] *용매 및 시약*

[1279] DAST 다이에틸아미노설퍼트라이플루오라이드

[1280] $CHCl_3$ 클로로폼

[1281] DCM 다이클로로메탄

[1282] DMF 다이메틸폼아마이드

[1283] Et_2O 다이에틸 에터

[1284] EtOH 에틸 알코올

[1285] EtOAc 에틸 아세테이트

[1286] MeOH 메틸 알코올

[1287] MeCN 아세토나이트릴

[1288] PE 석유 에터

[1289] THF 테트라하이드로퓨란

[1290] DMSO 다이메틸 설폭사이드

[1291] *t*-BuOK 칼륨 *tert*-부톡사이드

[1292] 9-BBN 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난

[1293] AcOH 아세트산

[1294] HCl 염산

[1295] H_2SO_4 황산

[1296] NH_4Cl 염화암모늄

[1297] KOH 수산화칼륨

[1298] NaOH 수산화나트륨

[1299] K_2CO_3 탄산칼륨

[1300] Na_2CO_3 탄산나트륨

[1301] TFA 트라이플루오로아세트산

[1302] Na_2SO_4 황산나트륨

[1303] $NaBH_4$ 수소화붕소나트륨

[1304] $NaHCO_3$ 중탄산나트륨

[1305] LiHMDS 리튬 헥사메틸다이실릴아마이드

[1306] $NaBH_4$ 수소화붕소나트륨

[1307]	Et_3N	트라이에틸아민
[1308]	Py	피리딘
[1309]	PCC	피리디늄 클로로크로메이트
[1310]	DMAP	4-(다이메틸아미노)피리딘
[1311]	DIPEA	N,N-다이아이소프로필에틸아민
[1312]	BINAP	2,2'-비스(다이페닐포스파닐)-1,1'-바이나프틸
[1313]	dppf	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
[1314]	PEP	포스포(엔올)피루브산
[1315]	LDH	락테이트 탈수소효소
[1316]	DTT	DL-다이티오트레이톨
[1317]	BSA	소혈청알부민
[1318]	NADH	β-니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드, 환원형
[1319]	$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$	비스(트라이-*tert*-부틸포스핀)팔라듐(0)
[1320]	AcCl	염화아세틸
[1321]	*i*-PrMgCl	아이소프로필마그네슘 클로라이드
[1322]	TBSCl	*tert*-부틸(클로로)다이메틸실란
[1323]	$(i\text{-PrO})_4Ti$	티타늄 테트라아이소프로폭사이드
[1324]	BHT	2,6-다이-*t*-부틸-4-메틸페녹사이드
[1325]	BzCl	벤조일 클로라이드
[1326]	CsF	플루오린화세슘
[1327]	DCC	다이사이클로헥실카보다이이미드
[1328]	DMP	데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin Periodinane)
[1329]	EtMgBr	에틸마그네슘 브로마이드
[1330]	EtOAc	에틸 아세테이트
[1331]	TEA	트라이에틸아민
[1332]	AlaOH	알라닌
[1333]	TBAF	테트라-n-부틸플루오린화암모늄
[1334]	TBS	*t*-부틸다이메틸실릴
[1335]	TMS	트라이메틸실릴
[1336]	$TMSCF_3$	(트라이플루오로메틸)트라이메틸실란
[1337]	Ts	p-톨루엔설포닐
[1338]	Bu	부틸
[1339]	$Ti(O^iPr)_4$	테트라아이소프로폭시티타늄
[1340]	LAH	수소화알루미늄리튬

[1341] LDA 리튬 다이아이소프로필아마이드

[1342] $LiOH.H_2O$ 수산화리튬 수화물

[1343] MAD 메틸 알루미늄 비스(2,6-다이-*t*-부틸-4-메틸페녹사이드)

[1344] NBS N-브로모석신이미드

[1345] Na_2SO_4 황산나트륨

[1346] $Na_2S_2O_3$ 티오황산나트륨

[1347] PE 석유 에터

[1348] MeCN 아세토나이트릴

[1349] Boc *t*-부톡시카보닐

[1350] MTBE 메틸 *tert*-부틸 에터

[1351] DIAD 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트

[1352] *일반적인 실험 관련 내용:*

[1353] 이하의 예에서, 화학 시약은 상업적 공급원(예컨대, Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company)으로부터 구입하였고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1354] 일부 예에서, 중간체 및 최종 화합물의 정제는 HPLC(H_2O - MeOH; DAD 및 질량-검출기가 장비된 Agilent 1260 Infinity 시스템. SunFire C18 Prep Guard Cartridge가 구비된 Waters Sunfire C18 OBD Prep 칼럼, 100Å, 5 μm, 19 mm×100 mm, 100Å, 10 μm, 19 mm×10 mm)를 사용하여 수행하였다. 이 물질을 0.7 mL DMSO에 용해시켰다. 유량: 30 mL/분. 얻어진 분획의 순도는 분석 LCMS를 통해서 점검하였다. 스펙트럼은 용액 형태의 크로마토그래피 후 바로 얻어진 그대로 각 분획에 대해서 기록하였다. 용매를 80℃까지 가열 시 N_2 흐름하에 증발시켰다. 크로마토그래피 후 LCMS 분석에 기초하여, 분획들을 통합하였다. 고체 분획을 0.5 mL MeOH에 용해시키고, 미리 칭량된 표시된 바이알로 옮겼다. 얻어진 용액을 재차 80℃까지 가열 시 N_2 흐름 하에 증발시켰다. 건조 후, 생성물을 아세토나이트릴-물 혼합물을 사용하여 동결건조시키고, 최종적으로 LCMS 및 ^1H NMR에 의해 특성규명하였다.

[1355] 핵자기공명(NMR) 스펙트럼은 Brucker AVANCE DRX 500, Bruker 400 spectrometer 또는 Varian UNITYplus 400을 사용하여 보고하였다. 양성자에 대한 화학적 이동은 용매 잔류 피크($CHCl_3$: 7.27 ppm)(메탄올-d_4: 3.31 ppm)(DMSO-d_6: 2.50 ppm) 또는 내부 표준품으로서의 테트라메틸실란(0.00 ppm)을 사용하여 δ 스케일로 백만분율로 보고하였다. ^{13}C NMR 스펙트럼의 화학적 이동은 δ 스케일상에서의 $CDCl_3$(77.00 ppm)(메탄올-d_4: 49.15 ppm)(DMSO-d_6: 39.51 ppm)의 중심 피크로부터 ppm단위로 보고하였다. 데이터는 다음과 같이 표현된다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, qn = 오중선, sx = 육중선, sp = 칠중선, m = 다중선, br = 브로드), 결합 상수 (*J*, Hz) 및 적분.

[1356] 소정의 예에서, 질량 스펙트럼은 DAD\ELSD 및 Agilent LC\MSD VL(G1956A), SL(G1956B) 질량-분광계를 구비한 Agilent 1100 Series LC/MSD 시스템 또는 DAD\ELSD 및 Agilent LC\MSD SL(G6130A), SL(G6140A) 질량-분광계를 구비한 Agilent 1200 Series LC/MSD 시스템 상에서 기록하였다.

[1357] 모든 LC/MS 데이터는 양/음 모드 스위치를 사용하여 얻었다.

[1358] 칼럼 Zorbax SB-C18 1.8 μm 4.6x15mm Rapid Resolution cartridge (PN 821975-932)

[1359] 이동상 A - 아세토나이트릴, 0.1% 폼산

[1360] B - 물(0.1% 폼산)

[1361] 유량 3ml/분

[1362] 구배 0분 - 100% B

[1363] 0.01분 - 100% B

[1364] 1.5분 - 0% B

[1365] 1.8분 - 0% B

[1366] 1.81분 - 100% B

[1367] 주입 용적 1μl

[1368] 이온화 모드 대기압 화학 이온화(APCI)

[1369] 주사 범위 m/z 80-1000.

[1370] *기타 예시적인 분석 LC/MS 기기 및 조건은 아래에 기재된다:*

[1371] 기기: Agilent LC1100-MS6100 series G1956B; 칼럼: Xbridge Shield RP-18, 50 * 2.1 mm * 5 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 유량: 1.0 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm; 칼럼 온도: 30℃; MS 이온화: ESI.

[1372] 0-30CD: 구배: B 0%~30% 2분에 걸쳐 그리고 0.48분 동안 30%에서 유지;

[1373] 0-60CD: 구배: B 0%~60% 2분에 걸쳐 그리고 0.48분 동안 60%에서 유지;

[1374] 10-80CD: 구배: B 10%~80% 2분에 걸쳐 그리고 0.48분 동안 80%에서 유지;

[1375] 30-90CD: 구배: B 30%~90% 2분에 걸쳐 그리고 0.48분 동안 90%에서 유지;

[1376] 50-100CD: 구배: B 50%~100% 2분에 걸쳐 그리고 0.48분 동안 100%에서 유지.

[1377] 기기: Agilent LC1100-MS6100 series G1956B; 칼럼: Xtimate C18, 30 * 2.1 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.0375% TFA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: 0.01875% TFA(v%)와 함께 MeCN: 유량: 0.8 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm; 칼럼 온도: 50℃; MS 이온화: ESI.

[1378] 0-30AB: 구배: B 0%~30% 3분에 걸쳐 그리고 0.5분 동안 30%에서 유지;

[1379] 0-60AB: 구배: B 0%~60% 3분에 걸쳐 그리고 0.5분 동안 30%에서 유지;

[1380] 10-80AB: 구배: B 10%~80% 3분에 걸쳐 그리고 0.5분 동안 30%에서 유지;

[1381] 30-90AB: 구배: B 0%~30% 3분에 걸쳐 그리고 0.5분 동안 30%에서 유지;

[1382] 50-100AB: 구배: B 50%~100% 3분에 걸쳐 그리고 0.5분 동안 100%에서 유지.

[1383] 기기: Shimadzu LC20-MS2010; 칼럼: Agilent Pursit 5 C18 20 * 2.0 mm; 이동상 A: 0.0375%의 TFA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: 0.01875%의 TFA(v%)와 함께 MeCN; 구배: B 5~95% 0.7분에 걸쳐 그리고 0.4분 동안 95%에서 유지; 유량: 1.5 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm, 215nm; 칼럼 온도: 50℃; MS 이온화: ESI.

[1384] 기기: Shimadzu LC20-MS2020; 칼럼: Agilent Pursit 5 C18 20 * 2.0 mm; 이동상 A: 0.0375%의 TFA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: 0.01875%의 TFA(v%)와 함께 MeCN; 구배: B 5~95% 0.7분에 걸쳐 그리고 0.4분 동안 95%에서 유지; 유량: 1.5 mL/분; 파장: UV 220nm, 254nm; 칼럼 온도: 50℃; MS 이온화: ESI.

[1385] *예시적인 HPLC 기기 및 조건*

[1386] 기기: Shimadzu LC20; 칼럼: YMC-Pack ODS-A 150 * 4.6 mm; 이동상 A: H_2O with 0.06875% TFA(v%); 이동상 B: 0.0625% TFA(v%)와 함께 MeCN; 유량: 1.5 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 칼럼 온도: 40℃.

[1387] 0-30: 구배: B 0~30% 10분에 걸쳐 그리고 5분 동안 30%에서 유지;

[1388] 0~60: 구배: B 0~60% 10분에 걸쳐 그리고 5분 동안 60%에서 유지;

[1389] 0-95: 구배: B 0~95% 10분에 걸쳐 그리고 5분 동안 95%에서 유지;

[1390] 10-80: 구배: B 10~80% 10분에 걸쳐 그리고 5분 동안 80%에서 유지;

[1391] 30-90: 구배: B 30~90% 10분에 걸쳐 그리고 5분 동안 90%에서 유지;

[1392] 50-100: 구배: B 50~100% 10분에 걸쳐 그리고 5분 동안 100%에서 유지.

[1393] 기기: Shimadzu LC20; 칼럼: Xbridge Shield RP-18 50 * 2.1 mm, 5 μm; 이동상 A: 0.01% NH_3-H_2O와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 유량: 1.2 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 칼럼 온도: 40℃.

[1394] 0-30CD: 구배: B 0~30% 6분에 걸쳐 그리고 2분 동안 30%에서 유지;

[1395] 0-60CD: 구배: B 0~60% 6분에 걸쳐 그리고 2분 동안 60%에서 유지;

[1396] 10-80CD: 구배: B 10~80% 6분에 걸쳐 그리고 2분 동안 80%에서 유지;

[1397] 30-90CD: 구배: B 30~90% 6분에 걸쳐 그리고 2분 동안 90%에서 유지;

[1398] 50-100CD: 구배: B 10~80% 6분에 걸쳐 그리고 2분 동안 100%에서 유지.

[1399] 기기: Shimadzu LC20; 칼럼: Ultimate C18 50 * 3 mm, 3 μm; 이동상 A: 0.06875% TFA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: 0.0625% TFA(v%)와 함께 MeCN; 유량: 1.2 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 칼럼 온도: 40℃.

[1400] 0-30AB: 구배: B 0~30% 2.5분에 걸쳐 그리고 0.75분 동안 30%에서 유지;

[1401] 0-60AB: 구배: B 0~60% 2.5분에 걸쳐 그리고 0.75분 동안 60%에서 유지;

[1402] 5-95AB: 구배: B 5~95% 2.5분에 걸쳐 그리고 0.75분 동안 95%에서 유지.

[1403] 기기: Shimadzu LC20; 칼럼: Ultimate C18 50 * 3 mm, 3 μm; 이동상 A: 0.06875% TFA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: 0.0625% TFA(v%)와 함께 MeCN; 유량: 1.2 mL/분; 파장: UV 220nm, 215nm, 254nm; 칼럼 온도: 40℃.

[1404] 10-80AB: 구배: B 10~80% 4분에 걸쳐 그리고 2분 동안 80%에서 유지.

[1405] *예시적인 TLC, 농도 및 정상(normal phase) 크로마토그래피.*

[1406] 분석 박층 크로마토그래피(TLC)는 실리카겔 60 F254 알루미늄 플레이트로 수행하였다. 시각화는 UV 램프(254 nm) 하에 요오드에 의해 또는 에탄올성 포스포몰리브덴산(PMA) 또는 과망간산칼륨($KMnO_4$)에 침지에 이어서, 히트 건을 사용하여 가열함으로써 행하였다. 유기 용액은 20 내지 40℃에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 반응 생성물의 정제는 일반적으로 230 내지 400 메시 실리카겔 또는 Agela 플래시 실리카 칼럼을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 행하였다.

[1407] *예시적인 카이럴 SFC 분석 방법*

[1408] 칼럼: Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: 초임계 CO_2; 이동상 B: EtOH(0.05% DEA); 구배: 5분에 5% 내지 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B; 유량: 2.5 mL/분; 칼럼 온도: 35℃; ABPR: 1500 psi.

[1409] 칼럼: Chiralpak AD-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: A: 초임계 CO_2 이동상 B: EtOH(0.1% 에탄올아민); 구배: 4.5분에 5% 내지 40% B 및 2.5분 동안 40%, 이어서 1분 동안 5% B 유지; 유량: 2.8 mL/분; 칼럼 온도: 40℃.

[1410] *예시적인 분취 HPLC 분리 방법*

[1411] 염기 조건(NH_3-H_2O): 기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 22% 내지 52%, 1분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.

[1412] 산 조건(HCOOH): 기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Agela Durashell C18 150 * 25 mm 5 μm; 이동상 A: H_2O (0.0225% HCOOH); 이동상 B: MeCN; 구배: 9분에 B 7% 내지 37%, 0분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.

[1413] 산 조건(HCl): Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Xtimate C18 150

* 25 mm * 5 μm; 이동상 A: 0.05% HCl(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 6.5분에 B 0% 내지 30%, 2.5분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm).

[1414] 중성 조건(NH_4HCO_3): (기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 10분에 B 39% 내지 69%, 2.5분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm).

[1415] *예시적인 대규모 분리*

[1416] 염기 조건: 기기: Shimadzu LC-8A 펌프, Shimadzu SCL-10A VP 시스템 제어기, Shimadzu SPD-20AV UV/VIS 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 μm; 이동상 A: 물(0.04% NH_3-H_2O+10mM NH_4HCO_3); 이동상 B: MeCN; 구배: 26분에 B 65% 내지 95%, 3분 동안 100% B 유지; 유량: 110 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.

[1417] 산 조건(TFA): 기기: Shimadzu LC-20AP 펌프, Shimadzu CBM-20A 시스템 제어기 Shimadzu SPD-20AV UV/VIS 검출기; 칼럼: Phenomenex luna C18 250×50 mm×10 μm; 이동상 A: 0.1% TFA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 15분에 B 0% 내지 25%, 4분 동안 100% B 유지; 유량: 120 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm.

[1418] *예시적인 분취 카이럴 SFC 방법:*

[1419] 본 명세서에서 제공되는 거울상이성질체/부분입체이성질체의 분리/정제에 사용하기 위하여 이용 가능한 예시적인 카이럴 칼럼은, ChiralPak® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ 및 CHIRALCEL® OK를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1420] 소정의 예에서, 카이럴 분리는 다음 조건하에서 수행하였다: 기기: Thar 80; 칼럼: Daicel Chiralpak AD. 250×30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/MeOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 60/40; 유량: 70 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머(Trimmer) 온도: 25℃; 파장: 220 nm.

[1421] *재료 및 방법*

[1422] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 다음과 같은 일반적인 방법 및 절차를 사용하여 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 일반적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[1423] 추가로, 당업자에게 자명한 바와 같이, 특정 작용기가 원하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 보호 및 탈보호를 위한 적합한 조건뿐만 아니라 특정 작용기에 대한 적합한 보호기의 선택은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기 및 이들의 도입 및 제거는 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis,* Second Edition, Wiley, New York, 1991] 및 여기에 인용된 참고문헌에 기술되어 있다.

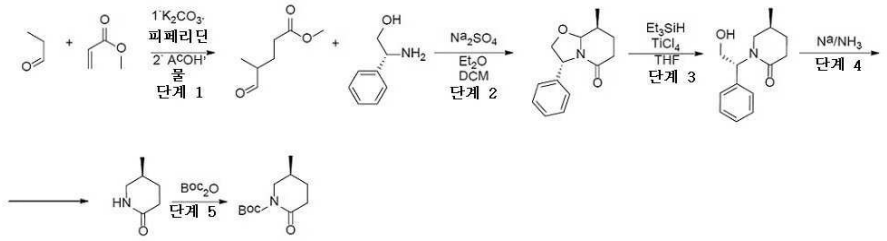
[1424] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 절차는 re결정화, 칼럼 크로마토그래피, HPLC, 또는 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)를 포함한다(그러나 이들로 제한되지 않는다). 이하의 반응식은 본 명세서에 열거된 대표적인 피라졸의 제조에 대해 상세히 제시한다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 공지된 또는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다.

[1425] 분취 HPLC를 위한 예시적인 일반적 방법: 칼럼: Waters RBridge prep 10 μm C18, 19*250 mm. 이동상: 아세토나이트릴, 물(NH_4HCO_3)(30 L 물, 24 g NH_4HCO_3, 30 mL $NH_3.H_2O$). 유량: 25 mL/분

[1426] 분석 HPLC를 위한 예시적인 일반적 방법: 이동상: A: 물(10mM NH_4HCO_3), B: 아세토나이트릴 구배: 1.6 또는 2분에 5%-95% B, 유량: 1.8 또는 2 mL/분; 칼럼: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5 μm 45℃에서.

[1427] *1. 통상의 중합체의 합성*

[1428] **1A. (*S*)-tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성**



[1429]

[1430] *단계 1: 메틸 4-메틸-5-옥소펜타노에이트의 합성*

[1431] 피페리딘, 99%(293.22g, 3.44 mol, 340.16 mL)와 탄산칼륨 - 과립(95.19g, 688.72 mmol, 41.57 mL)의 교반 중인 혼합물에, 프로판알(100g, 1.72 mol, 123.46 mL)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 Na_2SO_4 패드를 통해서 여과시키고, MTBE(1000 mL)로 세척하였다. 여과액을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 Enamine을 MeCN(1000 mL)에 용해시키고, 이 용액에 메틸 프로프-2-에노에이트(296.46g, 3.44 mol, 310.10 mL)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 16시간 후, 아세트산(206.79g, 3.44 mol, 196.94 mL)을 (조심하여) 첨가하고 나서, 물(1000 mL)을 첨가하고, 얻어진 용액을 환류하에 추가로 16 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, NaCl로 포화시키고, MTBE(2x1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 메틸 4-메틸-5-옥소-펜타노에이트(264g, 조질물)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1432] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.09 (d, 3H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 2.29 - 2.42 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 9.59 (s, 1H).

[1433] *단계 2: (3R,8S,8aR)-8-메틸-3-페닐테트라하이드로-2H-옥사졸로[3,2-a]피리딘-5(3H)-온의 합성*

[1434] DCM(800 mL) 및 에터(200 mL) 중 메틸 4-메틸-5-옥소-펜타노에이트(67.8g, 470.28 mmol), (2*R*)-2-아미노-2-페닐-에탄올(64.51g, 470.28 mmol) 및 무수 황산나트륨(66.80g, 470.28 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 5시간 후, 얻어진 현탁액을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(Interchim; 800g SiO_2; 아세토나이트릴 0 내지 15%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴, 유량=120 ml/분, Rv=4-10 cv.)에 의해 정제하여 생성물 (3*R*,8*S*,8a*R*)-8-메틸-3-페닐테트라하이드로-2*H*-옥사졸로[3,2-a]피리딘-5(3*H*)-온(59.8g, 258.55 mmol, 54.98% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다.

[1435] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.42 - 1.56 (m, 1H), 1.86 - 2.00 (m, 2H), 2.22 - 2.44 (m, 2H), 4.00 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.07 - 4.17 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* =8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.95 (m, 1H), 7.17 - 7.32 (m, 5H).

[1436] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.1; 관측치 232.2; Rt = 1.12분.

[1437] *단계 3: (S)-1-((R)-2-하이드록시-1-페닐에틸)-5-메틸피페리딘-2-온의 합성*

[1438] 트라이에틸실란(1.51g, 12.97 mmol, 2.07 mL) 및 티타늄 테트라클로라이드(3.69g, 19.46 mmol)를 무수 DCM(25 mL) 중 (3*R*,8*S*,8a*R*)-8-메틸-3-페닐테트라하이드로-2*H*-옥사졸로[3,2-a]피리딘-5(3*H*)-온(1g, 4.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 사염화티타늄(3.69g, 19.46 mmol, 764.36 μL) 및 트라이에틸실란(1.51g, 12.97 mmol, 2.07 mL)을 첨가하고, 50℃에서 24시간 동안 계속 교반하였다. 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(100 mL) 용액에 부었다. 수성 상을 셀라이트 위에서 여과시키고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피(Companion Combiflash; 40g SiO_2; 메탄올 0 내지 8%와 함께 MTBE/메탄올, 유량 = 40 mL/분, Rv = 9 - 11 cv.)에 의해 정제하여 생성물 (*S*)-1-((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)-5-메틸피페리딘-

2-온(0.51g, 2.19 mmol, 50.56% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[1439] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.44 - 1.54 (m, 1H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 2.40 - 2.62 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 4.04 - 4.21 (m, 2H), 5.71 - 5.79 (m, 2H), 7.17 - 7.37 (m, 5H)

[1440] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.1; 관측치 234.2; Rt = 0.98분.

[1441] *단계 4: (S)-5-메틸피페리딘-2-온의 합성*

[1442] 드라이 아이스 아세톤이 주입된 콜드핑거 응축기(coldfinger condenser)를 장착한 3-구, 1000 mL, 둥근-바닥 플라스크에서 암모니아(500 mL)를 -78℃에서 응축시켰다. 건식 THF(100 mL) 중 (*S*)-1-((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)-5-메틸피페리딘-2-온(17.2g, 73.72 mmol)의 용액을 첨가하고, 온도를 -33℃까지 상승시켰다. 나트륨(5.08g, 221.17 mmol)을 청색이 지속될 때까지 조금씩 첨가하고, 이 혼합물을 -33℃에서 3분 동안 교반하였다. 이 반응물을 청색이 사라질 때까지 고체 NH_4Cl의 첨가에 의해 반응중지시키고, 이어서, 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2를 첨가하고, 고체를 여과시키고, 용매를 감압하에 제거하여 (*S*)-5-메틸피페리딘-2-온(15g, 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다. 잔사는 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1443] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.45-1.51 (m, 1H, H-4), 1.83-1.99 (m, 2H, H-4, H-5), 2.34 (ddd, J = 17.8, 10.8, 6.4 Hz, 1H, H-3), 2.43 (ddd, J = 17.8, 6.4, 3.5 Hz, 1H, H-3), 2.92 (t, J = 10.8 Hz, 1H, H-6), 3.26-3.33 (m, 1H, H-6), 6.10 (br.s, 1H, NH)

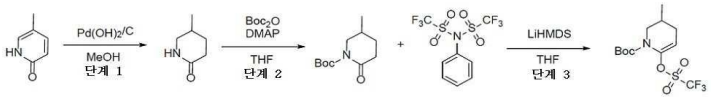
[1444] *단계 5: (S)-tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1445] DCM(500 mL) 중 (*S*)-5-메틸피페리딘-2-온(15g, 79.54 mmol, 조질물) 및 DMAP(971.67 mg, 7.95 mmol)의 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(17.36g, 79.54 mmol, 18.25 mL)를 21℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 얻어진 용액을 10% 수성 HCl 및 염수로 희석시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피(Companion Combiflash, 330g SiO2, MTBE 10~25%와 함께 석유 에터/MTBE, 유량 = 100 mL/분, Rv = 6 CV)에 의해 정제하여 생성물 (*S*)-tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트(9g, 42.20 mmol, 53.06% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[1446] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H),), 1.74 - 1.86 (m, 1H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.30 - 2.39 (m, 2H), 2.98 - 3.11 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.60 - 3.68 (m, 1H).

[1447] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 158.2; Rt = 1.24분 (*t*-Bu 절단)

[1448] **1B.** *tert*-부틸 3-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트*의 합성*

[1449] 

[1450] *단계 1: 5-메틸피페리딘-2-온의 합성*

[1451] MeOH(1000 mL) 중 5-메틸-1*H*-피리딘-2-온(102g, 934.70 mmol)의 용액을 오토클레이브 속에서 탄소상 5% 수산화팔라듐(15g, 106.81 mmol)의 존재하에 50℃에서 100 atm의 수소 압력하에 12시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 증발시켜 5-메틸피페리딘-2-온(105g, 927.91 mmol, 99.27% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1452] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 7.37 (m, 1H).

[1453] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 113.2; 관측치 114.2; Rt = 0.701분.

[1454] *단계 2: tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1455] 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(212.64g, 974.31 mmol, 223.60 mL)를 THF(1000 mL) 중 5-메틸피페리딘-2-온(105g, 927.91 mmol) 및 *N,N*-다이메틸피리딘-4-아민(11.34g, 92.79 mmol)의 교반된 혼합물에 25℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(1500 ml)에 용해시키고, 5% 수성 황산수소나트륨용액(400ml) 및 물(400ml)로 연속해서 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(199g, 조질물)를 연황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1456] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 3.80 (d, 1H).

[1457] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 113.2; 관측치 114.2; Rt = 1.275분.

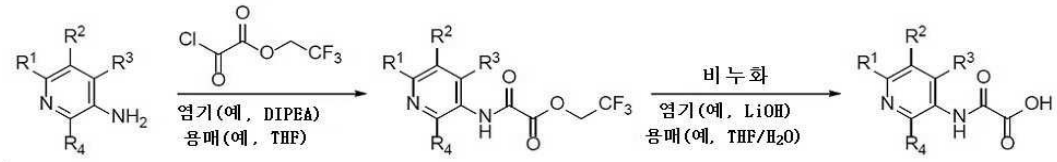
[1458] *단계 3: tert-부틸 3-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[1459] LiHMDS(588.42g, 703.32 mmol, 653.80 mL, 20% 순도)(THF/에틸벤젠 중 1.08M)를 아르곤하에 THF(1000 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(100g, 468.88 mmol)의 냉각된 -78℃ 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 1,1,1-트라이플루오로-*N*-페닐-*N*-(트라이플루오로메틸설포닐)메탄설폰아마이드(209.39g, 586.10 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서 물(300 mL) 및 MTBE(1500 ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가로 MTBE(300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 수산화나트륨 용액(3*500 ml)으로 세척하고, 탄산칼륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 헥산/MTBE 혼합물(4/1,1500 ml, 3회 반복)로 희석시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 탁한 용액을 유성 잔사로부터 따라내고, 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(147g, 425.67 mmol, 90.78% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

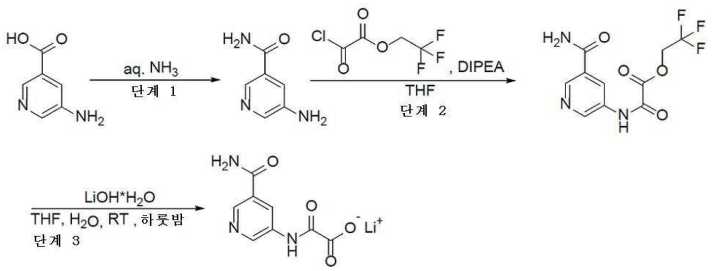
[1460] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.87 (m, 2H), 2.38 (d, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 5.26 (m, 1H).

[1461] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 245.3; 관측치 246.2; Rt = 1.719분.

[1462] *2. 공통 피리딜 옥소-아세테이트 중간체의 합성*

[1463] 

[1464] **2A. 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트 및 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산 리튬염*의 합성***

[1465] 

[1466] *단계 1: 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[1467] 메틸 5-아미노피리딘-3-카복실레이트(HCl 염)(5g, 32.86 mmol)를 25% NH_3(aq)(50 mL)에 용해시키고, 얻어진 반

응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(20 mL)로 세척하고, 70℃에서 10시간 동안 건조시켜 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(2.8g, 20.42 mmol, 62.13% 수율)를 백색 분말로서 얻었다.

[1468] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 5.49 (brs, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.93 (brs, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)

[1469] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 137.1; 관측치 138.2; Rt = 0.139분.

[1470] *단계 2: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1471] 건식 THF(15 mL) 중 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(0.65g, 4.74 mmol) 및 DIPEA(918.84 mg, 7.11 mmol, 1.24 mL)의 교반된 용액에, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(993.23 mg, 5.21 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 진공하 농축시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(1.7g, 조질물)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

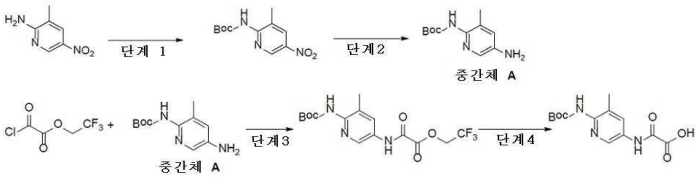
[1472] *LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 291.0; 관측치 292.2; Rt = 0.815분.*

[1473] *단계 3: 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산 리튬 염)의 합성*

[1474] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(1.1g, 3.78 mmol) 및 98% 수산화리튬 일수화물(174.38 mg, 4.16 mmol)를 THF(10 mL) 및 H_2O (2.5 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 10 mL THF로 희석시켰다. 석출물을 여과하고 공기 건조시켜 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산 리튬염(0.74g, 3.44 mmol, 91.07% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다.

[1475] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.58 (m, 1H).

[1476] **2B.** *2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트 및 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1477] 

[1478] *단계 1: tert-부틸 N-(3-메틸-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트의 합성*

[1479] DMF(525 mL) 중 3-메틸-5-나이트로-피리딘-2-아민(60g, 391.80 mmol)의 용액에, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(16.51g, 412.88 mmol, 60% 순도)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안(기체 방출의 종료까지) 교반하고, DMF(75 mL) 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트(89.79g, 411.39 mmol, 94.41 mL)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(1000 ml)로 반응중지시키고, 형성된 석출물을 여과 제거하고, 진공중 건조시켜 조질의 생성물(100g)을 얻었다. 이 물질을 실리카겔상에서의 구배 크로마토그래피($CHCl_3$-MTBE 용리액으로서)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(3-메틸-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트(46g, 181.64 mmol, 46.36% 수율)를 얻었다.

[1480] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.59 (s, 1H)

[1481] LCMS(ESI): $[M-CH2C(CH3)+H]^+$ m/z: 계산치 253.26; 관측치 198.2; Rt = 1.272분.

[1482] *단계 2: tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트의 합성*

[1483] MeOH(600 mL) 중 tert-부틸 N-(3-메틸-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트(46g, 181.64 mmol)의 용액에 활성탄상 10% 팔라듐(4.60g, 43.22 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 24시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과시키고, 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 DCM(500 ml)에 용해시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공

중 증발시켜 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(38g, 170.20 mmol, 93.70% 수율)를 얻었다.

[1484] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.40 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 3.30 (brs, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)

[1485] LCMS(ESI): [M+H]$^+$ m/z: 계산치 223.2; 관측치 224.2; Rt = 0.67분.

[1486] *단계 3: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1487] ACN(250 mL) 중 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(17.6g, 78.83 mmol) 및 DIPEA(15.28g, 118.24 mmol, 20.60 mL)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(17.27g, 90.65 mmol)를 0℃에서 아르곤하에 적가방식으로 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 잔사를 물(575 mL)로 희석시켰다. 형성된 석출물을 여과 제거하고, 물로 세척하고, 진공중 건조시켜 생성물2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(30g, 조질물)를 제공하였다.

[1488] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.42 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 4.96 (q, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 11.06 (s, 1H)

[1489] LCMS(ESI): [M-CH2C(CH3)+H]$^+$ m/z: 계산치 377.32; 관측치 322.0; Rt = 1.274분.

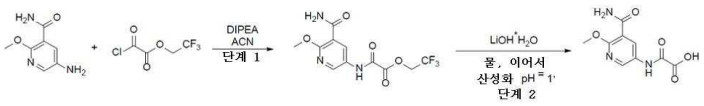
[1490] *단계 4: 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1491] THF(120 mL) - 메탄올(120 mL) - 물(120 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(30g, 79.51 mmol) 및 수산화리튬, 일수화물(6.67g, 159.02 mmol, 4.42 mL)의 혼합물을 TLC 제어(용리액으로서 DCM-MeOH 5:1)와 함께 5℃에서 교반하였다. 출발 물질의 완전한 소비 시(2시간), 휘발성 유기 용매를 회전증발시켰다. 잔사를 황산수소나트륨, 일수화물(21.96g, 159.02 mmol)로 pH 5로 산성화시키고, 형성된 석출물을 여과 제거하고, 물로 세척하고, 진공중 건조시켜 생성물2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(23g, 77.89 mmol, 97.96% 수율)을 제공하였다.

[1492] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.44 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)

[1493] LCMS(ESI): [M-CH2C(CH3)+H]$^+$ m/z: 계산치 295.29; 관측치 240.0; Rt = 0.829분.

[1494] **2C.** *2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트 및* **2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산***의 합성*

[1495] 

[1496] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1497] 건식 THF(250 mL) 중 5-아미노-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(10.06g, 60.18 mmol) 및 트라이에틸아민(6.09g, 60.18 mmol, 8.39 mL)의 용액에 50 ml 건식 THF 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(12.04g, 63.19 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(29g, 조질물)를 연분홍색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ 1.47 (s, 9H), 3.3 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)

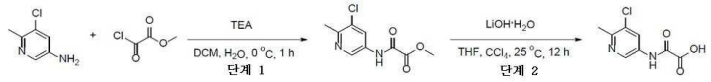
[1498] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 3.97 (s, 3H), 5.00 (q, 2H), 7.75 (brs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)

[1499] *단계 2: 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1500] MeOH(400 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(15g, 46.70 mmol)의 용액에 98% 수산화리튬 일수화물(3.92g, 93.40 mmol, 2.60 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 이어서, 얻어진 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 물에 용해시켰다. 물을 염산의 수용액으로 pH=1로 산성화시키고, 석출물을 여과시켰다. 석출물을 MeOH에 현탁시키고, 트라이에틸아민(9.45g, 93.40 mmol, 13.02 mL)을 용액이 맑아질 때까지 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(10.35g, 30.41 mmol, 65.12% 수율, Et3N)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[1501] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.17 (s, 12H), 3.06 (q, 6H), 3.92 (s, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.34 (brs, 1H)

[1502] **2D. 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

[1503] 

[1504] *단계 1: 메틸 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1505] 5-클로로-6-메틸-피리딘-3-아민(3g, 21.04 mmol) 및 TEA(2.13g, 21.04 mmol, 2.93 mL)를 DCM(50 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(2.84g, 23.14 mmol, 2.13 mL)를 적가 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 DCM(50 mL)로 희석시키고, H_2O(40 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 메틸 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(3.5g, 15.31 mmol, 72.76% 수율)를 제공하였다.

[1506] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.52 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

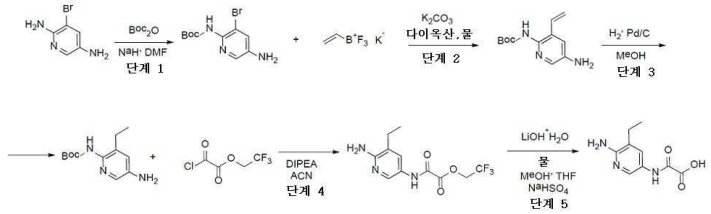
[1507] *단계 2: 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1508] 메틸 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(3.49g, 15.26 mmol)를 THF(50 mL)에 용해시키고 나서, 98% 수산화리튬 일수화물(768.26 mg, 18.31 mmol, 508.78 μL)를 첨가하고 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 여과시키고; 얻어진 고체를 공기중에서 건조시키고, CC14(200 mL)로 건조상태로 재증발시켜, 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(2.5g, 11.28 mmol, 73.96% 수율, Li+)을 제공하였다.

[1509] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.43 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

[1510] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 214.0; 관측치 215.0; Rt = 0.751분

[1511] **2E. 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트 및 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

[1512] 

[1513] *단계 1: tert-부틸 N-(3-브로모-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트의 합성*

[1514] DMF(200 mL) 중 3-브로모-5-나이트로-피리딘-2-아민(30g, 137.61 mmol)의 용액에, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(5.54g, 138.42 mmol, 60% 순도)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고(기체 방출의 종료까지), DMF(50 mL) 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트(31.53g, 144.49 mmol, 33.16 mL)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(1000 ml)로 반응중지시키고, 석출물을 여과시키고, EtOAc(900 ml) + THF(100 ml)에 용해시키고, 염

수(2*300 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 백색 결정의 석출물을 얻었다. 이 석출물을 여과시키고, EtOAc(30 ml), MTBE(2*50 ml)로 세척하고, 건조시켜 tert-부틸 N-(3-브로모-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트(32g, 100.59 mmol, 73.10% 수율)를 얻었다.

[1515] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ 1.47 (s, 9H), 3.3 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)

[1516] LCMS(ESI): $[M-CH2C(CH3)+H]^+$ m/z: 계산치 318.1; 관측치 264.0; Rt = 1.152분.

[1517] *단계 2: tert-부틸 N-(5-나이트로-3-비닐-2-피리딜)카바메이트의 합성*

[1518] 다이옥산(400 mL) 및 물(100 mL) 중 tert-부틸 N-(3-브로모-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트(27g, 84.87 mmol), 칼륨 비닐트라이플루오로보레이트(13.64g, 101.85 mmol) 및 탄산칼륨(58.65g, 424.36 mmol, 25.61 mL)의 용액을 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이 용액에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(3.47g, 4.24 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 제거하였다. 잔사를 물(350 ml)과 합하고, EtOAc-THF 9:1(3*300 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 90%의 용매를 제거하고, 형성된 석출물을 여과시키고, MTBE로 세척하고 건조시켜 tert-부틸 N-(5-나이트로-3-비닐-2-피리딜)카바메이트(13.5g, 50.89 mmol, 59.96% 수율)를 얻었다.

[1519] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.45 (s, 9H), 3.3 (s, 2H), 5.54 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)

[1520] LCMS(ESI): $[M-CH2C(CH3)+H]^+$ m/z: 계산치 265.1; 관측치 210.0; Rt = 1.311분.

[1521] *단계 3: tert-부틸 N-(5-아미노-3-에틸-2-피리딜)카바메이트의 합성*

[1522] 메탄올(400 mL) 중 tert-부틸 N-(5-나이트로-3-비닐-2-피리딜)카바메이트(13g, 49.01 mmol)의 용액에, 탄소상 10% 팔라듐(52.15g, 49.01 mmol, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과시키고, 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 ACN(150 ml)에 용해시키고, 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-(5-아미노-3-에틸-2-피리딜)카바메이트(11g, 46.36 mmol, 94.59% 수율)를 얻었다.

[1523] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.03 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.37 (q, 2H), 3.3 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

[1524] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 237.3; 관측치 238.2; Rt = 0.901분.

[1525] *단계 4: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1526] ACN(350 mL) 중 tert-부틸 N-(5-아미노-3-에틸-2-피리딜)카바메이트(11g, 46.36 mmol) 및 DIPEA(8.99g, 69.53 mmol, 12.11 mL)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(10.16g, 53.31 mmol)를 0℃에서 아르곤하에 적가방식으로 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 잔사를 물(575 mL)로 희석시켰다. 석출물을 24시간 동안 배산시키고(triturate), 형성된 물질을 여과 제거하고, 물, EtOAc로 세척하고, 진공중 건조시켜 생성물 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(13g, 조질물)를 제공하였다.

[1527] LCMS 스펙트럼은 목적하는 생성물과 Boc-탈보호된 생성물의 혼합물을 나타내었다.

[1528] 이 생성물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1529] *단계 4: 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1530] *출발 물질은 LCMS에 따라서 부분적으로 Boc-탈보호되었다.*

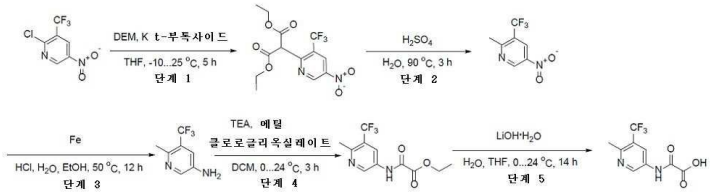
[1531] 메탄올(100 mL) 및 THF(100 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(13g, 33.22 mmol)의 용액에, 물(200 mL) 중 수산화리튬, 일수화물(2.79g, 66.44 mmol, 1.85 mL)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 유기 용매를 제거하고, 수성 용액을 물(50 mL) 중 중황산나트륨 일수화물(9.63g, 69.76 mmol)의 용액으로 산성화시켰다. 형성된 석출물

을 여과시키고, 건조시켜 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(8.7g, 조질물)을 얻었다.

[1532] NMR 스펙트럼은 Et_3N을 첨가하면서 용매로서 CD3OD에서 취하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1533] ^{1}H NMR(CD3OD, 400 MHz): δ 1.22 (t, 3H), 2.47 (q, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)

[1534] **2F. 2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

[1535] 

[1536] *단계 1: 다이에틸 2-[5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]프로판다이오에이트의 합성*

[1537] THF(50 mL) 중 다이에틸 프로판다이오에이트(1.41g, 8.83 mmol, 1.33 mL)의 교반된 용액에 칼륨 tert-부톡사이드(2.97g, 26.49 mmol)를 -10℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 동일 온도에서 10분 동안, 이어서 실온에서 30분 교반하였다. 이 혼합물에 2-클로로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(2g, 8.83 mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하고, 얻어진 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 농축시켜, 다이에틸 2-[5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]프로판다이오에이트(2.3g, 6.57 mmol, 74.38% 수율)를 제공하였다. 조질의 아민은 다음 단계에 그대로 전달되었다.

[1538] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (m, 6H), 4.18 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

[1539] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 350.1; 관측치 351.0; Rt = 1.379분.

[1540] *단계 2: 2-메틸-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘의 합성*

[1541] 물(23 mL) 및 H_2SO_4(23 mL) 중 다이에틸 2-[5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]프로판다이오에이트(2.3g, 6.57 mmol)의 용액을 90℃에서 2 내지 3 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 3N NaOH 용액으로 염기성화시켰다. 수성 용액을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 농축시켜 2-메틸-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(0.6g, 2.91 mmol, 44.33% 수율)을 제공하였다.

[1542] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.77 (s, 3H), 8.71 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

[1543] GCMS(EI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 206.0; 관측치 206.0; Rt = 5.223분.

[1544] *단계 3: 6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-아민의 합성*

[1545] HCl(0.1 mL), 물(1 mL) 및 EtOH(10 mL) 중 2-메틸-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(0.6g, 2.91 mmol)의 용액에 철(1.30g, 23.29 mmol, 165.45 μL)을 50℃에서 나누어서 첨가하였다. 그 후, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 용액을 실리카겔을 통해서 여과시키고, 증발시켜 6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-아민(0.5g, 2.84 mmol, 97.52% 수율)을 제공하였다.

[1546] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.37 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

[1547] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 176.1; 관측치 177.2; Rt = 0.711분.

[1548] *단계 4: 에틸 2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1549] DCM(10 mL) 중 6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-아민(0.5g, 2.84 mmol)의 용액에 TEA(344.69 mg, 3.41 mmol, 474.79 μL)를 첨가하였다. 그 후 용액을 0℃에서 냉각하고, 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트(465.09 mg,

3.41 mmol, 381.22 μL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 세척하고, 염수, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 농축시켜 에틸 2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.68g, 2.46 mmol, 86.73% 수율)를 제공하였다.

[1550] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 8.46 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

[1551] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 276.1; 관측치 277.2; Rt = 1.045분.

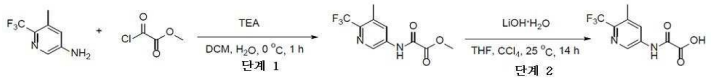
[1552] *단계 5: 2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1553] 물(5 mL) 및 THF(5 mL) 중 에틸 2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.68g, 2.46 mmol)의 용액을 냉각시켰다. 수산화리튬 일수화물(123.97 mg, 2.95 mmol, 82.10 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 유기 용매를 roto-증발시켰다. 잔사를 HCl로 pH 2로 산성화시키고, 여과시켜 *2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산*(2.5g, 10.72 mmol, 56.01% 수율)을 제공하였다.

[1554] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.58 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

[1555] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 248.0; 관측치 249.2; Rt = 0.729분.

[1556] **2G. 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

[1557] 

[1558] *단계 1: 메틸 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1559] 5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-아민(3.00g, 17.03 mmol) 및 TEA(1.72g, 17.03 mmol, 2.37 mL)를 DCM(50 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(2.30g, 18.74 mmol, 1.73 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고, H_2O(40 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 메틸 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(4g, 15.26 mmol, 89.57% 수율)를 제공하였다.

[1560] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.49 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

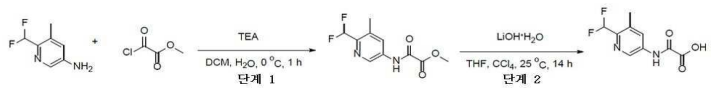
[1561] *단계 2: 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1562] 메틸 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(4g, 15.26 mmol)를 THF(50 mL)에 용해시키고 나서, 98% 수산화리튬 일수화물(768.26 mg, 18.31 mmol, 508.78 μL)를 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 여과시키고; 얻어진 고체를 공기중에서 건조시키고, CCl_4(200 mL)로 건조상태로 재증발시켜, 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(3.4g, 13.33 mmol, 87.36% 수율, Li+)을 제공하였다.

[1563] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

[1564] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 248.0; 관측치 249.0; Rt = 0.948분.

[1565] **2H. 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

[1566] 

[1567] *단계 1: 메틸 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1568] 6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-피리딘-3-아민(3g, 18.97 mmol) 및 TEA(1.92g, 18.97 mmol, 2.64 mL)를 DCM(50 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(2.56g, 20.87 mmol, 1.92 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고, H_2O(40 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 메틸 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(3.3g, 13.51 mmol, 71.24% 수율)를 제공하였다.

[1569] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.43 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.98 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

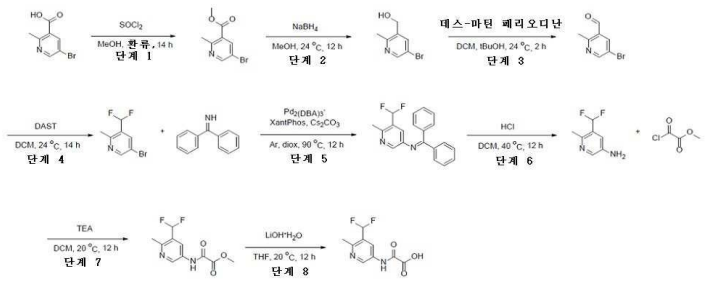
[1570] *단계 2: 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1571] 메틸 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(3.3g, 13.51 mmol)를 THF(50 mL)에 용해시키고 나서, 98% 수산화리튬 일수화물(680.45 mg, 16.22 mmol, 450.63 μL)를 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 여과시키고; 얻어진 고체를 공기중에서 건조시키고, CCl_4(200 mL)로 건조상태로 재증발시켜, 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(2.2g, 9.28 mmol, 68.66% 수율, Li+)을 제공하였다.

[1572] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 3H), 6.75 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), NH 및 OH는 관찰되지 않는다.

[1573] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.0; 관측치 231.0; Rt = 0.807분.

[1574] **2I. 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

[1575] 

[1576] *단계 1: 메틸 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트의 합성*

[1577] 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카복실산(4g, 18.52 mmol)을 MeOH(100 mL)에 용해시키고, 티오닐 클로라이드(6.61g, 55.55 mmol, 4 mL)를 적가방식으로 첨가하였다, 이 반응 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM에 용해시키고, Na_2CO_3(aq), 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 메틸 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트(3.54g, 15.39 mmol, 83.10% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1578] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

[1579] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.0; 관측치 230.0; Rt = 1.231분.

[1580] *단계 2: (5-브로모-2-메틸-3-피리딜)메탄올의 합성*

[1581] 메틸 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카복실레이트(3.54g, 15.39 mmol)를 MeOH(60 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.75g, 46.16 mmol, 1.63 mL)을 빙수로 냉각 하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. NH_4Cl(수성)을 첨가하고, 메탄올을 증발시키고, 수성층을 DCM(3*30 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공 증발시켜 (5-브로모-2-메틸-3-피리딜)메탄올(2.5g, 12.37 mmol, 80.41% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1582] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

[1583] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 202.0; 관측치 204.0; Rt = 0.678분.

[1584] *단계 3: 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카브알데하이드의 합성*

[1585] DCM(15 mL) 중 데스-마틴 페리오디난(8.79g, 20.71 mmol)의 슬러리를 tBuOH(2 mL)로 처리하고, 이 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 DCM(15 mL) 중 (5-브로모-2-메틸-3-피리딜)메탄올(3.1g, 15.34 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 및 1N NaOH 용액으로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 층들을 분리시키고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카브알데하이드(3.1g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1586] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.83 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

[1587] *단계 4: 5-브로모-3-(다이플루오로메틸)-2-메틸-피리딘의 합성*

[1588] 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(19.98g, 123.98 mmol, 16.38 mL)DCM(120 mL) 중 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-카브알데하이드(3.1g, 15.50 mmol)의 용액에 실온에서 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(19.98g, 123.98 mmol, 16.38 mL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 농축시켜 5-브로모-3-(다이플루오로메틸)-2-메틸-피리딘(1.90g, 8.57 mmol, 55.28% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1589] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55 (s, 3H), 6.71 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

[1590] *단계 5: N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-1,1-다이페닐-메탄이민의 합성*

[1591] 다이옥산(100 mL) 중 5-브로모-3-(다이플루오로메틸)-2-메틸-피리딘(1.55g, 6.98 mmol), 다이페닐메탄이민(1.39g, 7.68 mmol, 1.29 mL), Xantphos(1.21g, 2.09 mmol), $Pd_2(dba)_3$(319.64 mg, 349.05 μmol) 및 탄산세슘(6.82g, 20.94 mmol)의 혼합물에 수 분 동안 아르곤을 버블링시킴으로서 이 혼합물을 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 Ar 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 농축시키고, 잔사를 물로 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-1,1-다이페닐-메탄이민(3.8g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1592] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.52 (s, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.36 (m, 10H), 7.98 (s, 1H)

[1593] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 322.1; 관측치 323.2; Rt = 1.358분.

[1594] *단계 6: 5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-피리딘-3-아민의 합성*

[1595] N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-1,1-다이페닐-메탄이민(3.8g, 11.79 mmol)을 DCM(20 mL) 및 HCl(1M)(20 mL)에 용해시키고, 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. DCM층을 분리시키고, 물을 추가의 DCM으로 세척하고, 수성층을 Na_2CO_3로 염기성화시키고 DCM으로 2회 추출하고, 염기성화 후의 합한 DCM를 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-피리딘-3-아민(0.715g, 4.52 mmol, 38.35% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1596] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.48 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 6.69 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).

[1597] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 158.1; 관측치 159.0; Rt = 0.346분.

[1598] *단계 7: 메틸 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1599] 5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-피리딘-3-아민(0.79g, 5.00 mmol) 및 TEA(505.48 mg, 5.00 mmol, 696.25 μL)를

DCM(15 mL)에 용해시키고, 20℃까지 냉각시키고 나서, 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(673.16 mg, 5.49 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 12시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, 염수(50 mL). 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 메틸 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(1.22g, 5.00 mmol, 100.00% 수율)를 제공하였다.

[1600] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.66 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.79 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

[1601] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 244.1; 관측치 245.0; Rt = 0.777분.

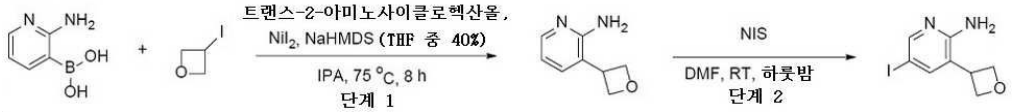
[1602] *단계 8: 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[1603] 메틸 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(1.22g, 5.00 mmol)를 THF(20 mL)에 용해시키고 나서, 98% 수산화리튬 일수화물(251.56 mg, 6.00 mmol, 166.60 μL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 얻어진 고체를 공기중에서 건조시키고, CCl_4로 건조상태로 재증발시켜, 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(1.09g, 4.60 mmol, 92.01% 수율, Li)을 제공하였다.

[1604] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.0; 관측치 231.0; Rt = 0.558분.

[1605] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.2; Rt = 1.022분.

[1606] **2J. 5-아이오도-3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민의 합성**

[1607] 

[1608] **단계 1: 3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민의 합성:**

[1609] 트랜스-2-아미노사이클로헥산올(198.13 mg, 1.72 mmol) 및 요오드화니켈(II)(537.58 mg, 1.72 mmol)을 아이소프로필 알코올(50 mL) 중 (2-아미노-3-피리딜)보론산(5g, 28.67 mmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 40%)(39.43g, 86.01 mmol, 44.11 mL, 40% 순도)에 이어서 3-아이오도옥세탄(7.91g, 43.01 mmol, 3.70 mL)을 적가방식으로 첨가하였다. 반응 플라스크를 아르곤으로 퍼지시키고, 얻어진 혼합물을 75℃에서 8시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. Companion combiflash; 80g SiO_2, $CHCl_3$-MeOH 0~100%, 유량 = 60 mL/분, cv = 5

[1610] 3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(1g, 6.66 mmol, 23.22% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1611] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.12 (q, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.90 (dd, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.62 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

[1612] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 150.2; 관측치 151.0; Rt = 0.166분.

[1613] **단계 2: 5-아이오도-3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민*의 합성*:**

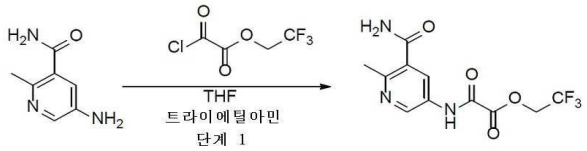
[1614] 3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(0.8g, 5.33 mmol)을 DMFA(15 mL)에 용해시키고 나서, 1-아이오도피롤리딘-2,5-다이온(1.60g, 7.11 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 유기층을 Na_2S2O_3 수용액 및 물로 여러 번 세척하였다. DCM층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 순수한 5-아이오도-3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(0.6g, 2.17 mmol, 40.80% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1615] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.15 (q, 1H), 4.56 (dd, 2H), 4.87 (dd, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

[1616] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 277.0; 관측치 277.0; Rt = 0.563분.

[1617] **2K. 2-[(5-카바모일-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산*의 합성***

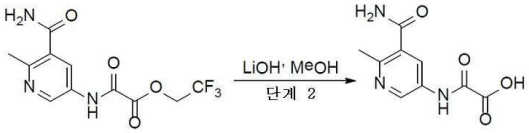
[1618] **단계 1. 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘*의 합성***

[1619] 

[1620] THF(25 mL) 중 5-아미노-2-메틸-피리딘-3-카복스아마이드(975 mg, 6.45 mmol) 및 트라이에틸아민(652.66 mg, 6.45 mmol, 898.99 μL)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.23g, 6.45 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 20℃에서 18시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(2.21g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1621] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 305.2; 관측치 306.0; Rt = 0.714분.

[1622] **단계 2. 2-[(5-카바모일-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산의 합성**

[1623] 

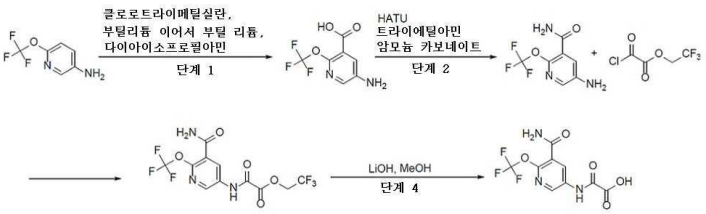
[1624] MeOH(10 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(440 mg, 1.44 mmol)의 용액에 98% 수산화리튬 일수화물(120.98 mg, 2.88 mmol, 80.12 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 하였다. 이어서 얻어진 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 물에 용해시키고, DCM 3회 세척하였다. 물을 pH=1로 산성화시키고, 석출물을 여과시키고, 물(2*10ml), EA (25ml)로 헹구고, 공기-건조시켜 2-[(5-카바모일-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(96 mg, 조질물)을 얻었다.

[1625] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.97 (s, 1H).

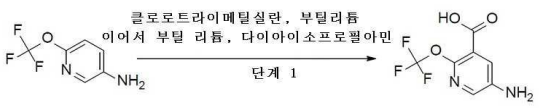
[1626] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 223.2; 관측치 224.0; Rt = 0.174분.

[1627] **2L. 2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성**

[1628] **2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성**

[1629] 

[1630] **단계 1 - 2. 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘의 합성**

[1631] 

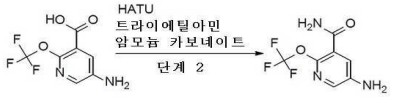
[1632] -78℃에서, 부틸리튬(1.20g, 18.75 mmol, 7.51 mL)을 THF(20 mL) 중 6-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-아민(1.67g, 9.38 mmol)의 용액에 적가방식으로 첨가하고, 1분 후 클로로트라이메틸실란(2.14g, 19.69 mmol, 2.50 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에 도달하게 한 후에, 셀라이트 패드 상에서 여과시켰다.

용매를 제거하고, 조질의 오일을 조질의 오일을 진공하(101-103℃/1 mbar) 증류시켜 6-(트라이플루오로메톡시)-N,N-비스(트라이메틸실릴)피리딘-3-아민(2.93g, 조질물)을 제공하였다. 0℃에서 부틸 리튬(1.18g, 18.43 mmol, 7.38 mL)을 THF(56 mL) 중 다이아이소프로필아민(1.95g, 19.31 mmol, 2.72 mL)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. -78℃에서, THF(2 mL) 중 6-(트라이플루오로메톡시)-N,N-비스(트라이메틸실릴)피리딘-3-아민(2.83g, 8.78 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 황산으로 15분 동안 용기를 건조시키면서 용액에 CO2를 살포하였다. -78℃에서30분 후, 용액을 실온까지 되게 하였다. 용매를 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(MTBE/메탄올)에 의해 정제하여, 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복실산(0.1g, 450.20 umol, 5.13% 수율)을 얻었다.

[1633] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 5.20 - 5.30 (brs, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

[1634] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 222.0; 관측치 223.0; Rt = 0.641분.

[1635] **단계 2. 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드의 합성**

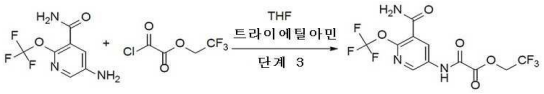
[1636] 

[1637] 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복실산(90 mg, 405.18 umol), 탄산암모늄(116.80 mg, 1.22 mmol), 트라이에틸아민(205.00 mg, 2.03 mmol, 282.37 uL)을 DMF(2 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(231.09 mg, 607.78 umol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 HPLC(35-55% (메탄올) -2-10분 유량: 30ml/분)에 의해 정제하여, 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(18.9 mg, 85.47 umol, 21.09% 수율)를 얻었다.

[1638] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.19 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.65 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.24 - 7.63 (m, 5), 7.71 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

[1639] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 221.0; 관측치 222.0; Rt = 0.727분.

[1640] **단계 3. 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트**

[1641] 

[1642] 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(318 mg, 1.44 mmol) 및 트라이에틸아민(145.51 mg, 1.44 mmol, 200.43 μL)을 THF(7 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 얼음/메탄올욕에서 0℃까지 냉각시켰다. THF(0.5 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(273.95 mg, 1.44 mmol)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 필터로 옮기고 물(2*25ml), DCM(25ml)으로 헹구고, 공기건조시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(355 mg, 946.21 μmol, 65.80% 수율)를 얻었다.

[1643] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 4.97 (q, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.36 (s, 1H).

[1644] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 375.2; 관측치 376.2; Rt = 1.054분.

[1645] **단계 4. 2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산**

[1646] 

[1647] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트

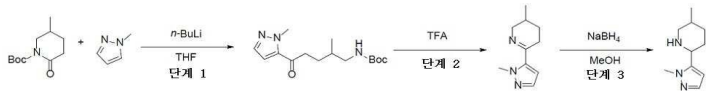
(473.7 mg, 1.26 mmol)를 MeOH(15 mL)에 용해시키고, 여기에 98% 수산화리튬 일수화물(105.97 mg, 2.53 mmol, 70.18 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 물(10ml)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 HCl로 산성화시키고, 석출물을 여과시키고,물(10ml)로 다시 헹구고, 공기 건조시켜 2-[[5-카바모일-6-(트라이플루오로메톡시)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(232 mg, 791.39 μmol, 62.68% 수율)을 얻었다.

[1648] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 7.80 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

[1649] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 293.2; 관측치 294.2; Rt = 0.728분.

[1650] *3. 여러 가지 피페리딘 중간체 합성*

[1651] 3A. **5-메틸-2-(1-메틸-*1H*-피라졸-5-일)피페리딘의 합성**

[1652] 

[1653] *단계 1: tert-부틸(2-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-옥소펜틸)카바메이트의 합성*

[1654] *n*-부틸리튬(10.19g, 36.57 mmol, 14.98 mL, 23% 순도)(헥산 중 2.5M)을 -75℃에서 THF(60 mL) 중 1-메틸피라졸(3.00g, 36.57 mmol, 3.04 mL)의 교반된 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 무거운 현탁액을 -75℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(7.8g, 36.57 mmol)를 -75℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 0℃까지 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액을 물(50 mL) 및 MTBE(100 ml)로 희석시키고, 분액 깔때기로 옮기고, 상부 유기층을 분리시켰다. 수성층을 추가로 MTBE(50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(2-메틸피라졸-3-일)-5-옥소-펜틸]카바메이트(9g, 30.47 mmol, 83.31% 수율)를 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1655] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

[1656] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 195.3; 관측치 196.2; Rt = 1.351분.

[1657] *단계 2: 3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[1658] 트라이플루오로아세트산(23.16g, 203.13 mmol, 15.65 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(2-메틸피라졸-3-일)-5-옥소-펜틸]카바메이트(3g, 10.16 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 분쇄된 얼음(20g)을 잔사에 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 3-메틸-6-(2-메틸피라졸-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.7g, 9.59 mmol, 94.43% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1659] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.14 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 6.44 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

[1660] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 177.2; 관측치 178.2; Rt = 0.624분.

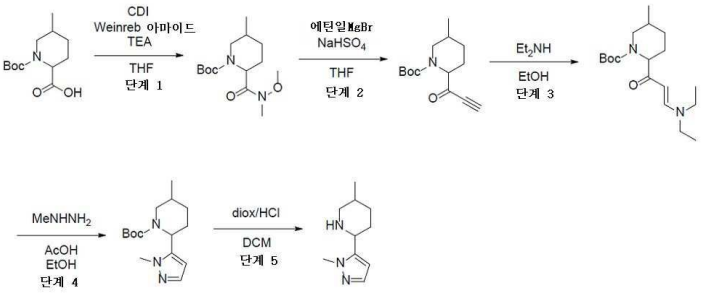
[1661] *단계 3: 5-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘의 합성*

[1662] 수소화붕소나트륨(725.67 mg, 19.18 mmol, 678.20 μL)을 메탄올(20 mL) 중 3-메틸-6-(2-메틸피라졸-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.7g, 9.59 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘(1.3g, 7.25 mmol, 75.61% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1663] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.14 (d, 1H), 7.37 (d, 1H).

[1664] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 179.2; 관측치 180.2; Rt = 0.749분

[1665] 3B. **5-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘의 합성**

[1666] 

[1667] *단계 1: tert-부틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1668] CDI(8.80g, 54.25 mmol)를 THF(200 mL) 중 1-*tert*-부톡시카보닐-5-메틸-피페리딘-2-카복실산(11g, 45.21 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 이산화탄소 방출이 완결될 때까지 교반하고, 이어서 메톡시(메틸)아민 하이드로클로라이드(8.82g, 90.42 mmol) 및 트라이에틸 아민(9.15g, 90.42 mmol, 12.60 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 5% 수성 황산수소나트륨 용액(200 ml)으로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 2-[메톡시(메틸)카바모일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(11.2g, 39.11 mmol, 86.51% 수율)를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1669] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 5.03 (m, 1H).

[1670] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 186.3; 관측치 187.2; Rt = 1.443분.

[1671] *단계 2: tert-부틸 5-메틸-2-프로피오닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1672] THF(200 mL) 중 *tert*-부틸 2-[메톡시(메틸)카바모일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(11.2g, 39.11 mmol)의 용액을 -40℃에서 에틸일마그네슘 브로마이드(25.08g, 195.55 mmol, 400 mL)의 교반된 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 이 온도에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 수성 황산수소나트륨(46.96g, 391.11 mmol) 용액(500 g)에 부었다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 분별 깔때기로 옮겼다. 상부 유기층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(2*200 ml)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*200 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 5-메틸-2-프로프-2-이노일-피페리딘-1-카복실레이트(9.6g, 38.20 mmol, 97.67% 수율)를 적색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1673] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.91 (m, 1H).

[1674] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 151.3; 관측치 152.2; Rt = 1.501분.

[1675] *단계 3: (E)-tert-부틸 2-(3-(다이에틸아미노)아크릴로일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1676] *tert*-부틸 5-메틸-2-프로프-2-이노일-피페리딘-1-카복실레이트(9.6g, 38.20 mmol)를 에탄올(100 mL) 중 다이에틸아민(4.47g, 61.12 mmol, 6.33 mL)의 용액으로 희석시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 2-[(*E*)-3-(다이에틸아미노)프로프-2-엔오일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(12.2g, 37.60 mmol, 98.44% 수율)를 적색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1677] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.22 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 2.11 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 3.27 (m, 5H), 4.07 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

[1678] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 324.4; 관측치 325.2; Rt = 1.506분.

[1679] *단계 4: tert-부틸 5-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1680] 메틸하이드라진(795.18 mg, 17.26 mmol)을 에탄올(50 mL) 중 *tert*-부틸 2-[(*E*)-3-(다이에틸아미노)프로프-2-엔오일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 10.79 mmol) 및 아세트산(1.04g, 17.26 mmol, 987.12 μL)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 응축기에서 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(30 ml)로 희석시키고, MTBE(2*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 *tert*-부틸 5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.7g, 9.66 mmol, 89.59% 수율)를 적색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1681] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.24 (d, 1H), 7.39 (d, 1H).

[1682] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 279.3; 관측치 280.2; Rt = 1.378분.

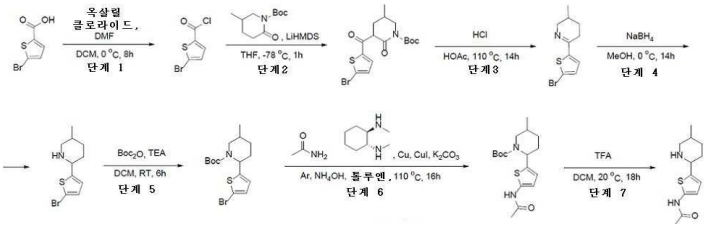
[1683] 단계 5: 5-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘의 합성

[1684] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(42.00g, 160.12 mmol, 40 mL, 13.9% 순도)을 다이클로로메탄(30 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.7g, 9.66 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 클로로폼(30 ml)으로 희석시키고, 1시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과시키고, 클로로폼(5 ml)으로 세척하고, 진공중 건조시켜 5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘(1.9g, 7.53 mmol, 77.96% 수율, 2HCl)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1685] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.13 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.13 (m, 1H).

[1686] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 179.2; 관측치 180.2; Rt = 0.654분.

[1687] 3C. **N-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-티엔일]아세트아마이드의 합성**

[1688] 

[1689] *단계 1: 5-브로모티오펜-2-카보닐 클로라이드의 합성*

[1690] 5-브로모티오펜-2-카복실산(8g, 38.64 mmol) 및 다이메틸폼아마이드(282.41 mg, 3.86 mmol, 299.17 μL)를 다이클로로메탄(100 mL)에 현탁시키고, 다이클로로메탄(100 mL) 중 옥살릴 클로라이드(9.81g, 77.28 mmol, 6.72 mL)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 8시간 동안 교반하였다. 기체 방출이 중단된 경우, 얻어진 맑은 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산(150 ml)에 재용해시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜, 생성물 5-브로모티오펜-2-카보닐 클로라이드(7.8g, 34.59 mmol, 89.52% 수율)를 제공하였다.

[1691] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.1 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

[1692] *단계 2: tert-부틸 3-(5-브로모티오펜-2-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1693] 헥산으로 안정화된 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(12.73g, 76.10 mmol, 33 mL)를 THF(100 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(7.38g, 34.59 mmol)의 사전-냉각된 용액에 -78℃에서 적가방식으로

첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 이것을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 5-브로모티오펜-2-카보닐 클로라이드(7.8g, 34.59 mmol)를 한번에 첨가하고 냉각욕을 제거하였다. 얻어진 혼합물을 최대 0℃까지 서서히 가온시키고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을15% 수성 $NaHSO_4$(250 ml)로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(300 ml)로 추출하였다. 유기층을 20% 수성 NaCl(2*250 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, tert-부틸 3-(5-브로모티오펜-2-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(9.8g, 24.36 mmol, 70.42% 수율)를 제공하였다.

[1694] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 2.04 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 7.13 (m, 2H).

[1695] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 304.0; Rt = 1.429분.

[1696] *단계 3: 6-(5-브로모-2-티엔일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[1697] CH_3COOH(100 mL) 및 염산 ACS 등급 36-38%(80.00g, 2.19 mol, 100 mL)를 현탁시키고, 얻어진 혼합물을 110℃에서 교반하고, tert-부틸 3-(5-브로모티오펜-2-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(8.6g, 21.38 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 110℃까지 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(50 mL)과 DCM(2*40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH ≈ 10으로 염기성화시키고, DCM(2*50 ml)으로 추출하였다. DCM 용액을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 6-(5-브로모-2-티엔일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(4.5g, 17.43 mmol, 81.54% 수율)을 제공하였다.

[1698] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 6.99 (m, 2H).

[1699] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 258.2; 관측치 260.0; Rt = 0.835분.

[1700] *단계 4: 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[1701] 수소화붕소나트륨(989.06 mg, 26.14 mmol, 924.35 μL)을 메탄올(100 mL) 중 6-(5-브로모-2-티엔일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(4.5g, 17.43 mmol)의 용액에 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(40 mL)과 DCM(80 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘(3.1g, 11.91 mmol, 68.36% 수율)을 제공하였다.

[1702] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.84 (d, 1H).

[1703] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 260.0; Rt = 0.911분.

[1704] *단계 5: tert-부틸 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1705] 다이-Tert-부틸 다이카보네이트(1.37g, 6.27 mmol, 1.44 mL)를 DCM(20 mL) 중 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘(1.6g, 6.15 mmol) 및 TEA(684.47 mg, 6.76 mmol, 942.80 μL)의 교반된 현탁액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 물(100 mL)에 붓고, DCM(2*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 tert-부틸 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.8g, 5.00 mmol, 81.24% 수율)를 제공하였다.

[1706] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.50 (d, 9H), 1.84 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.87 (d, 1H).

[1707] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 260.0; Rt = 1.660분.

[1708] *단계 6: tert-부틸 2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1709] tert-부틸 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.8g, 7.77 mmol), 아세트아마이드(918.03 mg, 15.54 mmol), Pu(246.91 mg, 3.89 mmol), CuI(148.00 mg, 777.11 μmol, 26.33 μL), 탄산칼륨(2.15g, 15.54 mmol, 938.03 μL) 및 (1R,2R)-N1,N2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(110.54 mg, 777.11 μmol)을 28% 수산화암모늄 용액(40 mL)에 혼합하고, Ar로 15분 동안 퍼지시키고, 이어서 밀봉된 튜브에서 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(40 ml)에 붓고, EtOAc(2*10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 28% 수산화암모늄 용액(40 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 tert-부틸 2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 6.50 mmol, 83.64% 수율)를 제공하였다.

[1710] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.83 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 5.49 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 8.12 (m, 1H).

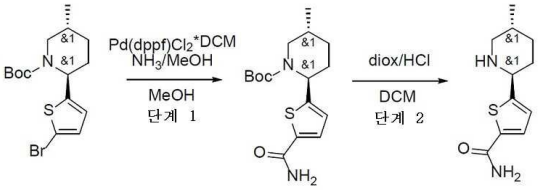
[1711] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 238.2; 관측치 239.0; Rt = 1.366분.

[1712] *단계 7: N-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-티엔일]아세트아마이드의 합성*

[1713] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.05g, 3.10 mmol)를 트라이플루오로아세트산, 99%(10g, 87.70 mmol, 6.76 mL)에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 N-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-티엔일]아세트아마이드(1.4g, 조질물, CF_3COOH)를 제공하였다.

[1714] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 238.2; 관측치 239.0; Rt = 0.708분.

[1715] 3D. <u>*rac*-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드의 합성</u>



[1716]

[1717] *단계 1: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(5-카바모일티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1718] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(800 mg, 2.22 mmol)(위와 같이 제조됨)를 MeOH 중 2M 암모니아(15.74g, 39.74 mmol, 20 mL, 4.3% 순도)에 용해시키고, $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(90.66 mg, 111.02 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CO 분위기(30 Bar)하에 130℃에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 틸 아세테이트(40 ml)에 장입하였다. 불용성 고체를 짧은 실리카겔 패드를 통해 여과제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물(대략 50/50 아마이드/메틸 에스터)을 MeOH(30 mL)에 재용해시키고, 건식 암모니아로 0 내지 5℃에서 포화시키고, 오토클레이브 속에서 130℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 진공중 농축시켜, *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(800 mg, 조질물)를 제공하였다.

[1719] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.49 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.91 (d, 1H).

[1720] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 224.2; 관측치 225.2; Rt = 1.400분.

[1721] *단계 2: rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드의 합성*

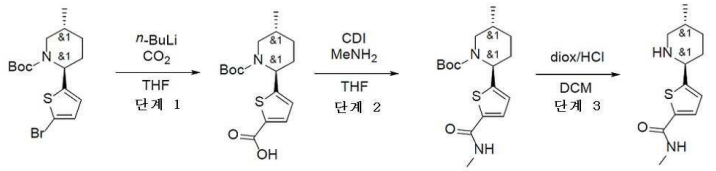
[1722] 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소, 99%(10.10g, 27.70 mmol, 12.62 mL, 10% 순도)를 DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(800 mg, 2.47 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(20 ml)에 재용해시켰다. 불용성 타르를 탈지면 마개를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 고체 K_2CO_3로 pH ≈10으로 염기성화시

키고, 에틸 아세테이트(2x15 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(370 mg, 1.65 mmol, 66.89% 수율)를 제공하였다.

[1723] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.82 (d, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.78 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 2.23 (t, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.70 (m, 2H).

[1724] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 224.2; 관측치 225.2; Rt = 0.523분.

[1725] 3E. <u>rac-*N*-메틸-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드의 합성</u>



[1726]

[1727] *단계 1: rac-5-((2R,5S)-1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복실산의 합성*

[1728] THF(50 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 13.88 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨)의 교반된 용액에 -75℃에서, 헥산 중 23% (2.5M) *n*-부틸 리튬(4.25g, 15.26 mmol, 6.13 mL, 23% 순도)을 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 동일 온도에서 15분 동안 교반하였다. 15분 후, 이산화탄소(3.66g, 83.26 mmol)가 충전된 풍선을 반응 용기에 부착하고, 잔류 아르곤을 CO_2로 내뿜었다. 그 후, 반응 플라스크를 폐쇄하고, 얻어진 용액을 -75℃에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온까지 가온되게 하고, 10% 수성 $NaHSO_4$(100 mL)와 MTBE(100 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 5-[(*2R,5S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복실산(4.6g, 조질물)을 제공하였다.

[1729] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.79 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.69 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.92 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 12.96 (m, 1H).

[1730] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 225.2; 관측치 226.2; Rt = 1.487분.

[1731] *단계 2: rac-(2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(5-(메틸카바모일)티오펜-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1732] 카보닐다이이미다졸(934.26 mg, 5.76 mmol)을 THF(20 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복실산(1.5g, 4.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 50℃까지 10분 동안 간단히 가열하였다. 이어서, 이것을 실온까지 냉각시키고, THF 중 2M 메틸아민(19.88g, 46.09 mmol, 23.09 mL, 7.2% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다.그 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(30 ml)에 재용해시키고, 10% 수성 $NaHSO_4$(2x10 ml)로 세척하였다. EA 용액을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]피페리딘-1-카복실레이트(1.4g, 4.14 mmol, 89.74% 수율)를 제공하였다.

[1733] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.72 (d, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.37 (m, 1H).

[1734] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 238.2; 관측치 239.2; Rt = 1.279분.

[1735] *단계 3: rac-N-메틸-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드의 합성*

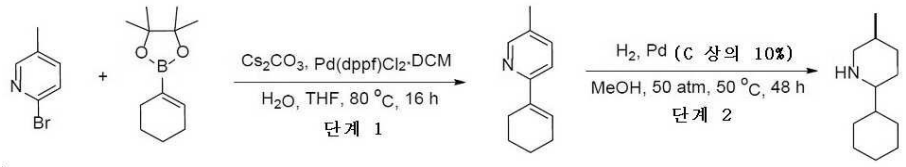
[1736] 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소, 99% (15.15g, 41.55 mmol, 18.94 mL, 10% 순도)를 DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]피페리딘-1-카복실레이트(1.4g, 4.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔

사를 20% 수성 K_2CO_3 용액(20 ml)과 에틸 아세테이트(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시키고,affording *N*-메틸-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(760 mg, 3.19 mmol, 77.09% 수율)를 제공하였다.

[1737] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.80 (d, 3H), 0.88 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.21 (t, 1H), 2.71 (d, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.26 (m, 1H).

[1738] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 238.2; 관측치 239.2; Rt = 0.569분.

[1739] 3F. **2-사이클로헥실-5-메틸-피페리딘의 합성**

[1740] 

[1741] *단계 1: 2-(사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피리딘의 합성*

[1742] 2-브로모-5-메틸-피리딘(2.86g, 16.63 mmol) 및 2-(사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(4.15g, 19.95 mmol, 4.32 mL)을 THF(50 mL)에 용해시켰다. 물(5 mL) 중 탄산세슘(13.54g, 41.56 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, $PdCl_2$*dppf*CH_2Cl_2(83.13 μmol)를 첨가하고, 반응 플라스크를 신속하게 배기시키고, 아르곤으로 재충전시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 이것을 냉각시키고, 증발시켰다. 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO2 (80 g) 칼럼, 이동상으로서 Hex-MTBE)에 적용하여 2-(사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피리딘(2g, 11.54 mmol, 69.43% 수율)를 얻었다.

[1743] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.59 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

[1744] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 173.2; 관측치 174.2; Rt = 0.899분.

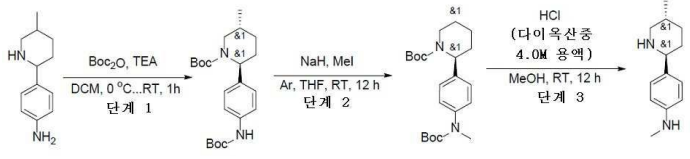
[1745] *단계 2: 2-사이클로헥실-5-메틸-피페리딘의 합성*

[1746] 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(24.57 mg, 230.88 μmol)을 MeOH(50 mL) 중 2-(사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피리딘(2g, 11.54 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm. 압력 및 50℃에서 48시간 동안 수소화시켰다. 출발 물질의 소비 후(HNMR 제어), 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 HPLC(DAD 및 질량-검출기가 장비된 Agilent 1260 Infinity systems; SunFire C18 Prep Guard Cartridge가 구비된 Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100 A, 5mkm, 19*100 mm, 100 A, 10 mkm, 19*100 mm; 1-30% 1.5-5분; 이동상으로서 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 물); 목표 질량 181)에 적용하여 2-사이클로헥실-5-메틸-피페리딘(1.5g, 6.89 mmol, 59.67% 수율, HCl)을 얻었다.

[1747] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.95 (s, 3H), 1.12 (m, 6H), 1.51 (m, 4H), 1.84 (m, 6H), 2.77 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 8.88 (s, 1H).

[1748] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 181.2; 관측치 182.4; Rt = 2.315분.

[1749] 3G. **rac N-메틸-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린의 합성**

[1750] 

[1751] *단계 1: rac tert-부틸(2S,5R)-2-[4-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1752] rac 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(1g, 3.80 mmol, 2HCl)을 DCM(30 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, TEA(1.54g, 15.20 mmol, 2.12 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 빙수욕으로 냉각시키고 나서, tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(3.32g, 15.20 mmol, 3.49 mL)에 적가방식으로 첨가하였다. 조질의 화합물을 MTBE-Hex(50/50%)에 의한 SiO_2 상에서 플래싱하여, rac tert-부틸(2S,5R)-2-[4-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.82 mmol, 74.14% 수율)를 제공하였다.

[1753] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 291.2; Rt = 1.615분.

[1754] *단계 2: rac tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1755] *rac* tert-부틸(2S,5R)-2-[4-(tert-부톡시카보닐아미노)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.82 mmol)를 THF(30 mL)에 용해시켰다. 플라스크를 Ar로 퍼지시키고, NaH(129.52 mg, 3.38 mmol, 60% 순도)를 조심하여 조금씩 첨가하였다. 격렬한 교반 1시간 후, MeI(439.79 mg, 3.10 mmol)를 시린지를 통해서 적가방식으로 첨가하고, 이어서 하룻밤 교반하였다. 최종 혼합물을 1 mL의 물로 반응중지시키고, 이어서 농축시켰다. 조질의 생성물을 물로 처리하고, MTBE로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.3g, 조질물)를 제공하였다.

[1756] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (d, 3H), 1.43 (s, 18H), 1.60 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 7.16 (m, 4H).

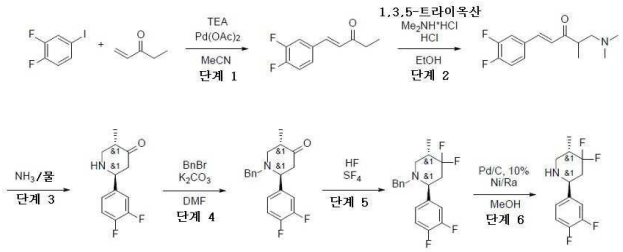
[1757] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.2; Rt = 1.784분.

[1758] *단계 3: rac N-메틸-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린의 합성*

[1759] *rac* tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.3g, 3.21 mmol)를 10 mL의 메탄올에 용해시키고, 이어서 10 mL의 다이옥산 중 HCl(4.0M 용액)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 MTBE로 처리하고, 여과시켰다. 얻어진 석출물을 공기-건조시켜 *rac* N-메틸-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(0.65g, 2.34 mmol, 72.96% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[1760] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 204.1; 관측치 205.2; Rt = 0.608분.

[1761] 3H. <u>*rac*-(*2R,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘의 합성</u>

[1762] 

[1763] *단계 1: (E)-1-(3,4-다이플루오로페닐)펜트-1-엔-3-온의 합성*

[1764] 1,2-다이플루오로-4-아이오도-벤젠(20g, 83.34 mmol) 및 TEA(12.23g, 120.84 mmol, 16.84 mL)의 혼합물에 펜트-1-엔-3-온(14.02g, 166.67 mmol)에 이어서, 아세트산팔라듐(II)(935.49 mg, 4.17 mmol) 및 MeCN(100 mL)을 Ar 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 물(150 ml)과 합하고, MTBE(3*100 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 (*E*)-1-(3,4-다이플루오로페닐)펜트-1-엔-3-온(18g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1765] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 (t, 3H), 2.69 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (s, 1H),

7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

[1766] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 196.2; 관측치 197.2; Rt = 1.449분.

[1767] *단계 2: (E)-1-(3,4-다이플루오로페닐)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸펜트-1-엔-3-온의 합성*

[1768] EtOH(150 mL) 중 (*E*)-1-(3,4-다이플루오로페닐)펜트-1-엔-3-온(18g, 91.75 mmol), 1,3,5-tri옥산(5.51g, 183.49 mmol, 4.71 mL, 300% 순도), 다이메틸아민 하이드로클로라이드(7.48g, 91.75 mmol) 및 염산, 36% w/w 수용액(9.16g, 91.75 mmol, 11.46 mL, 36.5% 순도)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중 제거하여 (*E*)-1-(3,4-다이플루오로페닐)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온(30g, 조질물, HCl)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1769] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.17 (d, 3H), 2.68 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

[1770] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 253.2; 관측치 254.2; Rt = 0.795분.

[1771] *단계 3: rac-(2R,5R)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-4-온의 합성*

[1772] (*E*)-1-(3,4-다이플루오로페닐)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온(30g, 118.44 mmol)을 물(150 mL) 및 NH_3 수성(150 mL)에 용해시키고, 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, MTBE(2*150ml)로 추출하고, 이어서 수성층을 1N NaOH로 염기성화시키고, DCM(3*100ml)으로 추출하였다. DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 (*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(5.5g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1773] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.26 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.24 (d, 1H).

[1774] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 225.2; 관측치 226.2; Rt = 0.570분.

[1775] *단계 4: rac-(2R,5R)-1-벤질-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-4-온의 합성*

[1776] (*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(5.5g, 24.42 mmol), 99% 무수 탄산칼륨(10.12g, 73.26 mmol, 4.42 mL) 및 브로모메틸벤젠(4.59g, 26.86 mmol, 3.19 mL)을 DMF(25 mL)에 용해시키고, 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(150 ml)과 합하고, MTBE(3*50 ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(3*50 ml)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜, 조질의 생성물(7g)을 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산-MTBE)에 의해 정제하여 (*2S,5S*)-1-벤질-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(2.0g, 6.34 mmol, 25.97% 수율)을 제공하였다. 표제의 화합물의 구조는 2D-NMR 실험에 의해 입증되었다.

[1777] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.32 (m, 7H).

[1778] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 1.428분.

[1779] *단계 5: rac-(2R,5R)-1-벤질-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘의 합성*

[1780] (*2S,5S*)-1-벤질-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(2g, 6.34 mmol), HF(1.27g, 63.42 mmol) 및 SF_4(1.37g, 12.68 mmol)를 스테인리스강 오토클레이브에서 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 기체 생성물을 발산시키고, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 10% K_2CO_3 수용액으로 중화시켰다. 생성물을 MTBE(3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (*2S,5S*)-1-벤질-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(2g, 5.93 mmol, 93.48% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1781] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.31 (m, 3H).

[1782] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 1.718분.

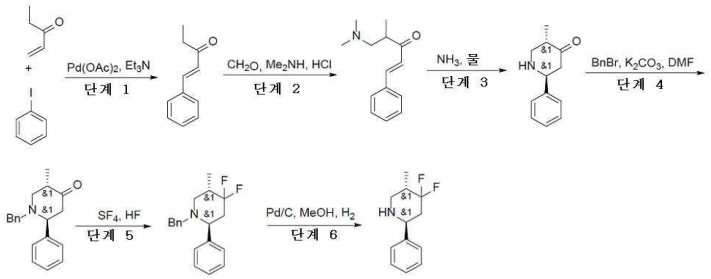
[1783] *단계 6: rac-(2R,5R)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘의 합성*

[1784] 활성 촉매인 H_2O 중 Raney Nickel 2800 슬러리(507.92 mg, 5.93 mmol)의 존재하에 MeOH(60 mL) 중 (*2S,5S*)-1-벤질-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(2g, 5.93 mmol)의 용액을 4시간 동안 환류시키고 SiO_2의 박층을 통해서 여과시켰다. 이 용액에, 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(630.91 mg, 5.93 mmol)을 첨가하고, H_2(40 atm)로 실온에서 48시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켜 (*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(0.9g, 3.64 mmol, 61.40% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1785] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.39 (t, 1H), 2.69 (bds, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

[1786] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 247.2; 관측치 248.2; Rt = 0.981분.

[1787] 3I. *rac 4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[1788] 

[1789] *단계 1: (E)-1-페닐펜트-1-엔-3-온의 합성*

[1790] 아이오도벤젠(30g, 147.05 mmol, 16.39 mL) 및 TEA(21.58g, 213.23 mmol, 29.72 mL)의 혼합물에 펜트-1-엔-3-온(24.74g, 294.11 mmol)에 이어서, 아세트산팔라듐(II)(1.65g, 7.35 mmol) 및 MeCN(150 mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시키고, 이어서 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(30 mL)을 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 (E)-1-페닐펜트-1-엔-3-온(27.66g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1791] LCMS(ESI): $[M\text{-}tBu]^+$ m/z: 계산치 160.2; 관측치 161.4; Rt = 3.422분.

[1792] *단계 2: (E)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-1-페닐-펜트-1-엔-3-온의 합성*

[1793] (E)-1-페닐펜트-1-엔-3-온(27g, 168.53 mmol), N-메틸메탄아민(13.74g, 168.53 mmol, 17.73 mL, HCl) 및 7 내지 8% 메탄올과 함께 37% w/w 수성 안정화 폼알데하이드 용액 (10.63g, 353.91 mmol, 9.84 mL)을 에탄올(300 mL) + HCl(aq) (30 mL)에서 환류하에 4시간 동안 가열하였다.

[1794] 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 (E)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-1-페닐-펜트-1-엔-3-온(41g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1795] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 217.1; 관측치 218.4; Rt = 2.136분.

[1796] *단계 3: 5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온의 합성*

[1797] (E)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-1-페닐-펜트-1-엔-3-온(46g, 181.27 mmol, HCl)을 물(150 mL) 및 NH_3(aq)(150 mL)에 용해시키고, 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, MTBE(2*20ml)로 추출하고, 이어서 수성층을 1N NaOH로 염기성화시키고, DCM(2*20ml)으로 추출하였

다. DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(8.15g, 43.06 mmol, 23.76% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1798] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 190,2; 관측치 190,4; Rt = 1.152분

[1799] *단계 4: 1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온의 합성*

[1800] 5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(1.15g, 6.08 mmol), 벤질 브로마이드, 99%(1.14g, 6.68 mmol, 793.88 μL) 및 99% 무수 탄산칼륨(2.52g, 18.23 mmol, 1.10 mL)를 DMF(3 mL)에 용해시키고, 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(0.52g, 1.86 mmol, 30.63% 수율)을 제공하였다

[1801] ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.93 (m, 3H), 1.53 (s, 1H), 2.00 (t, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 7.23 - 7.45 (m, 10H).

[1802] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 279.2; 관측치 280.4; Rt = 2.905분

[1803] *단계 5: 1-벤질-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[1804] 1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(0.52g, 1.86 mmol), HF(372.38 mg, 18.61 mmol) 및 SF4(402.41 mg, 3.72 mmol)를 스테인리스강 오토클레이브에서 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 기체 생성물을 발산시키고, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 10% K_2CO_3 수용액으로 중화시켰다. 생성물을 MTBE(3 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 1-벤질-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.4g, 1.33 mmol, 71.31% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1805] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 7.23 - 7.46 (m, 10H)

[1806] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 301.4; 관측치 302.2; Rt = 1.356분

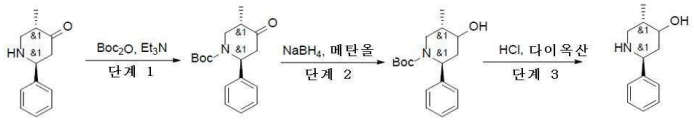
[1807] *단계 6: 4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[1808] 1-벤질-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.4g, 1.33 mmol)을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, Pd/C 10%(0.1g, 53.09 μmol)를 첨가하고, H_2(30atm)로 실온에서 60시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 45℃에서 진공중 농축시켜 4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.2g, 946.75 μmol, 71.33% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1809] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (m, 3H), 1.83 - 2.30 (m, 3H), 2.71 (t, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 7.23 - 7.46 (m, 5H)

[1810] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 211.2; 관측치 212.2; Rt = 0.714분

[1811] 3J. **(2R,5R)-5-메틸-2-*페닐*-피페리딘-4-올의 합성**

[1812] 

[1813] *단계 1: tert-부틸(2R,5R)-5-메틸-4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1814] 5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(2.8g, 14.80 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨) 및 다이-tert-부틸 다이카보네이트(3.23g, 14.80 mmol, 3.40 mL) TEA(2.25g, 22.19 mmol, 3.09 mL)를 DCM(40 mL)에 용해시켰다 다이-tert-부틸 다이카보네이트(3.23g, 14.80 mmol, 3.40 mL)를 적가방식으로 첨가하하고, 이어서, 이 반응 혼합물을 실온

에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(aq)로 세척하고, 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 10-50% MeCN+NH_3, 30ml/분, (로딩 펌프 4ml MeCN) 칼럼: TRIART C18 100*20mm)에 의해 정제하여, tert-부틸(2R,5R)-5-메틸-4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.317g, 1.10 mmol, 7.40% 수율)를 제공하였다.

[1815] LCMS(ESI): $[M-tBu+1]^+$ m/z: 계산치 289.2; 관측치 234.2; Rt = 3.784분

[1816] *단계 2: tert-부틸(2R,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1817] tert-부틸(2R,5R)-5-메틸-4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.31g, 1.07 mmol)를 MeOH(7 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 냉수로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(60.79 mg, 1.61 mmol, 56.82 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 NH_4Cl(aq)로 희석시키고, DCM(2x20ml)으로 추출하고, DCM을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 tert-부틸(2R,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.244g, 837.38 μmol, 78.17% 수율)를 DM으로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1818] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (m, 3H), 1.35 (m, 9H), 1.71 - 2.50 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.12 - 5.55 (m, 1H), 7.31 (m, 5H).

[1819] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 291.2; Rt = 3.635분

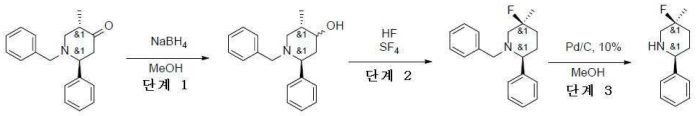
[1820] *단계 3: (2R,5R)-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-올의 합성*

[1821] tert-부틸(2R,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.244g, 837.38 μmol)를 다이옥산/HCl(7 mL)에 용해시키고, 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 (2R,5R)-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-올(0.19g, 834.32 μmol, 99.63% 수율, HCl)을 DM으로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1822] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.91 - 1.02 (m, 3H), 1.83 - 2.30 (m, 3H), 2.73 (q, 1H), 2.97 - 3.21 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 5H), 9.13 - 9.47 (m, 2H)

[1823] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.4; Rt = 1.023분

[1824] 3K. *rac-(2R,5R)-5-플루오로-5-메틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[1825] 

[1826] *1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온의 제조는 위에서 부여된다*

[1827] *단계 1: rac-(2R,5R)-1-벤질-5-메틸-2-페닐피페리딘-4-올의 합성*

[1828] (*2R,5R*)-1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(350.00 mg, 1.25 mmol)을 MeOH(7 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 냉수로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(71.09 mg, 1.88 mmol, 66.44 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 NH_4Cl(aq)로 희석시키고, DCM(2x20ml)으로 추출하고, DCM을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 (*2R,5R*)-1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-올(0.28g, 995.06 μmol, 79.43% 수율)을 DM으로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1829] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.25 (m, 10H), 7.45 (m, 1H).

[1830] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 281.2; 관측치 282.2; Rt = 1.327분.

[1831] *단계 2: rac-(2R,5R)-1-벤질-5-플루오로-5-메틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[1832] (*2R,5R*)-1-벤질-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-올(0.28g, 995.06 μmol), HF(199.07 mg, 9.95 mmol) 및 SF_4(215.13 mg, 1.99 mmol)를 스테인리스강 오토클레이브에서 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 기체 생성물을 발산시키고, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 10% K_2CO_3 수용액으로 중화시켰다. 생성물을 MTBE(3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 50-60% MeOH/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 mlMeOH) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, (*2R,4S,5R*)-1-벤질-4-플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.065g, 229.37 μmol, 23.05% 수율) 및 (*2R,5R*)-1-벤질-5-플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.044g, 155.27 μmol, 15.60% 수율)을 제공하였다.

[1833] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.23 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.23 (m, 6H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (m, 2H).

[1834] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 283.2; 관측치 284.2; Rt = 1.011분.

[1835] *단계 3: rac-(2R,5R)-5-플루오로-5-메틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[1836] (*2R,5R*)-1-벤질-5-플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.044g, 155.27 μmol)을 MeOH(4 mL)에 용해시키고, Pd/C 10%(0.006g, 155.27 μmol)를 첨가하고, H_2(1atm)로 실온에서 36시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 45℃에서 진공중 농축시켜 (*2R,5R*)-5-플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.014g, 72.44 μmol, 46.66% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1837] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.29 (d, 3H), 1.98 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 7.35 (m, 5H).

[1838] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 193.2; 관측치 194.2; Rt = 1.143분.

[1839] 3L. <u>*rac*-(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성</u>

[1840] 

[1841] *단계 1: 3-클로로-4,5-다이플루오로벤조일 클로라이드의 합성*

[1842] 옥살릴 클로라이드(1.98g, 15.58 mmol, 1.35 mL)를 DCM(20 mL) 중 3-클로로-4,5-다이플루오로-벤조산(2g, 10.39 mmol)의 교반된 현탁액에 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 여기에 DMF(94.40 mg, 1.29 mmol, 0.1 mL)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔사를 헥산(40 mL)에 재용해시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜, 3-클로로-4,5-다이플루오로-벤조일 클로라이드(2.1g, 9.95 mmol, 95.82% 수율)를 제공하였다.

[1843] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

[1844] GCMS: 계산치 210.2; 관측치 210.2; Rt = 5.122분.

[1845] *단계 2: tert-부틸 3-(3-클로로-4,5-다이플루오로벤조일)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1846] 나트륨 *비스*(트라이메틸실릴)아마이드(THF 중 40%)(9.58g, 20.90 mmol, 10.72 mL, 40% 순도)를 THF(30 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.12g, 9.95 mmol)의 사전-냉각된 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 이것을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 헥산(8 mL) 중 3-클로로-4,5-다이플루오로-벤조일 클로라이드(2.1g, 9.95 mmol) 용액을 적가방식으로 첨가하고, 냉각욕을 제거하였다. 얻어진 혼합물을 최대 20℃까지 서서히 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 15% 수성 $NaHSO_4$ 용액(40 ml)으로 반응중지시키고 에틸 아세테이트(40 ml)로 추출하였다. 유기층을 20% 수성 NaCl 용액(2x30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, *tert*-부틸 3-(3-클로로-4,5-다이

플루오로-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3.8g, 9.80 mmol, 98.45% 수율)를 제공하였다.

[1847] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.22 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

[1848] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 1.596분.

[1849] *단계 3: 6-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[1850] *tert*-부틸 3-(3-클로로-4,5-다이플루오로-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3.8g, 9.80 mmol)를 아세트산(20 mL)에 용해시키고, 염산, 30% 수용액(23.00g, 189.24 mmol, 20 mL, 30% 순도)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(50 ml)과 EA(20 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH≈10으로 염기성화시키고, DCM(2x30 ml)으로 추출하였다. DCM 용액을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 6-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 6.16 mmol, 62.82% 수율)을 제공하였다.

[1851] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

[1852] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 243.2; 관측치 244.2; Rt = 1.026분.

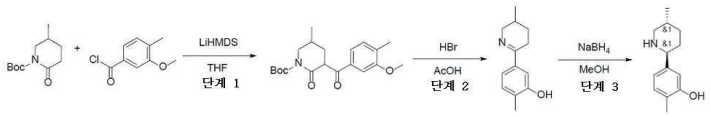
[1853] *단계 4: rac-(2R,5S)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[1854] 수소화붕소나트륨(349.30 mg, 9.23 mmol, 326.45 μL)을 MeOH(30 mL) 중 6-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 6.16 mmol)의 용액에 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(30 ml)과 DCM(30 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, (*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(1.48g, 6.02 mmol, 97.86% 수율)을 제공하였다.

[1855] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 2.36 (t, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (s, 1H).

[1856] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.2; Rt = 0.921분.

[1857] 3M. <u>*rac*-2-메틸-5-((2R,*5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)페놀(의 합성</u>

[1858] 

[1859] *단계 1: tert-부틸 3-(3-메톡시-4-메틸벤조일)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1860] THF(350 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(19g, 89.09 mmol)의 사전-냉각된(-78℃) 용액에 LiHMDS(189 mmol, 178 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-메톡시-4-메틸-벤조일 클로라이드(16.45g, 89.09 mmol)의 용액을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 그 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(45 g; 10% 용액)로 반응중지시키고, DCM(3*150ml)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 증발시켜 *tert*-부틸 3-(3-메톡시-4-메틸-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(38g, 조질물)를 제공하였다.

[1861] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.44 (m, 1H).

[1862] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 261.4; 관측치 262.2; Rt = 1.443분.

[1863] *단계 2: 2-메틸-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페놀의 합성*

[1864] *tert*-부틸 3-(3-메톡시-4-메틸-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 5.53 mmol)를 아세트산(20 mL)에 용해시키고, 수소 브로마이드 수용액(48 wt.%)(20 mL)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(5 mL)과 DCM(20 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH≈10으로 염기성화시키고, EtOAc(3x30 ml)로 추출하였다. EtOAc 용액을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(400 mg, 1.97 mmol, 35.56% 수율)을 제공하였다.

[1865] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.33 (m, 1H).

[1866] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 203.4; 관측치 204.2; Rt = 0.893분.

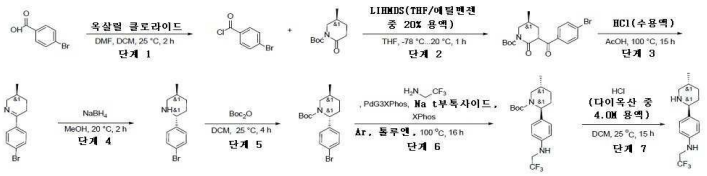
[1867] *단계 3: rac-2-메틸-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페놀의 합성*

[1868] MeOH(20 mL) 중 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(400 mg, 1.97 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(74.44 mg, 1.97 mmol, 69.57 μL)을 25℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 염화수소 다이옥산 용액으로 처리하였다. 이어서 다이옥산을 증발시켰다. 석출물을 THF로 세척하고, 진공중 건조시켜 2-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(450 mg, 1.86 mmol, 94.60% 수율, HCl)을 제공하였다.

[1869] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 9.01 (bds, 1H).

[1870] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 205.4; 관측치 206.2; Rt = 0.895분.

[1871] 3N. ***4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린의 합성***

[1872] 

[1873] *단계 1: 4-브로모벤조일 클로라이드의 합성*

[1874] 4-브로모벤조산(20g, 99.49 mmol) 및 옥살릴 클로라이드(18.94g, 149.24 mmol, 12.97 mL)를 다이클로로메탄(200 mL)에 현탁시켰다. 이어서, 여기에 다이메틸폼아마이드(94.40 mg, 1.29 mmol, 0.1 mL)를 3 부분으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 기체 방출이 중단된 경우, 얻어진 맑은 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산(150 mL)에 재용해시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜, 4-브로모벤조일 클로라이드(21.5g, 97.97 mmol, 98.46% 수율)를 제공하였다.

[1875] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 2H), 7.97 (d, 2H).

[1876] GCMS: $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 219.9; Rt = 5.646분.

[1877] *단계 2: tert-부틸 3-(4-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1878] LiHMDS(THF/에틸벤젠 중 20%)(172.12g, 205.73 mmol, 194.05 mL, 20% 순도)를 테트라하이드로퓨란(150 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(20.89g, 97.97 mmol)의 사전-냉각된 용액에 -78℃에서 적가 방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 이것을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 4-브로모벤조일 클로라이드(21.5g, 97.97 mmol)를 한번에 첨가하고 냉각욕을 제거하였다. 얻어진 혼합물을 최대 20℃까지 서서

히 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 15% 수성 $NaHSO_4$(250 mL)로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 20% 수성 NaCl(2*250 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, tert-부틸 3-(4-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(41.7g, 조질물)를 제공하였다.

[1879] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.87 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

[1880] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.1; 관측치 396.0; Rt = 1.363분.

[1881] *단계 3: 6-(4-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[1882] tert-부틸 3-(4-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(40.4g, 101.95 mmol)를 아세트산(300 mL)에 용해시키고, 염산, 30% w/w 수용액(345.00g, 2.84 mol, 300 mL, 30% 순도)을 나누어서 첨가하였다(주의! 발포물이 형성된다). 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(500 mL)과 DCM(400 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(2*200 mL)으로 추출하였다. DCM 용액을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 6-(4-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(17.2g, 68.21 mmol, 66.91% 수율)을 제공하였다.

[1883] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

[1884] LCMS(ESI): $[M+3H]^+$ m/z: 계산치 251.1; 관측치 254.0; Rt = 0.864분.

[1885] *단계 4: rac-(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[1886] 수소화붕소나트륨(2.58g, 68.21 mmol, 2.41 mL)을 메탄올(250 mL) 중 6-(4-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(17.2g, 68.21 mmol)의 용액에 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(100 mL)과 DCM(200 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, rac-(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(17.3g, 68.07 mmol, 99.78% 수율)을 제공하였다. 이것은 12%의 시스-불순물을 함유한다.

[1887] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (m, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (t, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.43 (d, 2H).

[1888] LCMS(ESI): $[M+3H]^+$ m/z: 계산치 253.1; 관측치 256.0; Rt = 0.821분.

[1889] *단계 5: tert-부틸(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1890] (2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(17.3g, 68.07 mmol)을 다이클로로메탄(250 mL)에 용해시키고, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(15.15g, 69.43 mmol, 15.93 mL)를 적가방식으로 첨가하였다(격렬한 기체 방출!). 얻어진 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하 제거하여, tert-부틸(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(24.3g, 조질물)를 제공하였다.

[1891] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.45 (d, 2H).

[1892] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 253.2; 관측치 256.0; Rt = 1.691분.

[1893] *단계 6: tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1894] tert-부틸(2S,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.6g, 4.52 mmol), 2,2,2-트라이플루오로에탄아민(1.57g, 15.81 mmol, 1.25 mL) 및 나트륨 tert-부톡사이드(651.01 mg, 6.77 mmol)를 톨루엔(15 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 잠시 배기시키고, 아르곤으로 재충전시키고, XPhos(107.65 mg, 225.81 μ

mol)가 포함된 PdG3XPhos(191.14 mg, 225.81 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉된 용기에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온까지 냉각시키고, 10% 수성 NH_4Cl(10 ml)에 부었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Pd-스캐빈저(0.5g)로 3시간 동안 처리하였다. Na_2SO_4 위에서 건조 후, 용매를 감압하에 제거하여, tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.85g, 조질물)를 제공하였다.

[1895] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.75 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.76 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.64 (d, 2H), 7.04 (m, 2H).

[1896] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 1.621분.

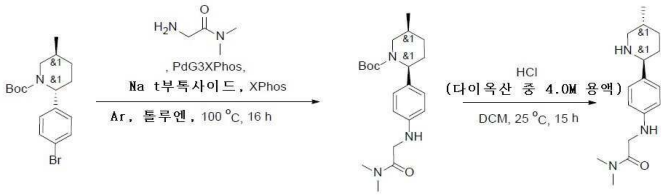
[1897] *단계 7: 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린의 합성*

[1898] tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.85g, 4.97 mmol)를 다이클로로메탄(20 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(18.11g, 49.67 mmol, 17.93 mL, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(25 ml)와 배산시켰다. 얻어진 회색 석출물을 여과시키고, 건조시켜 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린(1.2g, 3.48 mmol, 69.97% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[1899] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.53 (m, 1H), 9.43 (m, 1H).

[1900] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 0.967분.

[1901] 30. **N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]아세트아마이드의 합성**



[1902]

[1903] *단계 1: tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트*

[1904] tert-부틸(2S,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.23 mmol)(위에서 나타낸 바와 같이 제조됨), 2-아미노-N,N-다이메틸-아세트아마이드(475.68 mg, 4.66 mmol, HCl) 및 나트륨 tert-부톡사이드(1.02g, 10.58 mmol)를 톨루엔(20 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, XPhos(100.92 mg, 211.70 μmol)가 포함된 PdG3XPhos(179.19 mg, 211.70 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온까지 냉각시키고, 10% 수성 NH_4Cl(15 ml)에 부었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(25 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Pd-스캐빈저(0.5 g)로 3시간 동안 처리하였다. Na_2SO_4 위에서 건조 후, 용매를 감압하에 제거하여, tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.58g, 4.21 mmol, 99.38% 수율)를 제공하였다.

[1905] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (m, 4H), 1.28 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.77 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, 1H).

[1906] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 1.392분.

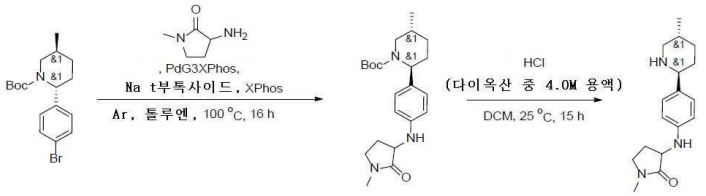
[1907] *단계 2: N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]아세트아마이드의 합성*

[1908] tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.58 g, 4.21 mmol)를 다이클로로메탄(15 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.34g, 42.08 mmol, 15.19 mL, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(20 ml)와 배산시켰다. 얻어진 회색 석출물을 여과시키고, 건조시켜, N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]아세트아마이드(1.2g, 3.45 mmol, 81.88% 수율, 2HCl)를 제공하였다.

[1909] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.71 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 9.35 (m, 1H).

[1910] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 0.842분.

[1911] 3P. **1-메틸-3-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]피롤리딘-2-온의 합성**

[1912] 

[1913] *단계 1: tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1914] tert-부틸(2S,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.23 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨), 3-아미노-1-메틸-피롤리딘-2-온(531.61 mg, 4.66 mmol, HCl) 및 나트륨 tert-부톡사이드(1.02g, 10.58 mmol)를 톨루엔(20 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, XPhos(100.92 mg, 211.70 μmol)가 포함된 PdG3XPhos(179.19 mg, 211.70 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온까지 냉각시키고, 10% 수성 NH_4Cl(15 ml)에 부었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(25 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Pd-스캐빈저(0.5g)로 3시간 동안 처리하였다. Na_2SO_4 위에서 건조 후, 용매를 감압하에 제거하여, tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.66g, 조질물)를 제공하였다.

[1915] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (m, 4H), 1.28 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 2.02 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (m, 1H).

[1916] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 1.381분.

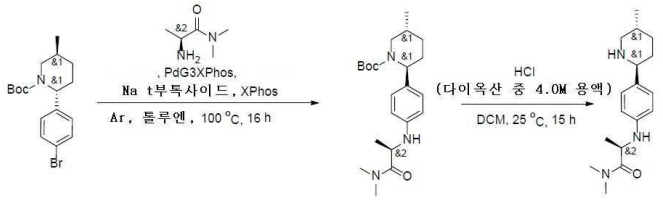
[1917] *단계 2: 1-메틸-3-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]피롤리딘-2-온의 합성*

[1918] tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.66g, 4.28 mmol)를 다이클로로메탄(20 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.62g, 42.84 mmol, 15.46 mL, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(25 ml)와 배산시켰다. 얻어진 회색 석출물을 여과시키고, 건조시켜, 1-메틸-3-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]피롤리딘-2-온(1.24g, 3.44 mmol, 80.34% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[1919] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (d, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 9.10 (m, 1H), 9.38 (m, 1H), 9.78 (m, 1H).

[1920] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 0.847분.

[1921] 3Q. **N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]프로판아마이드의 합성**



[1922]

[1923] *단계1: tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1924] tert-부틸(2S,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(820 mg, 2.31 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨), (2S)-2-아미노-N,N-다이메틸-프로판아마이드(388.58 mg, 2.55 mmol, HCl) 및 나트륨 tert-부톡사이드(556.07 mg, 5.79 mmol)를 톨루엔(15 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, XPhos(55.17 mg, 115.73 μmol)가 포함된 PdG3XPhos(97.96 mg, 115.73 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온까지 냉각시키고, 10% 수성 NH_4Cl(10 ml)에 부었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Pd-스캐빈저(0.5g)로 3시간 동안 처리하였다. Na_2SO_4 위에서 건조 후, 용매를 감압하에 제거하여, tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(940 mg, 조질물)를 제공하였다.

[1925] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (d, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.35 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.63 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.24 (m, 1H).

[1926] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 333.2; 관측치 334.2; Rt = 1.477분.

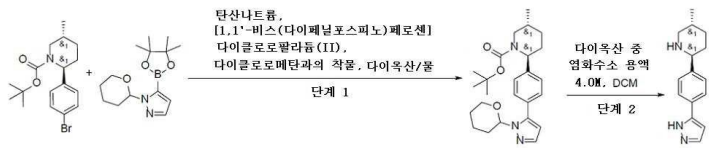
[1927] *단계 2: N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]프로판아마이드의 합성*

[1928] tert-부틸(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.94g, 2.41 mmol)를 다이클로로메탄(10 mL)에 재용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.80g, 24.13 mmol, 8.71 mL, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(10 ml)와 배산시켰다. 얻어진 회색 석출물을 여과시키고, 건조시켜, N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]프로판아마이드(0.69g, 1.90 mmol, 78.91% 수율, 2HCl)를 제공하였다.

[1929] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (d, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 1.82 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 9.05 (m, 1H), 9.28 (m, 1H).

[1930] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 289.2; 관측치 290.2; Rt = 0.765분.

[1931] 3R. **5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성**



[1932]

[1933] *단계 1: tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1934] 다이옥산(30 mL) 및 물(5 mL) 중 tert-부틸(2S,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g,

4.23 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨), 1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(1.30g, 4.66 mmol), 탄산나트륨(1.35g, 12.70 mmol, 532.11 μL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(172.88 mg, 211.70 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 50 ml와 합하고, EtOAc(2*50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(2.5g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(헥산-MTBE)에 의해 정제시켜 tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 939.93 μmol, 22.20% 수율)를 얻었다.

[1935] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): 0.91 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.47 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.38 (m, 3H),

[1936] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 425.3; 관측치 448.2; Rt = 1.736분.

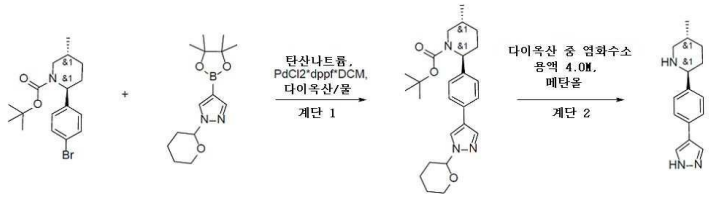
[1937] *단계 2: (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]피페리딘의 합성*

[1938] DCM(10 mL) 중 tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 939.93 μmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 EtOH 및 MTBE 1:1(3 ml)과 배산시키고, 석출물을 여과시켜, (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]피페리딘(0.25g, 795.54 μmol, 84.64% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[1939] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 0.91 (d, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

[1940] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 241.2; 관측치 242.2; Rt = 0.919분.

[1941] 3S. <u>rac (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]피페리딘의 합성</u>

[1942] 

[1943] *단계 1: tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1944] tert-부틸(2S,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.82 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨), 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(785.13 mg, 2.82 mmol) 및 탄산나트륨(448.75 mg, 4.23 mmol, 177.37 μL)을 다이옥산(8 mL) 및 물(2 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시키고, $PdCl_2$*dppf*DCM(92.20 mg, 112.90 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 MTBE(30 ml)에 재용해시켰다. 이 용액을 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 잔사를 진공중 증발시켜, tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.49g, 조질물)를 제공하였다.

[1945] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.02 (d, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

[1946] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 425.3; 관측치 448.2; Rt = 1.679분.

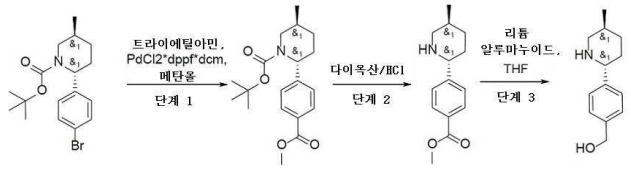
[1947] *단계 2: (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]피페리딘)의 합성*

[1948] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(12.75g, 34.97 mmol, 12.62 mL, 10% 순도)을 메탄올(15 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-4-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.49g, 3.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(25 ml)와 배산시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 빙랭 에탄올(15 ml)로 헹구고, 건조시켜, (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]피페리딘(580 mg, 1.85 mmol, 52.78% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[1949] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 0.91 (d, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.08 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

[1950] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 241.19 관측치 242.2; Rt = 0.819분.

[1951] 3T. **rac 메틸 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조에이트의 합성**

[1952] 

[1953] *단계 1: tert-부틸(2R,5S)-2-(4-메톡시카보닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1954] tert-부틸(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.00g, 2.82 mmol)를 메탄올(30 mL)에 용해시켰다. 여기에 트라이에틸아민(285.62 mg, 2.82 mmol, 393.42 μL) 및 PdCl2*dppf*DCM(141.13 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 135℃에서 16시간 동안 CO의 분위기(30 Bar)하에 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔사를 MTBE(50ml)로 희석시키고, 짧은 실리카겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 진공중 농축시켜, tert-부틸(2R,5S)-2-(4-메톡시카보닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트를 제공하였다.

[1955] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): 0.97 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.53 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.18 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.95 (m, 2H).

[1956] *단계 2: 메틸 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조에이트의 합성*

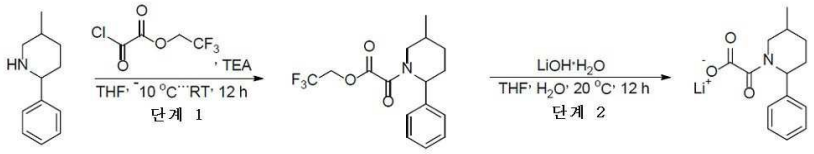
[1957] 다이옥산/HCl(10 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(4-메톡시카보닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(800.00 mg, 2.40 mmol)의 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 탄산칼륨으로 희석시키고, DCM(2*20ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 메틸 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조에이트를 얻었으며, 이것을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1958] *단계 3: 메틸 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조에이트의 합성*

[1959] 리튬 알루마누이드(97.61 mg, 2.57 mmol)를 건식 THF 중 메틸 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조에이트 (300.00 mg, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 실온까지 가온되게 하고, 이어서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 황산나트륨 용액으로 반응중지시키고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 유기층을 분리시키고, 진공중 농축시켜 [4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메탄올(0.1g, 487.10 μmol, 37.88% 수율)을 얻었다.

[1960] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.89 (d, 3H), 1.06 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.49 (t, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.42 (m, 2H).

[1961] 3U. 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산의 합성



[1962]

[1963] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트의 합성*

[1964] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(5.43g, 28.53 mmol)를 THF(50 mL) 중 5-메틸-2-페닐-피페리딘(5g, 28.53 mmol) 및 트라이에틸아민(2.89g, 28.53 mmol, 3.98 mL)의 용액에 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(9g, 27.33 mmol, 95.80% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1965] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 5.10 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.40 (m, 3H).

[1966] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 329.1; 관측치 330.1; Rt = 1.496분.

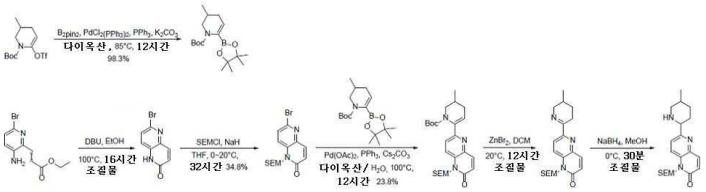
[1967] *단계 2: 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산의 합성*

[1968] 수산화리튬(654.50 mg, 27.33 mmol)을 THF(100 mL) 및 물(10 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(9g, 27.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산(5g, 19.67 mmol, 71.96% 수율, Li+)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1969] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.32 (m, 2H).

[1970] LCMS(ESI): Acid$[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.1.1; 관측치 248.2; Rt = 1.133분.

[1971] 3V. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성



[1972]

[1973] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1974] 다이옥산(30 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.5 mmol)의 혼합물에 B_2pin_2(5.5g, 21.7 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(305 mg, 0.435 mmol), PPh_3(228 mg, 0.869 mmol) 및 K_2CO_3(3g, 21.7 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 질소하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)로 희석시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL * 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~10%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 45 mL/분, I_2)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.6g, 98.3% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS

(ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 324.2, 관측치 324.1.

[1975] *단계 2: 6-브로모-1H-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

[1976] EtOH(20 mL) 중 에틸 3-(3-아미노-6-브로모-2-피리딜)프로프-2-에노에이트(2.2g, 8.11 mmol)의 용액에 DBU(6.1 mL, 40.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 질소하에 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, MeOH 0~0.5%와 함께 DCM/MeOH, 유량 = 50 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 6-브로모-1H-1,5-나프티리딘-2-온(3.5g, 조질물)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.0, 관측치 227.0.

[1977] *단계 3: 6-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

[1978] THF(30 mL) 중 6-브로모-1H-1,5-나프티리딘-2-온(3.5g, 15.6 mmol)의 용액에 NaH(1.3g, 32.5 mmol, 광유중 60 wt%)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. SEMCl(3.3 mL, 18.7 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS 상에서 완전한 전환을 얻지 못했다. NaH(1.3g, 32.5 mmol, 광유중 60 wt%)를 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. SEMCl(3.3 mL, 18.7 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 14시간 동안 교반하였다. SEMCl(3.3 mL, 18.7 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~13%와 함께 석유 에터/EtOAc, 35 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 6-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(1.92g, 34.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.65 - 3.68 (m, 2H), 0.90 - 0.93 (m, 2H), 0.02 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 357.0, 관측치 356.9.

[1979] *단계 4: tert-부틸 3-메틸-6-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1980] tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.3g, 7.12 mmol), 6-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(1.9g, 5.35 mmol), $Pd(OAc)_2$(240 mg, 1.07 mmol), PPh_3(561 mg, 2.14 mmol), Cs_2CO_3(3.5g, 10.7 mmol), 다이옥산(20 mL) 및 H_2O (2 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL * 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~45%와 함께 석유 에터/EtOAc, 45 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(600 mg, 23.8% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.95 - 8.09 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 1H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 2.46 - 2.57 (m, 1H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.91 - 2.00 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 - 0.92 (m, 2H), -0.04 (s, 9H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 472.3, 관측치 472.4.

[1981] *단계 5: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

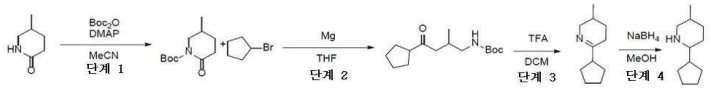
[1982] DCM(30 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(580 mg, 1.23 mmol)의 용액에 $ZnBr_2$(554 mg, 2.46 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고,

DCM(30 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(650 mg, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.2, 관측치 372.2.

[1983] *단계 6: 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

[1984] MeOH(10 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(600 mg, 1.61 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(92 mg, 2.43 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(800 mg, 조질물)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.2, 관측치 374.2.

[1985] 3W. **2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘의 합성**

[1986] 

[1987] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[1988] 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(21.22g, 97.21 mmol, 22.31 mL)를 MeCN(100 mL) 중 5-메틸피페리딘-2-온(10g, 88.37 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(539.82 mg, 4.42 mmol)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 얻어진 조질의 물질을 DCM(50 ml)으로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액(2x100ml)으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(16.5g, 77.37 mmol, 87.54% 수율)를 얻었다.

[1989] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.99 (d, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.09 (t, 1H), 3.75 (d, 1H).

[1990] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 113.2; 관측치 114.2; Rt = 1.223분.

[1991] *단계 2: tert-부틸(4-사이클로펜틸-2-메틸-4-옥소부틸)카바메이트의 합성*

[1992] THF(100 mL) 중 마그네슘(2.26g, 92.84 mmol, 1.30 mL)의 현탁액에 사이클로펜틸 브로마이드(14.99g, 100.58 mmol, 10.78 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 45분 동안 교반하여 회색 용액을 제공하였다. 이 용액을 적가방식으로 THF(200 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(16.5g, 77.37 mmol)의 냉(-78℃) 현탁액으로 옮겼다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 MTBE(500 ml)로 희석시키고, 100 mL의 포화 염화암모늄 수성 용액으로 서서히 반응중지시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨의 수성 용액(2x200ml)으로 세척하였다. 합한 수성 분획을 MTBE로 2회 역추출하였다. 합한 유기 분획을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 회전 증발에 의해 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피(120g SiO_2, MTBE 0~15%와 함께 헥산/MTBE, 유량 = 80 mL/분)로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(4-사이클로펜틸-2-메틸-4-옥소-부틸)카바메이트(3.55g, 13.18 mmol, 17.03% 수율)를 얻었다.

[1993] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.63 (m, 9H), 2.45 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 4.64 (m, 1H).

[1994] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 183.4; 관측치 184.2; Rt = 1.457분.

[1995] *단계 3: 6-사이클로펜틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[1996] TFA(20 mL) 및 DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-사이클로펜틸-2-메틸-4-옥소-부틸)카바메이트(3.55g, 13.18 mmol)의 용액을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 황산나트륨 포화 수성 용액을 이 용액(50 ml)에 첨가하고, 이어서 DCM(2x50ml)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 6-사이클로펜틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.6g, 9.68 mmol, 73.46% 수율)을 얻었다.

[1997] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.60 (m, 7H), 1.81 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.69 (m, 1H).

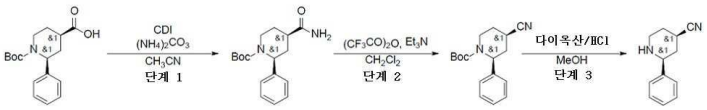
[1998] *단계 4: 2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘의 합성*

[1999] 수소화붕소나트륨(732.50 mg, 19.36 mmol, 684.58 μL)을 MeOH(20 mL) 중 6-사이클로펜틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.6g, 9.68 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x50ml)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-사이클로펜틸-5-메틸-피페리딘(1.55g, 조질물)을 얻었다.

[2000] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.78 (s, 3H), 1.03 (m, 4H), 1.62 (m, 11H), 2.16 (m, 2H), 2.96 (m, 1H).

[2001] GCMS: $[M]^+$ m/z: 계산치 167.4; 관측치 168.2; Rt = 6.657분.

[2002] 3X. **(2*S*,4*R*)-2-페닐피페리딘-4-카보나이트릴*의* 합성**

[2003] 

[2004] *단계 1: tert-부틸(2S,4R)-4-카바모일-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2005] CH_3CN(100 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-*tert*-부톡시카보닐-2-페닐-피페리딘-4-카복실산(1g, 3.27 mmol)의 교반된 용액에 카보닐다이이미다졸(690.29 mg, 4.26 mmol)을 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 탄산암모늄(1.43g, 8.19 mmol)을 나누어서 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 이어서 진공중 증발시키고, 물을 첨가하고, DCM(2 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸(2*S*,4*R*)-4-카바모일-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.30 mmol, 70.23% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[2006] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 249.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.313분.

[2007] *단계 2: tert-부틸(2S,4R)-4-사이아노-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2008] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸(2*S*,4*R*)-4-카바모일-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.30 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N(1.05g, 10.35 mmol, 1.44 mL)을 첨가하고, 얻어진 황색 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물에 트라이플루오로아세트산 무수물(724.52 mg, 3.45 mmol, 486.26 μL)을 5분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 30분 후, 조질의 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 및 다이클로로메탄으로 희석시켰다. 두 층을 분리시켰다. 수성층을 다이클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 2.10 mmol, 91.11% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

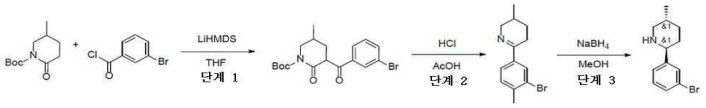
[2009] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 286.2; 관측치 231.2(*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.411분.

[2010] *단계 3: (2S,4R)-2-페닐피페리딘-4-카보나이트릴의 합성*

[2011] MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 2.10 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 HCl(2.10 mmol, 5 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응물을 진공중 증발시켜 (2*S*,4*R*)-2-페닐피페리딘-4-카보나이트릴(0.36g, 1.93 mmol, 92.25% 수율)을 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

[2012] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 186.1; 관측치 187.1; Rt = 0.558분.

[2013] 3Y. *rac*-(*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘의 합성

[2014] 

[2015] *단계 1: tert*-부틸 3-(3-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성

[2016] THF(250 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(13g, 60.95 mmol)의 사전-냉각된(-78℃) 용액에 LiHMDS(115 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-브로모벤조일 클로라이드(13.38g, 60.95 mmol, 8.06 mL)의 용액을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 그 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(35 g; 10% 용액)로 반응중지시키고, DCM(3*150ml)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 증발시켜 *tert*-부틸 3-(3-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(29g, 조질물)를 제공하였다.

[2017] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.65 (m, 1H).

[2018] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 296.4; 관측치 297.2; Rt = 1.563분.

[2019] *단계 2: 6-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2020] *tert*-부틸 3-(3-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(29g, 73.18 mmol)를 아세트산(150 mL)에 용해시키고, 염화수소 수용액(250 mL, 30% 순도)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(150 mL)과 DCM(100 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH≈10으로 염기성화시키고, EtOAc(3x150 ml)로 추출하였다. EtOAc 용액을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 6-(3-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(10g, 39.66 mmol, 54.19% 수율)을 제공하였다.

[2021] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).

[2022] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.4; 관측치 253.2; Rt = 0.886분.

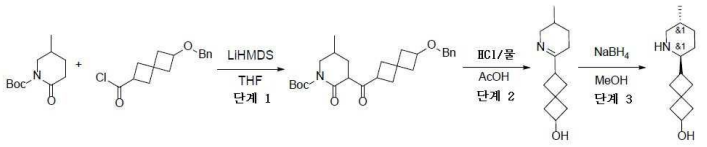
[2023] *단계 3: rac-(2R,5S)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[2024] MeOH(100 mL) 중 6-(3-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(10g, 39.66 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(1.73g, 45.61 mmol, 1.61 mL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(14.46g, 396.59 mmol, 18.08 mL)으로 처리하고, 이 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 석출물을 THF로 세척하고, 진공중 건조시켜 (*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(10g, 34.41 mmol, 86.76% 수율, HCl)을 제공하였다. 생성물은 2.78g(약 30%)의 NaCl을 함유한다.

[2025] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.69 (bds, 1H).

[2026] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 253.4; 관측치 254.2; Rt = 0.815분.

[2027] 3Z. *rac*-6-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)스피로[*3.3*]헵탄-2-올의 합성



[2028]

[2029] *단계 1: tert-부틸 3-(6-(벤질옥시)스피로[3.3]헵탄-2-카보닐)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2030] THF(200 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(8.65g, 40.56 mmol)의 사전-냉각된(-78℃) 용액에 LiHMDS(80.4 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2-벤질옥시스피로[*3.3*]헵탄-6-카보닐 클로라이드(10.74g, 40.56 mmol, 8.06 mL)의 용액을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(30 g; 10% 용액)로 반응중지시키고, DCM(3*150ml)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 증발시켜 *tert*-부틸 3-(2-벤질옥시스피로[*3.3*]헵탄-6-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(33g, 조질물)를 제공하였다.

[2031] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.11 (m, 10H), 2.65 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 7.31 (m, 5H).

[2032] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 1.625분.

[2033] *단계 2: 6-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-올의 합성*

[2034] *tert*-부틸 3-(2-벤질옥시스피로[*3.3*]헵탄-6-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(33g, 74.74 mmol)를 아세트산(150 mL)에 용해시키고, 염화수소 수용액(250 mL, 30% 순도)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(150 mL)과 DCM(100 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH≈10으로 염기성화시키고, EtOAc(3x150 ml)로 추출하였다. EtOAc 용액을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)스피로[3.3]헵탄-2-올(4.5g, 21.71 mmol, 29.04% 수율)을 제공하였다.

[2035] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 5H), 2.22 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 4.15 (m, 1H).

[2036] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 207.2; 관측치 208.2; Rt = 0.628분.

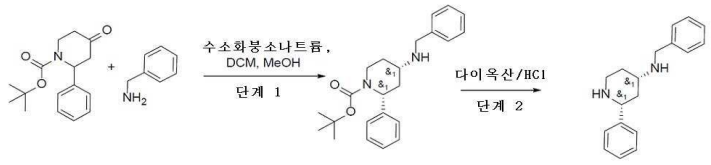
[2037] *단계 3: rac-6-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-올의 합성*

[2038] MeOH(50 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)스피로[*3.3*]헵탄-2-올(4.5g, 21.71 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(944.33 mg, 24.96 mmol, 882.55 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(100 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 6-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]스피로[*3.3*]헵탄-2-올(3.5g, 16.72 mmol, 77.03% 수율)을 제공하였다.

[2039] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.81 (d, 3H), 0.95 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.95 (m, 7H), 2.21 (m, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 4.22 (m, 1H).

[2040] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.600분.

[2041] 3AA. **(2R,4S)-N-벤질-2-페닐-피페리딘-4-아민의 합성**



[2042]

[2043] *단계 1: tert-부틸(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2044] tert-부틸 4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(3g, 10.90 mmol) 및 페닐메탄아민(1.17g, 10.90 mmol)을 DCM(30 mL)에 혼합하였다. 여기에 4A 분자체(10g)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 교반 없이 반응시켰다. 12시간 후, HNMR은 이민의 형성을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 여과시켰다. 모든 휘발성 물질을 진공중 제거하였다. 잔사를 건식 MeOH(30 mL)에 용해시켰다. 수소화붕소나트륨(412.21 mg, 10.90 mmol, 385.24 μL)을 강력한 교반하에 나누어서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(30 mL)와 물(30 ml) 간에 분배시켰다. 수성층을 DCM(2x20ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2045] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 1.20 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.16 (m, 10H).

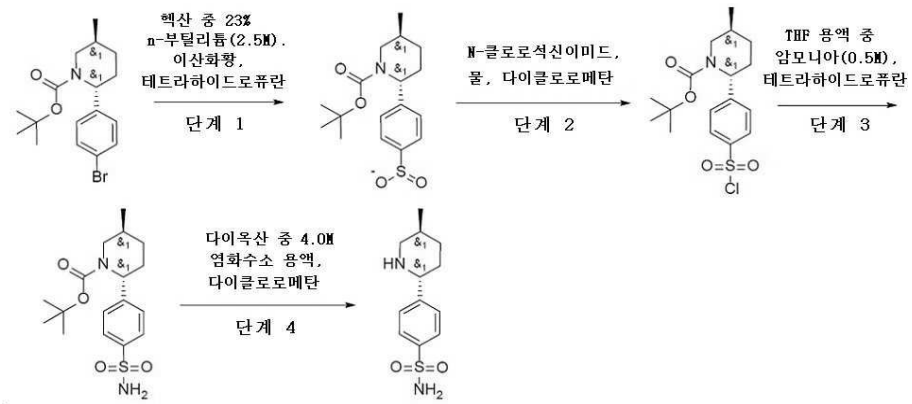
[2046] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.3; 관측치 367.2; Rt = 1.148분.

[2047] *단계 2: (2R,4S)-N-벤질-2-페닐-피페리딘-4-아민의 합성*

[2048] 다이옥산/HCl(25 mL) 중 tert-부틸(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 12.28 mmol)의 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 조질의 (2R,4S)-N-벤질-2-페닐-피페리딘-4-아민(3.7g, 10.90 mmol, 88.81% 수율, 2HCl)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2049] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 266.22; 관측치 267.2; Rt = 0.703분.

[2050] 3BB. **4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드의 합성**



[2051]

[2052] *단계 1: 4-(1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜)벤젠설피네이트의 합성*

[2053] 헥산 중 23% n-부틸리튬(2.5M)(1.73g, 6.21 mmol, 2.50 mL, 23% 순도)를 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 tert-부틸 2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 5.65 mmol)의 -75℃ 냉각된 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 -75℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이산화황(1.81g, 28.23 mmol)을 용액에 버블링시키고, 얻어진 용액을 -60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 휘발성 물질을 감압하에 제거하여, 4-(1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜)벤젠설피네이트(1.9g, 5.50 mmol, 97.45% 수율, Li+)를 남겼다.

[2054] LCMS(ESI): $[M+H-Boc]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 239.2; Rt = 1.248분.

[2055] *단계 2: tert-부틸 2-(4-클로로설포닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2056] N-클로로석신이미드(771.32 mg, 5.78 mmol, 467.46 μL)를 물(30 mL) 및 다이클로로메탄(30 mL) 중 4-(1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜)벤젠설피네이트(1.9g, 5.50 mmol, Li+)의 빙랭 용액에 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, tert-부틸 2-(4-클로로설포닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 5.35 mmol, 97.24% 수율)를 제공하였다.

[2057] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 373.1; 관측치 272.0; Rt = 1.206분.

[2058] *단계 3: tert-부틸 5-메틸-2-(4-설파모일페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2059] THF 용액 중 암모니아(0.5M)(13.66g, 8.02 mmol, 16.08 mL, 1% 순도)를 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 tert-부틸 2-(4-클로로설포닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.67 mmol)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜, tert-부틸 5-메틸-2-(4-설파모일페닐)피페리딘-1-카복실레이트(0.87g, 2.45 mmol, 91.77% 수율)를 제공하였다.

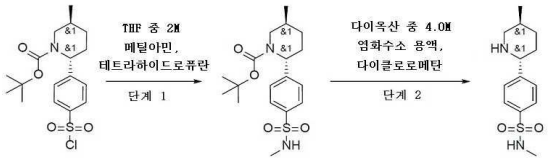
[2060] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 354.2; 관측치 377.0; Rt = 1.319분.

[2061] *단계 4: 4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드의 합성*

[2062] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(10.10g, 27.70 mmol, 10 mL, 10% 순도)를 다이클로로메탄(20 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-(4-설파모일페닐)피페리딘-1-카복실레이트(870 mg, 2.45 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하여, 4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드(700 mg, 2.41 mmol, 98.07% 수율, HCl)를 남겼다.

[2063] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 254.1; 관측치 255.2; Rt = 0754분.

[2064] 3CC. **N-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드의 합성**

[2065] 

[2066] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2067] THF 중 2M 메틸아민(5.77g, 13.37 mmol, 6.70 mL, 7.2% 순도)을 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 tert-부틸 2-(4-클로로설포닐페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.67 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜, tert-부틸 5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.92g, 2.50 mmol, 93.35% 수율)를 제공하였다.

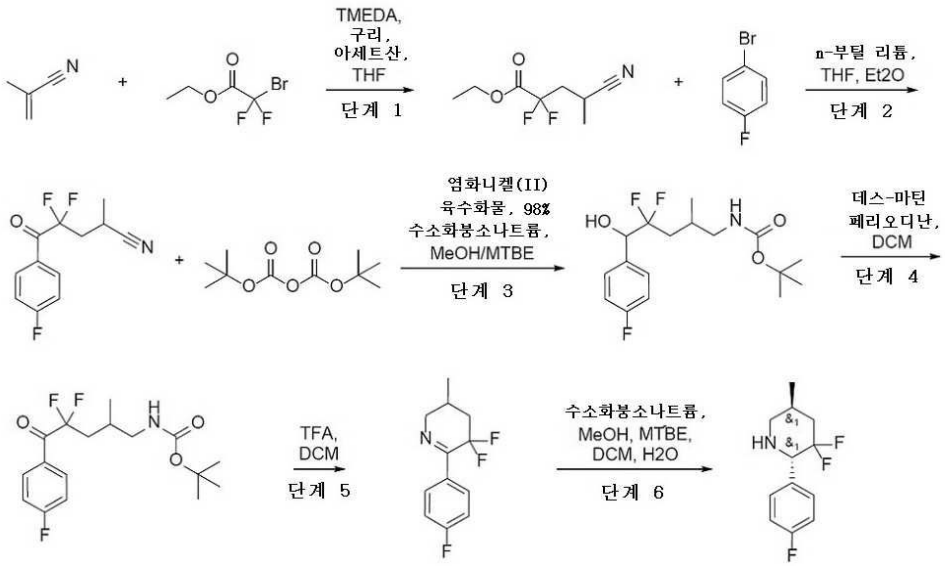
[2068] LCMS(ESI): $[M+H-Boc]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 269.0; Rt = 1.411분.

[2069] *단계 2: N-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드의 합성*

[2070] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(10.10g, 27.70 mmol, 10 mL, 10% 순도)을 다이클로로메탄(20 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(920 mg, 2.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하여, N-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드(740 mg, 2.43 mmol, 97.23% 수율, HCl)를 남겼다.

[2071] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.1; Rt = 0.774분

[2072] 3DD. (2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성



[2073]

[2074] *단계 1: 에틸 4-사이아노-2,2-다이플루오로-펜타노에이트의 합성*

[2075] THF(64 mL) 중 구리(9.47g, 149.06 mmol), 2-메틸프로프-2-엔나이트릴(5g, 74.53 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로-아세테이트(27.23g, 134.15 mmol, 17.23 mL)의 교반된 혼합물에, 20℃에서 TMEDA(4.33g, 37.26 mmol, 5.59 mL) 및 아세트산(4.48g, 74.53 mmol, 4.26 mL)을 순차 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 Et2O를 용리액으로서 사용하여 셀라이트 위에서 여과시켰다. 이 혼합물에 포화 염화암모늄 용액을 첨가하고, 생성물을 Et2O(50 ml)로 추출하였다. 유기상을 염화암모늄 및 탄산염의 수중 포화 용액으로 여러 번 세척하여 최종 흔적량의 구리염을 제거하였다. 이어서, 유기층을 증발시키고, 조질의 잔사를 CC(OK. Interchim, 330g SiO2, MtBE 5~35%와 함께 석유 에터/MtBE, 유량 = 130 mL/분, Rv = 6 CV)로 정제하여, 에틸 4-사이아노-2,2-다이플루오로-펜타노에이트(10g, 52.31 mmol, 70.19% 수율)를 얻었다.

[2076] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.32 (d, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.28 (q, 1H), 2.54 (q, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.37 (q, 2H).

[2077] *단계 2: 4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜탄nitrile의 합성*

[2078] 에틸 4-사이아노-2,2-다이플루오로-펜타노에이트(9.5g, 49.69 mmol) Et2O(50 mL) 및 THF(50 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-벤젠(8.70g, 49.69 mmol, 5.47 mL)의 용액에 -10℃에서 헥산 중 2.5M n-부틸 리튬(2.5 M, 19.88 mL)을 적가방식으로 첨가하였다. 유기리튬 종의 형성은 1H-NMR에 따른다. 얻어진 용액에, Et2O(50 mL) 중 화합물 에틸 4-사이아노-2,2-다이플루오로-펜타노에이트(9.5g, 49.69 mmol)를 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 염화암모늄의 수성 포화 용액으로 반응중지시키고, EtOAc를 첨가하고, 상들을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc(2 x 5 mL)로 더욱 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜탄나이트릴(8.5g, 35.24 mmol, 70.91% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2079] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.52 (d, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 8.20 (m, 2H).

[2080] *단계 3: tert-부틸 N-[4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시-2-메틸-펜틸]카바메이트의 합성*

[2081] 4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜탄나이트릴(8.5g, 35.24 mmol) 및 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(23.07g, 105.72 mmol, 24.26 mL)를 MeOH(20 mL)에 용해시키고, -10℃까지 냉각시키고 나서, 98% 염화니켈(II) 육수화물(2.00g, 7.05 mmol, 1.04 mL) 및 수소화붕소나트륨(13.33g, 352.39 mmol, 12.46 mL)을 여러 회 첨가하고, 온도를 -5℃ 미만으로 유지시켰다. 기체 방추리 정지된 후, 이 혼합물을 여과 제거하고, 감압하에 증발시켰다. 합한 유기 용매를 감압하에 증발시키고; 조질의 생성물을 MTBE(20 mL)에 용해시키고, 포화 수성 NH_4Cl로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 tert-부틸 N-[4,4-다이플루오로-5-

(4-플루오로페닐)-5-하이드록시-2-메틸-펜틸]카바메이트(6.5g, 18.71 mmol, 53.10% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2082] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 347.2; 관측치 370.2; Rt = 1.291분.

[2083] *단계 4: tert-부틸 N-[4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2084] tert-부틸 N-[4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시-2-메틸-펜틸]카바메이트(6.5g, 18.71 mmol)를 DCM(20 mL)에 용해시키고 나서, 데스-마틴 페리오디난(9.52g, 22.45 mmol)을 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 여과 제거하고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 CC(헥산/EtOAc 9:1)에 정제하여 tert-부틸 N-[4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.2g, 3.47 mmol, 18.57% 수율)를 제공하였다.

[2085] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.12 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.08 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 8.16 (m, 2H).

[2086] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 368.2; Rt = 1.437분.

[2087] *단계 5: 5,5-다이플루오로-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘의 합성*

[2088] tert-부틸 N-[4,4-다이플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.1g, 3.19 mmol)를 DCM(20 mL)에 용해시키고 나서, TFA(1.82g, 15.93 mmol, 1.23 mL)를 첨가하였다. 반응이 완결된(기체 방출이 중지된) 후에, 이 혼합물을 10% 수중 K_2CO_3로 pH 10으로 염기성화시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 5,5-다이플루오로-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘(0.8g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2089] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.02 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.89 (m, 2H).

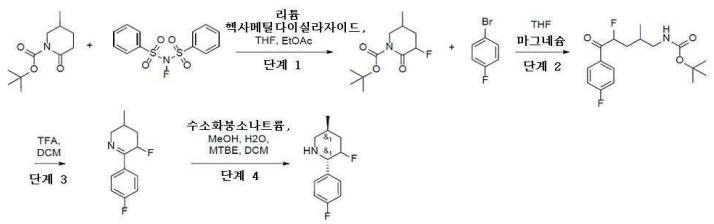
[2090] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.1; 관측치 228.2; Rt = 1.269분.

[2091] *단계 6: (2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2092] 5,5-다이플루오로-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘(0.8g, 3.52 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 수소화붕소나트륨(399.60 mg, 10.56 mmol, 373.45 μL)을 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH = 2로 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 H_2O(10 mL)에 용해시키고, MTBE(10 mL)로 세척하고, 10% 수성 K_2CO_3로 pH = 10으로 염기성화시키고, DCM(20 mL)으로 3회 추출하였다. 유기 용매의 증발에 의해 (2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘이 생성되고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2093] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.1; 관측치 230.0; Rt = 0.733분.

[2094] 3EE. **(2S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[2095] 

[2096] *단계 1: tert-부틸 3-플루오로-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2097] tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 23.44 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, -78℃까지 냉각시키고 나서, 리튬 헥사메틸다이실라자이드(1.1 M, 23.44 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 10분 후에, N-(벤젠설포닐)-N-플루오로-벤젠설폰아마이드(7.39g, 23.44 mmol)를 한번에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 -10C까지 가

온시켰다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 조질의 생성물을 생성한다. CC(Companion combiflash, 220g SiO2, MtBE 10~35%와 함께 석유 에터/MtBE, 유량 = 100 mL/분, Rv = 7 CV)에 의한 정제에 의해 tert-부틸 3-플루오로-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 6.49 mmol, 27.67% 수율)를 생성시킨다.

[2098] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.02 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.79 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.91 (m, 1H),

[2099] *단계 2: tert-부틸 N-[4-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2100] 1-브로모-4-플루오로-벤젠(1.36g, 7.78 mmol) 및 마그네슘(315.35 mg, 12.97 mmol, 181.24 μL)을 THF(20 mL) 중에서 촉매량의 I2의 존재하에 2시간 동안 환류시켰다. 얻어진 흑색 용액을 실온까지 냉각시키고, 적가 깔때기로 옮겼다.

[2101] tert-부틸 3-플루오로-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 6.49 mmol)를 THF(20 mL)에 용해시키고, -78℃까지 Ar하에 냉각시켰다. 얻어진 그리냐르 시약을 동일 온도에서 서서히 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 반응중지시키고, EtOAc(3*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 CC(Ok. Companion combiflash; 40g SiO2; MtBE 0 내지 38%와 함께 석유 에터/MtBE, 유량=40 ml/분, Rv=11-12cv.)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[4-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.1g, 3.36 mmol, 51.81% 수율)를 제공하였다.

[2102] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 350.2; Rt = 1.322분.

[2103] *단계 3: 5-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2104] tert-부틸 N-[4-플루오로-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.1g, 3.36 mmol)를 DCM(20 mL)에 용해시키고 나서, TFA(1.92g, 16.80 mmol, 1.29 mL)를 첨가하였다. 반응이 완결된(가스 방출이 중지된) 후에, 이 혼합물을 10% 수중 K_2CO_3로 pH = 10으로 염기성화시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 5-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

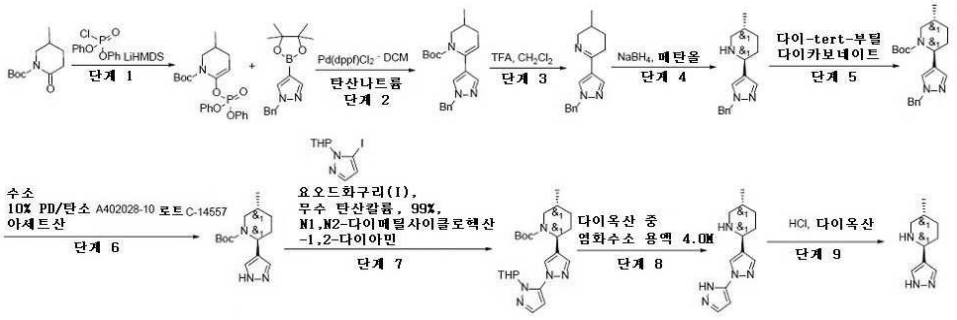
[2105] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.1; 관측치 210.2; Rt = 0.728분.

[2106] *단계 4: (2S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2107] 5-플루오로-6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(736.66 mg, 3.52 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 수소화붕소나트륨(399.60 mg, 10.56 mmol, 373.45 μL)을 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH = 2로 산성화시키고, 유기 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 H_2O(10 mL)에 용해시키고, MTBE(10 mL)로 세척하고, 10% 수성 K_2CO_3로 pH = 10으로 염기성화시키고, DCM(20 mL)으로 3회 추출하였다. 유기 용매의 증발에 의해 (2S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.5g, 2.37 mmol, 67.23% 수율)이 생성되고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2108] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 211.2; 관측치 212.0; Rt = 0.726분.

[2109] 3FF. **410분. tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘 및 (2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘의 합성**



[2110]

[2111] *단계 1. tert-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트*

[2112] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(49.04g, 58.61 mmol, 54.48 mL, 20% 순도)(THF/에틸벤젠 중 1.08M)를 아르곤하에 THF(100 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(10g, 46.89 mmol)의 -78℃ 냉각 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 [클로로(페녹시)포스포릴]옥시벤젠(12.60g, 46.89 mmol, 9.69 mL)을 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 가온되게 하고(냉각욕을 제거하고) 이어서 물(20 mL) 및 MTBE(100 ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가로 MTBE(50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 수산화나트륨 용액(2*100 ml)으로 세척하고, 탄산칼륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/MTBE 혼합물(1/1, 400 ml)에 용해시키고, 얻어진 탁한 용액을 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 진공중 증발시켜 조질의 tert-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(21g, 조질물)를 연황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2113] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 5.05 (t, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 10H).

[2114] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 445.4; 관측치 346.2; Rt = 1.517분.

[2115] *단계 2. tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트*

[2116] tert-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(17g, 38.16 mmol), 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(11.93g, 41.98 mmol) 및 탄산나트륨(12.14g, 114.49 mmol, 4.80 mL)을 1,4-다이옥산(150 mL) 및 물(50 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고(backfill), 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2 · DCM(1.56g, 1.91 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 80℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*50 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-35% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.6g, 27.16 mmol, 71.17% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2117] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 3.78 (d, 1H), 5.19 (brs, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 5H), 7.51 (s, 1H).

[2118] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 353.4; 관측치 354.4; Rt = 1.428분.

[2119] *단계 3. 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘*

[2120] 트라이플루오로아세트산(111.00g, 973.51 mmol, 75 mL) 중 tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.6g, 27.16 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(100 mL)로 희석시키고, pH = 10까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(6.3g, 24.87 mmol, 91.56% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2121] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.05 (s, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.45 (m, 1H),

2.65 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

[2122] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 253.3; 관측치 254.2; Rt = 0.715분.

[2123] *단계 4. (2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-메틸-피페리딘*

[2124] 트라이플루오로아세트산(111.00g, 973.51 mmol, 75 mL) 중 tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.6g, 27.16 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(100 mL)로 희석시키고, pH = 10이 될 때까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(6.3g, 24.87 mmol, 91.56% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2125] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.75 (s, 3H), 1.10 (dd, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.50 - 1.70 (brs, 1H), 1.87 (t, 2H), 2.33 (t, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 5H), 7.46 (s, 1H).

[2126] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 255.3; 관측치 256.2; Rt = 0.733분.

[2127] *단계 5. tert-부틸(2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트*

[2128] 다이-tert-부틸 다이카보네이트(5.47g, 25.08 mmol, 5.76 mL)를 다이클로로메탄(100 mL) 중 (2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-메틸-피페리딘(6.1g, 23.89 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켜 조질의 tert-부틸(2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(8.4g, 23.63 mmol, 98.92% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2129] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.95 (s, 3H), 1.10 - 1.40 (m, 12H), 1.40 - 1.80 (m, 4H), 2.10 (t, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 7H).

[2130] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 355.5; 관측치 356.2; Rt = 1.567분.

[2131] *단계 6. tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트*

[2132] 메탄올(150 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(8.4g, 23.63 mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐 습식(2.51g, 23.63 mmol) 및 아세트산(2.13g, 35.45 mmol, 2.03 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고, 이어서 수소로 다시 채웠다. 이 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선 압력) 하에 55℃에서 96시간 동안 교반하였다. 분취액의 HNMR은 50% 전환율을 나타내었다. 이 반응 혼합물에 10% Pd/탄소 A402028-10 로트 C-14557(1.5g, 23.63 mmol)을 첨가하고, 이것을 재차 배기시키고, 이어서 수소로 다시 채우고; 이어서 수소 분위기(풍선 압력) 하에 55℃에서 48시간 동안 교반하였다. 분취액의 HNMR은 반응이 완결된 것을 나타내었다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(100 ml)에 용해시키고, 물(50 ml) 중 탄산수소나트륨(3g)의 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(6g, 22.61 mmol, 95.69% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2133] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.82 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.43 (s, 2H).

[2134] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 265.2; 관측치 266.2; Rt = 1.315분.

[2135] *단계 7. tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘-1-카복실레이트*

[2136] 환류 응축기 및 유기 스토퍼가 장착된 100 ml 단일-구 둥근 바닥 플라스크 내 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-

(1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(3g, 11.31 mmol), 3-아이오도-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸(4.3g, 15.46 mmol), 요오드화구리(I)(1.50g, 7.88 mmol, 266.90 μL), 99% 무수 탄산칼륨(3.8g, 27.49 mmol, 1.66 mL), N1,N2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(959.99 mg, 6.75 mmol), 구리(400 mg, 6.29 mmol) 및 톨루엔(100 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 backfiiled 아르곤으로. 이어서 이 반응 혼합물을 환류 응축기로 아르곤하에 110℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 50 ml의 25% 수성 암모니아를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 짧은 마그네슘 실리케이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트(2*50 ml)로 추가로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 분액 깔때기로 옮기고, 층들을 분리시키고, 유기층을 물(50 ml)로 추가로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘-1-카복실레이트(4.9g, 조질물)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2137] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.50 - 1.70 (m, 6H), 1.70 - 1.90 (m, 3H), 1.95 - 2.40 (m, 6H), 3.00 (d, 1H), 3.60 - 3.72 (m, 2.5H), 4.10 (m, 1.50), 5.28 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

[2138] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.554분.

[2139] *단계 8. tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘*

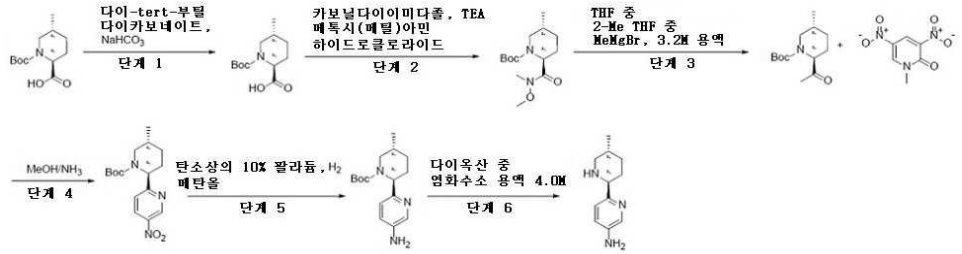
[2140] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(26.25g, 100.08 mmol, 25 mL, 13.9% 순도)을 25℃에서 메탄올(25 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.65 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켜 조질의 (2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘(1.1g, 조질물, 3HCl)을 연황색 발포물로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2141] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 0.87 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 6.14 (s, 2H), 7.79 - 7.87 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.49 (m, 3H).

[2142] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 232.2; 관측치 231.2; Rt = 0.672분.

[2143] **단계 9.** (2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘의 합성

[2144] 3GG. <u>tert-부틸 6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민의 합성</u>

[2145] 

[2146] *단계 1. (2S,5R)-1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-피페리딘-2-카복실산의 합성*

[2147] (2S,5R)-5-메틸피페리딘-2-카복실산(14g, 77.93 mmol, HCl)을 물(150 mL)에 용해시키고, 여기에 중탄산나트륨(19.64g, 233.80 mmol, 9.09 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 THF(150 mL)로 희석시키고, 이전의 혼합물에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(20.41g, 93.52 mmol, 21.46 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물(50ml)에 재용해시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(3*50ml)로 추출하고, 수성층을 $NaHSO_4$로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*50ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (2S,5R)-1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-피페리딘-2-카복실산(14g, 57.54 mmol, 73.84% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2148] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.31 - 1.42 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 12.65 (brs, 1H).

[2149] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 243.3; 관측치 144.0; Rt = 1.140분.

[2150] *단계 2. tert-부틸(2S,5R)-2-[메톡시(메틸)카바모일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2151] 카보닐다이이미다졸(8.00g, 49.32 mmol)을 THF(200 mL) 중 (2S,5R)-1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-피페리딘-2-카복실산(10g, 41.10 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이산화탄소 방출이 완결될 때까지 25℃에서 교반하고, 이어서 메톡시(메틸)아민 하이드로클로라이드(8.02g, 82.20 mmol) 및 TEA(8.32g, 82.20 mmol, 11.46 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 5% 수성 황산수소나트륨 용액(200 ml)으로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 tert-부틸(2S,5R)-2-[메톡시(메틸)카바모일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(9g, 31.43 mmol, 76.46% 수율)를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2152] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.87 (d, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.56 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.71 (m, 1H).

[2153] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 286.4; 관측치 187.2; Rt = 1.380분.

[2154] *단계 4. tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-(5-나이트로-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2155] tert-부틸(2S,5R)-2-아세틸-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.1g, 12.85 mmol) 및 1-메틸-3,5-다이나이트로-피리딘-2-온(3.84g, 19.27 mmol)을 MeOH/NH_3(50 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 하룻밤 고압하에 교반하였다. 이어서 이것을 냉각시키고, 진공중 증발시켜 조질의 tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-(5-나이트로-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(4g, 12.45 mmol, 96.89% 수율)를 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2156] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 321.2; 관측치 222.2; Rt = 1.328분.

[2157] *단계 5. tert-부틸(2S,5R)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2158] tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-(5-나이트로-2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(4g, 12.45 mmol)를 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 탄소상 10% 팔라듐(662.29 mg, 622.33 μmol, 10% 순도)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과시켰다. 용액을 진공중 증발시켜 조질의 tert-부틸(2S,5R)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.6g, 12.35 mmol, 99.26% 수율)를 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

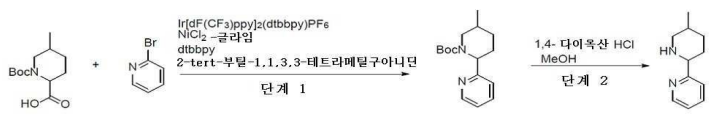
[2159] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 291.2; 관측치 292.2; Rt = 0.908분.

[2160] *단계 6. tert-부틸 6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민의 합성*

[2161] tert-부틸(2S,5R)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.9g, 6.52 mmol)를 diox/HCl(15 mL)에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 NH_3와 함께 H_2O-MeOH)에 적용하여, 순수한 6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민(0.5g, 2.61 mmol, 40.09% 수율)을 제공하였다.

[2162] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 0.707분.

[2163] 3HH. **2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성**

[2164] 

[2165] *단계 1. tert-부틸 5-메틸-2-(2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2166] r[dF(CF3)ppy]2(dtbbpy)PF6(101.45 mg, 90.42 μmol), NiCl2·글라임(198.68 mg, 904.24 μmol) 및 dtbbpy(242.69 mg, 904.24 μmol)를 DMF(110 mL)에서 함께 혼합하였다. 이 혼합물에 1-tert-부톡시카보닐-5-메

틸-피페리딘-2-카복실산(2.2g, 9.04 mmol), 2-tert-부틸-1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(1.55g, 9.04 mmol, 1.82 mL) 및 2-브로모피리딘(1.43g, 9.04 mmol, 876.48 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 아르곤으로 스퍼징함으로써 15분 동안 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 파라필름으로 감싸고 청색 LED 광반응기에 배치하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 36시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사에 물(50ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*50ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50ml), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 5-메틸-2-(2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(1.45g, 5.25 mmol, 58.02% 수율)를 시스- 및 트랜스- 이성질체의 혼합물(~1:1)로서 얻었다.

[2167] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.77 (d, 1가지 이성질체에 대해서 1.5H) 및 1.04 (d, 2가지 이성질체에 대해서 1.5H), 1.40 (s, 9H), 1.40 - 1.60 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.13 (m, 1가지 이성질체에 대해서 0.5H), 2.34 (m, 1H), 2.68 (m, 1가지 이성질체에 대해서 0.5 H), 3.12 (m, 2가지 이성질체에 대해서 0.5H), 3.66 (m, 2가지 이성질체에 대해서 0.5H), 5.29 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.88 (m, 1H).

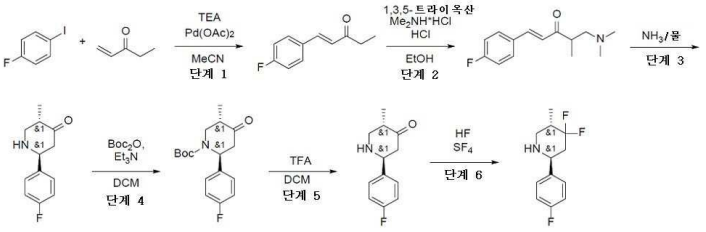
[2168] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 276.2; 관측치 277.0; Rt(이성질체 1) = 1.277분, Rt(이성질체 2) = 1.406분.

[2169] *단계 2. 2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[2170] MeOH(10 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-(2-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(1.4g, 5.07 mmol)의 용액에 1,4-다이옥산 HCl(7 mL)에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 증발시켜 2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(1.2g, 조질물)을 얻었다.

[2171] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 176.2; 관측치 177.2; Rt(이성질체 1) = 0.737분, Rt(이성질체 2) = 0.767분.

[2172] 3II. *rac*-(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성

[2173] 

[2174] *단계 1: (E)-1-(4-플루오로페닐)펜트-1-엔-3-온의 합성*

[2175] 1-플루오로-4-아이오도-벤젠(40g, 180.18 mmol, 20.73 mL)과 TEA(18.23g, 180.18 mmol, 25.11 mL)의 혼합물에 펜트-1-엔-3-온(30.31g, 360.36 mmol)을 첨가하고 나서, Pd(dppf)Cl2 • DCM(7.36g, 9.01 mmol) 및 MeCN(200 mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 MTBE 및 물로 희석시키고, 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가의 MTBE로 세척하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. (E)-1-(4-플루오로페닐)펜트-1-엔-3-온(25.1g, 140.85 mmol, 78.17% 수율)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 (t, 3H), 2.69 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

[2176] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.17 (d, 3H), 2.68 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.54 (m, 3H).

[2177] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 178.2; 관측치 179.0; Rt = 1.330분.

[2178] *단계 2: (E)-5-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온의 합성*

[2179] 에탄올(500 mL)과 HCl(aq)(50 mL)의 혼합물 중에 있는 (E)-1-(4-플루오로페닐)펜트-1-엔-3-온(41.7g, 234.00 mmol), N-메틸메탄아민(19.08g, 234.00 mmol, 24.62 mL, HCl) 및 7 내지 8% 메탄올로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(14.76g, 491.41 mmol, 13.66 mL)을 이어서 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합

물을 진공중 농축시켰다. (E)-5-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온(72.67g, 조질물, HCl)은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2180] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.21 (d, 3H), 2.68 (s, 6H), 3.06 (m, 1H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (m, 2H).

[2181] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 235.2; 관측치 236.2; Rt = 0.876분.

[2182] *단계 3: rac-(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온의 합성*

[2183] (E)-5-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)-4-메틸-펜트-1-엔-3-온(72.67g, 267.41 mmol, HCl)을 물(250 mL) 및 NH_3(수성)(250 mL)에 용해시키고, 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, MTBE로 추출하고, 이어서 수성층을 1N NaOH로 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(22.9g, 110.50 mmol, 41.32% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2184] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.26 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.33 (m, 2H).

[2185] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 207.2; 관측치 208.4; Rt = 0.591분.

[2186] *단계 4: rac-tert-부틸(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2187] (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(22.9g, 110.50 mmol) 및 TEA(16.77g, 165.75 mmol, 23.10 mL)를 DCM(330 mL)에 용해시키고, 이어서 다이-tert-부틸 다이카보네이트(27.73g, 127.07 mmol, 29.16 mL)를 얼음/물 냉각하에 적가방식으로 첨가하고, 그 후 이 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(aq)로 3회 세척하고, DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물을 FCC(Companion combiflash; 120g SiO2, Hex-MTBE 0~100%, 유량 = 60 mL/분, cv=12)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 (tert-부틸(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(13g, 42.30 mmol, 38.28% 수율)를 갈색 검으로서 얻었다.

[2188] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 3.69 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.23 (m, 2H).

[2189] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 307.2; 관측치 330.2; Rt = 1.346분.

[2190] *단계 5: rac-(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온의 합성*

[2191] tert-부틸(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.7g, 5.53 mmol)를 DCM(17 mL)에 용해시키고, TFA(17 mL)를 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 목적하는 생성물((2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(2.6g, 조질물, CF_3COOH))을 갈색 검으로서 얻었다.

[2192] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 0.99 (d, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.31 (m, 3H).

[2193] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 207.2; 관측치 208.2; Rt = 0.689분.

[2194] *단계 6: rac-(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

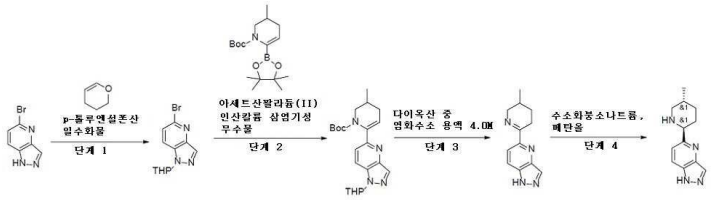
[2195] (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(2.6g, 8.09 mmol, CF_3COOH), HF(1.62g, 80.93 mmol) 및 SF4(1.75g, 16.19 mmol)를 스테인리스강 오토클레이브에서 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 기체 생성물을 발산시키고, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 10% K_2CO_3 수용액으로 중화시켰다. 생성물을 MTBE로

추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(1.2g, 5.23 mmol, 64.68% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2196] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.32 (m, 1H).

[2197] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 0.863분.

[2198] 3JJ. **5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘의 합성**

[2199] 

[2200] *단계 1. 5-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[4,3-b]피리딘의 합성*

[2201] 5-브로모-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(10g, 50.50 mmol) 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(12.74g, 151.50 mmol, 13.76 mL)을 CH3CN(200 mL)에 용해시키고, 여기에 p-톨루엔설폰산 일수화물(1.92g, 10.10 mmol, 1.55 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 증발시키고, 수성 $NaHCO_3$(진한) 용액(150 ml)에 붓고, EtOAc(2x100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 25g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 25g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[4,3-b]피리딘(6.4g, 22.68 mmol, 44.92% 수율)을 제공하였다.

[2202] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.66 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.13 (s, 1H).

[2203] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.0; 관측치 282.0; Rt = 1.218분.

[2204] *단계 2. tert-부틸 3-메틸-6-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2205] tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10.79g, 33.39 mmol) 및 5-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸로[4,3-b]피리딘(4.71g, 16.69 mmol)을 t-BuOH(80 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 t-BuOH(80 mL) 중 아세트산팔라듐(II)(187.40 mg, 834.70 μmol) 및 CM-Phos(673.67 mg, 1.67 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 115℃에서 17시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(150ml)에 붓고, EtOAc(2x80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 10.5g의 조질의 생성물을 남겼으며, 10.5g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 3-메틸-6-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.51 mmol, 9.02% 수율)를 제공하였다.

[2206] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 398.0; 관측치 399.2; Rt = 1.405분.

[2207] *단계 3. 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘의 합성*

[2208] MeOH(20 mL) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.51 mmol)의 용액을 115℃에서 17시간 동안 교반하고, 이어서 증발시키고, 잔사에 물(20 ml)을 첨가하고, 10% 중탄산나트륨의 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-피

라졸로[4,3-b]피리딘(0.32g, 1.49 mmol, 99.19% 수율)을 제공하였다

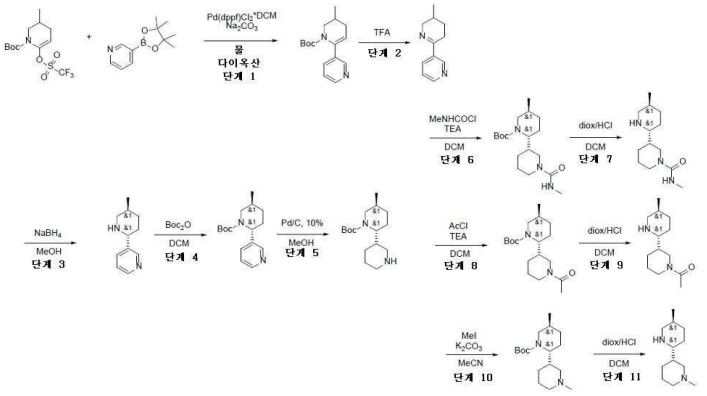
[2209] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 214.1; 관측치 215.2; Rt = 0.743분.

[2210] *단계 4. 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘의 합성*

[2211] 수소화붕소나트륨(113.00 mg, 2.99 mmol, 105.61 μL)을 MeOH(15 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(0.32g, 1.49 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(0.24g, 1.11 mmol, 74.30% 수율)을 제공하였다.

[2212] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 216.2; 관측치 217.2; Rt = 0.578분.

[2213] 3KK. *rac-N*-**메틸-3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘-1-카복스아마이드**, *rac*-**1-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1-피페리딜]에탄온 및 *rac*-1-메틸-3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘의 합성**



[2214]

[2215] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-5,6-다이하이드로-[2,3'-바이피리딘]-1(4H)-카복실레이트의 합성*

[2216] 다이옥산(100 mL) 및 물(50 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(19g, 55.02 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(10.26g, 50.02 mmol), 탄산나트륨(15.90g, 150.05 mmol, 6.29 mL)의 용액을 배기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 혼합물에, DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(2.04g, 2.50 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 9℃에서 12시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 물(200 ml)과 합하고, MTBE(3*200 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(150 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, SiO_2의 박층을 통해서 여과시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-피리딜)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(10g, 36.45 mmol, 72.87% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2217] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (s, 12H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.98 (t, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.53 (s, 1H).

[2218] *LCMS(ESI): [M]+ m/z: 계산치 274.2; 관측치 275.2; Rt = 1.121분.*

[2219] *단계 2: 5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2,3'-바이피리딘의 합성*

[2220] TFA(60g, 526.21 mmol, 40.54 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-피리딜)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(10g, 36.45 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 냉각시키고, 100 ml 10-% NaOH 용액과 합하고, DCM(3*100 ml)으로 추출하였다. 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(6.2g, 35.58 mmol, 97.62% 수율)을 제공하였다.

[2221] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.57 (m, 1H),

2.77 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.93 (s, 1H).

[2222] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 174.2; 관측치 175.2; Rt = 0.388분.

[2223] *단계 3: rac-3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)피리딘)의 합성*

[2224] 수소화붕소나트륨(1.35g, 35.58 mmol, 1.26 mL)을 MeOH(70 mL) 중 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(6.2g, 35.58 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(80 ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*80 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(6.2g, 35.18 mmol, 98.86% 수율)을 제공하였다.

[2225] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.57 (s, 1H).

[2226] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 176.2; 관측치 177.2; Rt = 0.331분.

[2227] *단계 4: rac-(2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2228] DCM(70 mL) 중 3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(6.20g, 35.18 mmol)의 용액에, 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(7.68g, 35.18 mmol, 8.07 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 조질의 생성물(12g)을 구배 크로마토그래피(헥산-EtOAc)에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(6g, 21.71 mmol, 61.72% 수율)를 얻었다. *시스*-이성질체의 불순물을 가진 제2 분획(2 g)도 얻었다. 다음 단계를 위하여 오로지 순수한 분획만을 사용하였다.

[2229] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.54 (s, 1H).

[2230] *단계 5: rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-(3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2231] MeOH(100 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)피페리딘-1-카복실레이트(6g, 21.71 mmol)의 용액에, 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(0.8g, 7.52 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 오토클레이브 속에서 수소 분위기하에 (100 atm) 45℃에서 96시간 동안 교반하였다. 반응의 진행은 NMR에 의해 모니터링하였다. 완전한 반응이 얻어진 때에, 촉매를 여과시키고, 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 DCM(50 ml)에 용해시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트(5.7g, 20.18 mmol, 92.97% 수율)를 제공하였다. 생성물의 구조는 2D-NMR에 의하면 *트랜스*-인 것으로 입증되었다.

[2232] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 0.94 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.49 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 3.59 (m, 5H).

[2233] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 0.932분.

[2234] *단계 6: rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(메틸카바모일)-3-피페리딜]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2235] DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트(0.85g, 3.01 mmol) 및 TEA(456.83 mg, 4.51 mmol, 629.24 μL)의 용액에, *N*-메틸카바모일 클로라이드(337.73 mg, 3.61 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 염수(3*40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 진공 중 제거하여, *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(메틸카바모일)-3-피페리딜]피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 2.65 mmol, 88.09% 수율)를 얻었다.

[2236] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.09 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.66 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.45 (m, 1H).

[2237] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 1.213분.

[2238] *단계 7: rac-N-메틸-3-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘-1-카복스아마이드의 합성*

[2239] DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(메틸카바모일)-3-피페리딜]피페리딘-1-카복실레이트(0.95g, 2.80 mmol) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(5g, 137.13 mmol, 6.25 mL)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중 제거하여, *N*-메틸-3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘-1-카복스아마이드(0.75g, 조질물, HCl)를 얻었다. 이 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2240] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 8.97 (m, 1H).

[2241] *단계 8: rac-tert-부틸(2R,5S)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2242] DCM(30 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 2.83 mmol) 및 TEA(429.95 mg, 4.25 mmol, 592.22 μL)의 용액에, 아세틸 클로라이드(266.83 mg, 3.40 mmol, 206.84 μL)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 2.77 mmol, 97.92% 수율)를 얻었다.

[2243] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.87 (d, 3H), 1.18 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.58 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 4.01 (m, 1H).

[2244] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 324.2; 관측치 325.2; Rt = 1.263분.

[2245] *단계 9: rac-1-[3-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1-피페리딜]에탄온의 합성*

[2246] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 2.77 mmol) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4.00g, 109.71 mmol, 5 mL). 얻어진 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 증발시켜 1-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1-피페리딜]에탄온(0.7g, 2.68 mmol, 96.76% 수율, HCl)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[2247] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.08 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.76 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.75 (m, 2H).

[2248] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 224.2; 관측치 225.2; Rt = 0.547분.

[2249] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 239.2; 관측치 240.2; Rt = 0.634분.

[2250] *단계 10: rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2251] ACN(30 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 2.83 mmol) 및 탄산칼륨(1.17g, 8.50 mmol, 512.87 μL)의 혼합물에, 요오드화메틸(442.27 mg, 3.12 mmol, 193.98 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 8시간 동안 교반하고, 석출물을 여과 제거하고, 용매를 제거하였다. 잔사를 DCM(30 ml)과 합하고, 석출물을 여과시키고, 용매를 진공중 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 2.70 mmol, 95.27% 수율)를 제공하였다.

[2252] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.81 (m, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.56 (m, 1H).

[2253] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 297.2; Rt = 1.008분.

[2254] *단계 11: rac-1-메틸-3-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘의 합성*

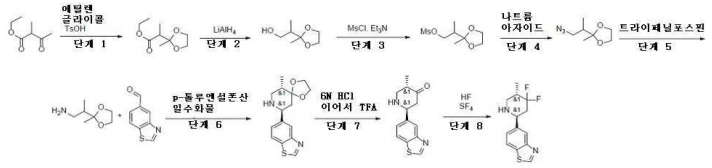
[2255] DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 2.70 mmol) 및

다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(5g, 137.13 mmol, 6.25 mL)의 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중 제거하여, 1-메틸-3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘(0.7g, 조질물, 2HCl)을 얻었다. 이 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2256] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.09 (m, 3H), 1.85 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 3.36 (m, 2H), 4.28 (m, 2H).

[2257] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 196.2; 관측치 197.2; Rt = 0.159분.

[2258] 3LL. <u>rac-5-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합</u>*성*

[2259] 

[2260] *단계 1. 에틸 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로파노에이트의 합성*

[2261] 에틸 2-메틸-3-옥소-부타노에이트(24.72g, 171.47 mmol, 24.24 mL)를 톨루엔(250 mL)에 용해시키고, 여기에 에틸렌 글리콜(11.71g, 188.61 mmol, 10.55 mL)를 첨가하고 나서 p-톨루엔설폰산 일수화물(3.26g, 17.15 mmol, 2.63 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액(2*100ml)으로 세척하고, 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 분별 증류(bp = 60℃, 1mm Hg)에 의해 정제하여 에틸 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로파노에이트(13.45g, 71.44 mmol, 41.67% 수율)를 얻었다.

[2262] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.20 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 4H), 4.14 (q, 2H).

[2263] *단계 2. 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-올의 합성*

[2264] 수소화알루미늄리튬(5.42g, 142.89 mmol)을 THF(150 mL)에 현탁시키고, THF(20 mL) 중 에틸 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로파노에이트(13.45g, 71.44 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(5.4ml)을 조심하여 첨가하고 나서, 20% 수성 KOH 용액(5.4mL) 및 물(10.8ml)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 여과액을 진공중 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산-EtOAc 2:1)에 의해 정제하여 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-올(6.79g, 46.43 mmol, 65.00% 수율)을 얻었다.

[2265] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 4H),

[2266] *단계 3. 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로필 메탄설포네이트의 합성*

[2267] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-올(6.79g, 46.45 mmol)을 DCM(60 mL)에 용해시키고, 여기에 트라이에틸아민(5.17g, 51.09 mmol, 7.12 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 빙욕에서 -5℃까지 냉각시키고, DCM(10 mL) 중메탄설포닐 클로라이드(5.59g, 48.77 mmol, 3.77 mL)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(25ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 유기층을 수성 $NaHSO_4$ 용액(25ml), 물(25ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로필 메탄설포네이트(10.36g, 46.18 mmol, 99.41% 수율)를 얻었다.

[2268] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.10 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.90 - 3.97 (m, 4H), 4.04 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H),

[2269] *단계 4. 2-(2-아지도-1-메틸-에틸)-2-메틸-1,3-다이옥솔란의 합성*

[2270] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로필 메탄설포네이트(10.36g, 46.18 mmol)를 DMF(100 mL)에 용해시키고, 여기에 나트륨 아자이드(9.01g, 138.53 mmol, 4.87 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 75℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(150ml)에 붓고, 얻어진 혼합물을 MTBE(2*100ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*75ml), 염수(75ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(2-아지도-1-메틸-에틸)-2-메틸-1,3-다이옥솔란(6.59g, 38.51 mmol, 83.40% 수율)을 얻었다

[2271] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.07 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 4H).

[2272] *단계 5. 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[2273] 2-(2-아지도-1-메틸-에틸)-2-메틸-1,3-다이옥솔란(6.59g, 38.51 mmol)을 THF(100 mL)에 용해시키고, 트라이페닐포스핀(10.61g, 40.44 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이러한 혼합물에 물(10.6 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 DCM(100ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 수성 $NaHSO_4$ 용액(2*75ml)으로 추출하고, 합한 수성 층을 DCM(2*75ml)으로 추출하였다. 수성층을 NaOH로 염기성화시키고 얻어진 혼합물을 MTBE(2*75ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(4.89g, 33.65 mmol, 87.38% 수율)을 얻었다

[2274] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.42 (brs, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 3.89 - 3.91 (m, 4H).

[2275] *단계 6. 9-(1,3-벤조티아졸-5-일)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 합성*

[2276] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(2.14g, 14.71 mmol)을 벤젠(30 mL)에 용해시키고, 여기에 1,3-벤조티아졸-5-카브알데하이드(2.4g, 14.71 mmol)를 첨가하고 나서 p-톨루엔설폰산 일수화물(8.39g, 44.12 mmol, 6.77 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 딘스타크 트랩하에 하룻밤 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 K_2CO_3 용액(15ml)을첨가하였다. 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(35ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 $CHCl_3$(25ml)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 수성 $NaHSO_4$(10ml의 수중 1g, 2*10ml)로 추출하였다. 합한 수성 층을 $CHCl_3$(2*30ml)로 세척하고, 이어서 K_2CO_3(6g)로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2*40ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 9-(1,3-벤조티아졸-5-일)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1.7g, 조질물)을 얻었다

[2277] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.73 (dd, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.80 (t, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.96 (m, 5H), 7.48 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

[2278] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 290.1; 관측치 291.0; Rt = 0.783분.

[2279] *단계 7. rac-(2R,5R)-2-(벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-4-온의 합성*

[2280] 9-(1,3-벤조티아졸-5-일)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 (1.65g, 5.68 mmol)을 6N HCl(30 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 (오일욕에서) 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2*50ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 MTBE에 용해시키고, 여기에 TFA(0.1ml)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 여과 케이크를 MTBE로 헹구고, 진공 건조시켜, **rac-(2R,5R)-2-(벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-4-온을 TFA 염으로서** 얻었다 (1.1g, 3.05 mmol, 53.72% 수율, CF_3COOH).

[2281] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (d, 3H), 2.68 (d, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 9.63 (brs, 2H).

[2282] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 246.1; 관측치 247.0; Rt = 0.717분.

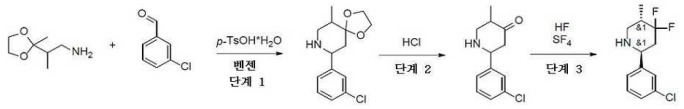
[2283] *단계 8. rac-5-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[2284] 2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-온(1.1g, 4.47 mmol)을n HF(무수)(3.3 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 스테인리스강 용기에 밀봉하고, 액체 N2에서 냉각시키고, 여기에 SF4(3.3 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, $NaHCO_3$로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*75ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 5-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(480 mg, 조질물)을 얻었다

[2285] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.06 (d, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

[2286] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 268.1; 관측치 269.0; Rt = 0.837분.

[2287] 3MM. **rac-(*2R,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘의 합성**

[2288] 

[2289] *단계 1: 9-(3-클로로페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 합성*

[2290] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(2.76g, 18.99 mmol)(위와 같이 제조됨)을 벤젠(60 mL)에 용해시키고, 여기에 3-클로로벤즈알데하이드(2.67g, 18.99 mmol, 2.15 mL)를 첨가하고 나서 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(10.84g, 56.98 mmol, 8.74 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 딘스타크 트랩하에 하룻밤 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 K_2CO_3 용액(15ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(35ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 $CHCl_3$(25ml)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 수성 $NaHSO_4$(10ml의 수중 1g, 2*10ml)로 추출하였다. 합한 수성 층을 $CHCl_3$(2*30ml)로 세척하고, 이어서 K_2CO_3(6g)로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2*40ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 9-(3-클로로페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[*4.5*]데칸(1.51g, 조질물)을 얻었다.

[2291] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 7.26 (m, 4H).

[2292] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 267.2; 관측치 268.2; Rt = 0.915분.

[2293] *단계 2: 2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-4-온의 합성*

[2294] 9-(3-클로로페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[*4.5*]데칸 (1.51g, 5.64 mmol)을 6N HCl(30 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 (오일욕에서) 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2*50ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 MTBE에 용해시키고, 여기에 TFA(0.1ml)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 여과시키고, 여과 케이크를 MTBE로 헹구고, 진공 건조시켜, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(1.3g, 3.85 mmol, 68.26% 수율, CF_3COOH)을 얻었다.

[2295] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 9.56 (m, 1H).

[2296] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 223.2; 관측치 224.2; Rt = 0.729분.

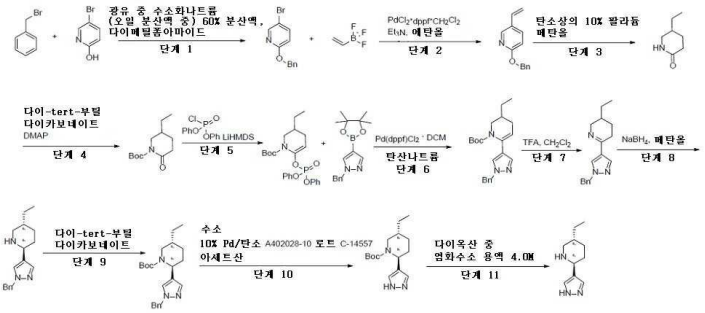
[2297] *단계 3: rac-(2R,5R)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘의 합성*

[2298] 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(1.3g, 3.85 mmol, CF_3COOH)을 HF(무수)(3.9 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 스테인리스강 용기에 밀봉하고, 액체 N_2에서 냉각시키고, 여기에 SF_4(3.9 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, $NaHCO_3$로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*75ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (*2R,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(0.79g, 3.22 mmol, 83.53% 수율)을 얻었다.

[2299] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 2.03 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 7.28 (m, 5H).

[2300] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.2; Rt = 0.933분.

[2301] 3NN. **(2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘의 합성**

[2302] 

[2303] *단계 1. 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘의 합성*

[2304] 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(11.48g, 286.95 mmol, 60% 순도)을 다이메틸폼아마이드(500 mL) 중 5-브로모-2-클로로-피리딘(50.2g, 260.86 mmol) 및 페닐메탄올(31.03g, 286.95 mmol, 29.55 mL)의 용액에 조금씩 첨가하였다. H2 방출이 정지된 후, 얻어진 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙랭수(2000 ml)에 붓고, MTBE(2x800 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2x300ml), 염수(300 ml)로 연속해서 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘(72.1g, 조질물)을 제공하였다.

[2305] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.33 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

[2306] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 263.0; 관측치 264.2; Rt = 1.498분.

[2307] *단계 2. 2-벤질옥시-5-비닐-피리딘의 합성*

[2308] 트라이에틸아민(49.72g, 491.37 mmol, 68.49 mL)을 에탄올(700 mL) 중 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘(72.1g, 245.69 mmol) 및 트라이플루오로(비닐)보라누이드(30.29g, 319.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, PdCl2*dppf*DCM(2.01g, 2.46 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 78℃에서 20시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 헥산/MTBE 1:1 혼합물(700 ml)로 추출하였다. 얻어진 용액을 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 헥산(350 ml)으로부터 -30℃ 결정화시키고, 여과시켜(생성물은 실온에서 액체임), 2-벤질옥시-5-비닐-피리딘(27.8g, 131.59 mmol, 53.56% 수율)을 제공하였다.

[2309] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.19 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.65 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.24 - 7.63 (m, 5), 7.71 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

[2310] *단계 3. 5-에틸피페리딘-2-온의 합성*

[2311] 탄소상 10% 팔라듐(2g, 1.88 mmol, 10% 순도)을 메탄올(350 mL) 중 2-벤질옥시-5-비닐-피리딘(27.8g, 131.59 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 20℃에서 그리고 풍선 압력에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 70℃ 및 40 bar에서 더욱 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(300 ml)에 재용해시키고, 20% 수성 K_2CO_3 용액(50 ml)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, 5-에틸피페리딘-2-온(15.3g, 120.30 mmol, 91.42% 수율)을 제공하였다.

[2312] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 0.87 (m, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 7.37 (s, 1H).

[2313] GCMS(EI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 127.2; 관측치 127; Rt = 7.4분.

[2314] *단계 4. tert-부틸 5-에틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2315] 다이-tert-부틸 다이카보네이트(36.76g, 168.42 mmol, 38.65 mL)을 테트라하이드로퓨란(200 mL) 중 5-에틸피페리딘-2-온(15.3g, 120.30 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(1.47g, 12.03 mmol)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(30 ml)을 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. CO2 방출이 중지되면, 이것을 5% 수성 $NaHSO_4$ 용액(150 mL)과 MTBE(250 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 1시간 동안 1 mbar 및 90℃에서 건조시켜, tert-부틸 5-에틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(18.2g, 80.07 mmol, 66.56% 수율)를 제공하였다.

[2316] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (m, 3H), 1.35 - 1.45 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.73 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.47 - 2.55 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H).

[2317] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 227.3; 관측치 228.2; Rt = 1.299분.

[2318] *단계 5. tert-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-에틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2319] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(THF/에틸벤젠 중 20%)(80.39g, 96.08 mmol, 89.32 mL, 20% 순도)를 아르곤하에 테트라하이드로퓨란(150 mL) 중 tert-부틸 5-에틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(18.2g, 80.07 mmol)의 냉각된 -78℃ 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 [클로로(페녹시)포스포릴]옥시벤젠(22.59g, 84.07 mmol, 17.37 mL)을 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 가온되게 하고(냉각욕을 제거하고), 이어서 물(100 mL) 및 MTBE(200 ml)으로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가로 MTBE(100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 K_2CO_3 용액(2*100 ml)으로 세척하고, 탄산칼륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산에 용해시키고, 얻어진 탁한 용액을 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 진공중 증발시켜 조질의 tert-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-에틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(33.4g, 72.69 mmol, 90.79% 수율)를 연황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2320] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.73 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.18 - 7.33 (m, 10H).

[2321] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 1.723분.

[2322] *단계 6. tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-에틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2323] 탄산칼륨(2.92g, 21.11 mmol, 1.27 mL)을 다이옥산(40 mL) 및 물(15 mL) 중 tert-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-에틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.09g, 11.09 mmol) 및 1-벤질-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(3g, 10.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, PdCl2*dppf*DCM(344.86 mg, 422.30 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 MTBE(60 ml)로 추출하였다. 얻어진 용액을 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 감압하 증발시켜, tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-에틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.68g, 조질물)를 제공하

였다.

[2324] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (m, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.39 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 6H), 7.47 (s, 1H).

[2325] *LCMS(ESI): [M+1]+ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.3; Rt = 1.657분.*

[2326] *단계 7. 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2327] 염산, 30% w/w 수용액(17.25g, 141.93 mmol, 15 mL, 30% 순도)을 다이옥산(20 mL) 중 tert-부틸 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-에틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.68g, 12.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(50 ml)과 에틸 아세테이트(35 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 고체 K_2CO_3로 염기성화시키고, DCM(3x20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 K_2CO_3 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.13g, 7.97 mmol, 62.56% 수율)을 제공하였다.

[2328] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 (m, 3H), 1.21 - 1.32 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H).

[2329] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 267.2; 관측치 268.2; Rt = 0.863분.

[2330] *단계 8. (2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘의 합성*

[2331] 메탄올(40 mL) 중 6-(1-벤질피라졸-4-일)-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.13g, 7.97 mmol)의 교반 중인 용액에 수소화붕소나트륨(452.09 mg, 11.95 mmol, 422.52 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(20ml)과 에틸 아세테이트(30ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, (2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘(1.98g, 7.35 mmol, 92.26% 수율)을 제공하였다.

[2332] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 0.88 (m, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.34 (dd, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 6H), 7.48 (s, 1H).

[2333] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 269.2; 관측치 270.1; Rt = 0.944분.

[2334] *단계 9. (2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘의 합성*

[2335] 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.76g, 8.09 mmol, 1.86 mL)를 다이클로로메탄(30 mL) 중 (2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘(1.98g, 7.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(Hex-MTBE)에 의해 정제하여, tert-부틸(2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 5.95 mmol, 81.01% 수율)를 제공하였다.

[2336] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.87 - 0.90 (m, 4H), 1.31 (m, 1H), 1.44 (m, 10H), 1.74 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 5H).

[2337] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 369.2; 관측치 370.2; Rt = 1.687분.

[2338] *단계 10. tert-부틸(2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2339] 메탄올(40 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(1-벤질피라졸-4-일)-5-에틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 5.95 mmol)의 용액에 10% Pd/탄소 A402028-10 로트 C-14557(0.5g, 469.84 μmol, 10% 순도) 및 아세트산(5.05g, 84.11 mmol, 4.81 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 수소로 다시 채웠다. 이 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선 압력)하에 55℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켜, tert-부틸(2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.75g, 조질물)를 제공하였다.

[2340] ^{1}H NMR(dmso, 400 MHz): δ (ppm) 0.93 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.48 (m, 12H), 1.77 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.44 (s, 1H).

[2341] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 279.2; 관측치 280.2; Rt = 1.278분.

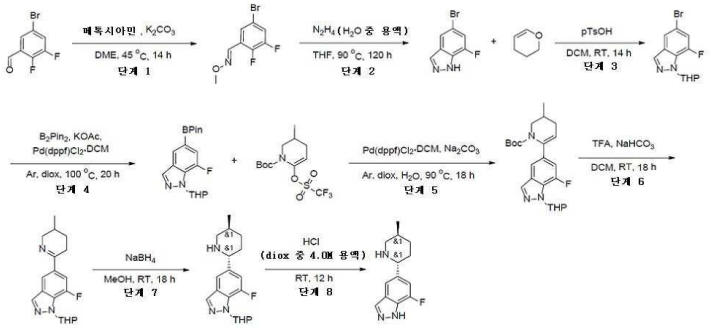
[2342] *단계 11. (2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘의 합성*

[2343] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.15g, 41.55 mmol, 15 mL, 10% 순도)을 메탄올(10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.6g, 5.73 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하 제거하여, (2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘(1.44g, 5.71 mmol, 100.00% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[2344] ^{1}H NMR(dmso, 400 MHz): δ (ppm) 0.84 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 5.93 (brs, 2H), 7.88 (s, 2H), 9.47 (s, 1H).

[2345] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 279.2; 관측치 280.2; Rt = 1.278분.

[2346] 300. **7-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성**

[2347] 

[2348] *단계 1: (Z)-1-(5-브로모-2,3-다이플루오로-페닐)-N-메톡시-메탄이민의 합성*

[2349] 탄산칼륨(7.50g, 54.30 mmol, 3.28 mL)을 DME(115 mL) 중 5-브로모-2,3-다이플루오로-벤즈알데하이드(10g, 45.25 mmol) 및 O-메틸하이드록실아민(4.16g, 49.77 mmol, HCl)의 용액에 첨가하고, 반응은 45℃에서 하룻밤 도달하였다. 실온까지 냉각 후, 이것을 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 증발시켰다.

[2350] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

[2351] *단계 2: 5-브로모-7-플루오로-1H-인다졸의 합성*

[2352] THF(45 mL) 중 (Z)-1-(5-브로모-2,3-다이플루오로-페닐)-N-메톡시-메탄이민(10.7g, 42.79 mmol), 하이드라진 수화물 용액(45 mL)의 용액을 90℃까지 120시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해서 정제하여 1.95g을 제공하였다.

[2353] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 13.72 (s, 1H).

[2354] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 215.0; 관측치 217.0; Rt = 0.959분.

[2355] *단계 3: 5-브로모-7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸의 합성*

[2356] CH_2Cl_2(40 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-1H-인다졸(1.95g, 9.07 mmol) 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(915.40 mg, 10.88 mmol, 988.56 μL)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(172.51 mg, 906.88 μmol, 139.12 μL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 DCM(250 mL)으로 희석시키고, 물(3 x 80 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다.

[2357] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.71 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.71

(m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

[2358] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치; 관측치; Rt =분.

[2359] *단계 4: 7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[2360] 5-브로모-7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸(2.7g, 9.03 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.29g, 9.03 mmol) 및 아세트산칼륨(1.77g, 18.05 mmol, 1.13 mL)을 다이옥산(60 mL)에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 배기시키고, 3회 아르곤으로 다시 채웠다. 여기에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(368.54 mg, 451.30 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 농축시키고 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(1.87g, 5.40 mmol, 59.84% 수율)을 얻었다.

[2361] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (m, 2H), 1.42 (s, 12H), 1.70 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

[2362] *단계 5: tert-부틸 6-(7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2363] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.70g, 4.91 mmol), 7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(1.87g, 5.40 mmol) 및 탄산나트륨(1.04g, 9.82 mmol, 411.43 μL)을 다이옥산(15 mL)과 물(5 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(200.50 mg, 245.52 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(50ml)에 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*50ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다.

[2364] LCMS(ESI): $[M-THP]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 1.407분.

[2365] *단계 6: 7-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸의 합성*

[2366] 트라이플루오로아세트산(3.02g, 26.47 mmol, 2.04 mL)을 CH2C12(2 mL) 중 tert-부틸 6-(7-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.2g, 5.29 mmol에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 중탄산나트륨(4.45g, 52.95 mmol, 2.06 mL)과 함께 물(80ml)에 붓고, EtOAc(2x30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다.

[2367] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.867분.

[2368] *단계 7: 7-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸의 합성*

[2369] 7-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸(1.45g, 4.60 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(521.78 mg, 13.79 mmol, 487.64 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 DCM(50 ml)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 수성 $NaHSO_4$ 용액(2*50 ml)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 DCM(3*50 ml)으로 세척하고, 이어서 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*100 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다.

[2370] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.757분.

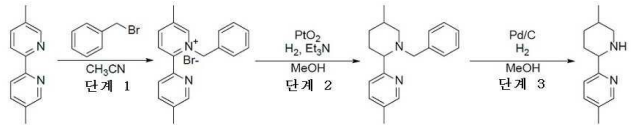
[2371] *단계 8: 7-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성*

[2372] 7-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸(0.74g, 2.33 mmol)을 다이옥산 중 4.0M

염화수소 용액(1.70g, 2.13 mL)에 용해시키고, 용액을 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다.

[2373] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.2; Rt = 0.619분.

[2374] 3PP. **5-메틸-2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성**

[2375] 

[2376] *단계 1: 2-(1-벤질-5-메틸-2-피리딜)-5-메틸-피리딘 브로마이드의 합성*

[2377] 아세토나이트릴(10 mL) 중 -메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)피리딘(1g, 5.43 mmol) 및 벤질 브로마이드(2.48g, 14.48 mmol, 1.72 mL)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 18시간 동안 85℃에서 가열하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 MTBE와 배산시키고, 석출물을여과시키고, MTBE로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2-(1-벤질-5-메틸-2-피리딜)-5-메틸-피리딘 브로마이드(1.95g, 조질물)를 연분홍색 분말로서 제공하였다.

[2378] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.44 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 7.21 (m, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.75 (s, 1H).

[2379] *단계 2: 2-(1-벤질-5-메틸-2-피페리딜)-5-메틸-피리딘의 합성*

[2380] 오토클레이브에서, 메탄올(50 mL) 중 2-(1-벤질-5-메틸-2-피리딜)-5-메틸-피리딘 브로마이드(1.9g, 4.92 mmol) 및 TEA(0.5g, 4.94 mmol, 688.71 μL)의 용액을 PtO_2(0.05g, 220.19 μmol) 위에서 20 atm H_2 압력하에 40℃에서 18시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패트를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 MTBE 와 배산시켰다. 석출물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(1-벤질-5-메틸-2-피페리딜)-5-메틸-피리딘(1.3g, 조질물)을 부분입체이성질체의 혼합물(~1:3)로서 얻었다.

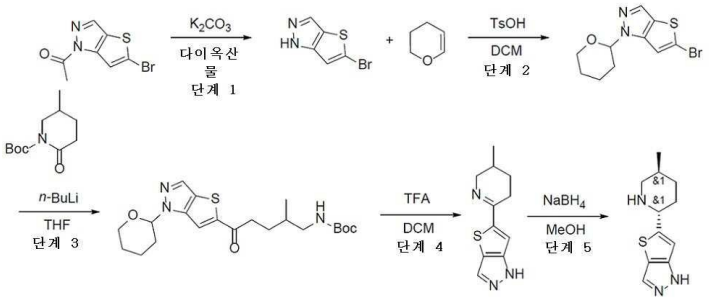
[2381] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 1.010분.

[2382] *단계 3: 5-메틸-2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[2383] 오토클레이브에서, 메탄올(80 mL) 중 2-(1-벤질-5-메틸-2-피페리딜)-5-메틸-피리딘(0.5g, 1.78 mmol)의 용액을 10% Pd/C(1.78 mmol) 위에서 10 atm H_2 압력하에 100℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패트를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켜 5-메틸-2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.33g, 조질물)을 얻었다. 조질의 생성물은 다음 단계 반응을 위하여 사용하였다.

[2384] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.2; 관측치 191.2; Rt = 0.806 - 1.099분.

[2385] 3QQ. ***rac*-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸의 합성**

[2386] 

[2387] *단계 1: 5-브로모-1H-티에노[3,2-c]피라졸의 합성*

[2388] 1-(5-브로모티에노[3,2-c]피라졸-1-일)에탄온(10g, 40.80 mmol)을 다이옥산(50 mL)에 용해시키고, H_2O(10 mL)

중 탄산칼륨(8.46g, 61.20 mmol, 8.46 mL)과 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 70℃까지 가열하고, 48시간 동안 교반하였다(반응의 완료는 H-NMR에 의해 제어되었다). 반응이 완결된 후, 용매를 감압하에 증발시키고; 유성 잔사를 H_2O(100 mL)와 배산시키고, 여과시켰다. 얻어진 고체를 공기 중에서 건조시켜 5-브로모-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(7.5g, 36.93 mmol, 90.53% 수율)을 제공하였다.

[2389] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.43 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 13.11 (bds, 1H).

[2390] *단계 2: 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[3,2-c]피라졸의 합성*

[2391] 5-브로모-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(7.5g, 36.93 mmol)을 3,4-다이하이드로-*2H*-피란(31.07g, 369.35 mmol, 33.55 mL)에 현탁시키고 나서 톨루엔설폰산(636.02 mg, 3.69 mmol)을 첨가하였다(주의! 발열이 관찰되었다). 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, CC(OOK. Interchim, 330g SiO2, MTBE 5~15%와 함께 석유 에터/MTBE, 유량 = 135 mL/분, Rv = 6-10 CV)에 적용하여 5-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-티에노[*3,2-c*]피라졸(6g, 20.89 mmol, 56.57% 수율)을 제공하였다.

[2392] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.65 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

[2393] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 1.239분.

[2394] *단계 3: tert-부틸(2-메틸-5-옥소-5-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일)펜틸)카바메이트의 합성*

[2395] 5-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-티에노[*3,2-c*]피라졸(6g, 20.89 mmol)을 THF(30 mL)에 용해시키고, -78℃까지 Ar하에 냉각시켰다. 부틸 리튬(2.5 M, 9.19 mL)을, 온도를 동일한 시점에서 유지시키면서 적가방식으로 첨가하였다. 10분 동안 추가로 교반 후, THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(6.68g, 31.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 10분 동안 추가로 교반 후, 이 반응물을 -10℃로 가온시키고, 포화 수성 NH_4Cl(30 mL)로 반응중지시켰다. 조질의 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 H_2O(30 mL) 간에 분배시켰다, 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시키고, CC(OK. Companion combiflash; 330g SiO_2, MeCN 0~10%와 함께 클로로폼/MeCN, 유량 = 100 mL/분, Rv = 6.5 CV)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[3,2-c]피라졸-5-일)펜틸]카바메이트(1.5g, 3.56 mmol, 17.03% 수율)를 제공하였다.

[2396] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.78 (m, 7H), 2.13 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

[2397] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.525분.

[2398] *단계 4: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1H-티에노[3,2-c]피라졸의 합성*

[2399] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)펜틸]카바메이트(1.5g, 3.56 mmol)를 DCM(10 mL)에 용해시키고 나서, TFA(2.03g, 17.79 mmol, 1.37 mL)를 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(0.8g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2400] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

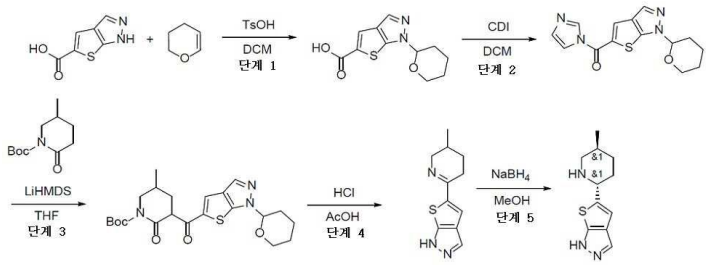
[2401] *단계 5: rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1H-티에노[3,2-c]피라졸의 합성*

[2402] 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(0.8g, 3.65 mmol)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(138.01 mg, 3.65 mmol, 128.98 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸

(0.9g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2403] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

[2404] 3RR. **rac-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)-*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸의 합성**



[2405]

[2406] *단계 1: 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카복실산의 합성*

[2407] *1H*-티에노[2,3-c]피라졸-5-카복실산(5g, 29.73 mmol)을 3,4-다이하이드로-*2H*-피란(25.01g, 297.31 mmol, 27.01 mL)에 현탁시키고 나서, 톨루엔설폰산(255.99 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 0.5시간의 강력한 교반 후, 모든 고체를 용해시키고; 맑은 용액을 건조 상태로 증발시키고, 조질의 잔사를 50% 수성 KOH에 용해시켰다. 얻어진 우윳빛 현탁액을 DCM(30 mL)으로 5회, MTBE(30 mL)로 2회 세척하였다. 맑은 연황색 용액을 10% 수성 $NaHSO_4$로 pH=2로 산성화시키고, DCM(30 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기 용매의 증발에 의해 1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-카복실산(7.2g, 28.54 mmol, 95.99% 수율)이 위치이성질체의 혼합물로서 생성된다.

[2408] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.95 (m, 6H), 3.86 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 13.25 (bds, 1H).

[2409] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.2; 관측치 253.2; Rt = 1.089분.

[2410] *단계 2: (1H-이미다졸-1-일)(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)메탄온의 합성*

[2411] 1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-카복실산(7.2g, 28.54 mmol)을 DCM(100 mL)에 용해시키고 나서, CDI(6.94g, 42.81 mmol)를 한번에 첨가하였다. (기체 부산물의 방출 종료에 의해 그리고 H-NMR에 의해 추단된) 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석시키고,0.1M 수성 HCl(3회)로 세척하였다. 감압하에 유기 용매의 증발에 의해 이미다졸-1-일-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)메탄온(5.8g, 19.18 mmol, 67.22% 수율)를 생성하고, 이것은 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

[2412] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.95 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

[2413] *단계 3: tert-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2414] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(4.50g, 21.10 mmol)를 THF(40 mL)에 용해시키고, Ar 하에 -78℃까지 냉각시키고 나서, 리튬 헥사메틸다이실라자이드(1.03 M, 22.35 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 10분 동안 추가로 교반 후, THF(40 mL) 중 이미다졸-1-일-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)메탄온(5.8g, 19.18 mmol)의 용액을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc(100 mL)로 3회 추출하였다. 유기 용매의 증발 및 CC(OK. Interchim; 220g SiO_2, 10~75%와 함께 석유 에터/에틸 아세테이트, 유량 = 100 mL/분, Rv = 7.7 CV)에 의한 정제에 의해 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 10.05 mmol, 52.42% 수율)가 이성질체의 혼합물로서 생성된다. 개별의 분획을 합하여 다음 단계에서 사용하였다.

[2415] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 2.15 (m, 6H), 3.23 (m, 1H),

3.85 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.86 (m, 2H).

[2416] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 347.2; 관측치 348.2; Rt = 1.384분.

[2417] *단계 4: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸의 합성*

[2418] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 10.05 mmol)를 아세트산(50 mL)에 용해시키고, 가열 환류시켰다. HCl(10 M, 10.05 mL)을 적가방식으로 첨가하였다(주의! 강력한 발포가 관찰되었다!). 기체 방출이 중단된 후에, 이 혼합물을 건조상태로 증발시키고, H_2O(50 mL)에 용해시키고, 10% 수성 K_2CO_3로 pH=10으로 염기성화시키고; 얻어진 불투명 용액을 DCM(150 mL)으로 추출하고, 이것을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(1.6g, 7.30 mmol, 72.56% 수율)을 제공하였다.

[2419] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.82 (m, 2H).

[2420] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 220.2; Rt = 0.802분.

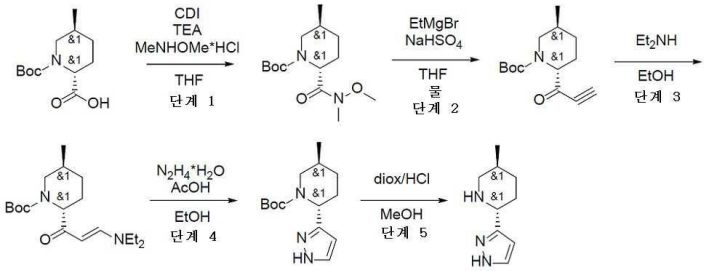
[2421] *단계 5: rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸의 합성*

[2422] 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(1.6g, 7.30 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(552.00 mg, 14.59 mmol, 515.89 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*2H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(1.3g, 5.87 mmol, 80.51% 수율)을 생성한다.

[2423] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

[2424] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 221.2; 관측치 222.2; Rt = 0.711분.

[2425] 3SS. <u>*rac*-(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘의 합성</u>

[2426] 

[2427] *단계 1: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(메톡시(메틸)카바모일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2428] CDI(14.08g, 86.81 mmol)를 THF(200 mL) 중 (*2R,5S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-5-메틸-피페리딘-2-카복실산(17.6g, 72.34 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이산화탄소 방출이 완결될 때까지 45℃에서 교반하고, 이어서 메톡시(메틸)아민 하이드로클로라이드(14.11g, 144.68 mmol) 및 TEA(14.64g, 144.68 mmol, 20.17 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 5% 수성 황산수소나트륨용액(200 ml)으로 희석시키고, DCM(2*100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 (*2R,5S*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(18g, 62.86 mmol, 86.89% 수율)를 무색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2429] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.80 (m, 1H),

1.97 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.91 (m, 1H).

[2430] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 186.2; 관측치 187.2; Rt = 1.381분.

[2431] *단계 2: rac-(2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-프로피오닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2432] THF(200 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[메톡시(메틸)카바모일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(18g, 62.86 mmol)의 용액을 -40℃에서 에틸일마그네슘 브로마이드(587.50g, 314.85 mmol, 625 mL, 6.872% 순도)(THF 용액 중 0.5M)의 교반된 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 이 온도에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 물(675 mL) 중 황산수소나트륨(75.47g, 628.57 mmol)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 분별 깔때기로 옮겼다. 상부 유기층을 분리시키고; 수성층을 에틸 아세테이트(2*300 ml)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*200 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-프로프-2-이노일-피페리딘-1-카복실레이트(15g, 59.68 mmol, 94.95% 수율)를 적색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2433] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.58 (m, 1H).

[2434] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 151.2; 관측치 152.2; Rt = 1.467분.

[2435] *단계 3: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-((E)-3-(다이에틸아미노)아크릴로일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2436] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-프로프-2-이노일-피페리딘-1-카복실레이트(15.00g, 59.68 mmol)를 에탄올(200 mL) 중 다이에틸 아민(6.98g, 95.50 mmol, 9.89 mL)의 용액으로 희석시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[(*E*)-3-(다이에틸아미노)프로프-2-엔오일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(19.8g, 조질물)를 적색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2437] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.15 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.20 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

[2438] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 324.2; 관측치 325.2; Rt = 1.372분.

[2439] *단계 4: rac-(2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2440] 하이드라진 일수화물(6.89g, 88.15 mmol, 6.69 mL)을 에탄올(300 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[(*E*)-3-(다이에틸아미노)프로프-2-엔오일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(14.3g, 44.07 mmol) 및 아세트산(5.29g, 88.15 mmol, 5.04 mL)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 환류 응축기를 이용해서 80℃에서 36시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(100 ml)로 희석시키고, MTBE(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(50 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(10g, 37.69 mmol, 85.51% 수율)를 적색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2441] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.89 (m, 1H).

[2442] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 165.2; 관측치 166.2; Rt = 1.293분.

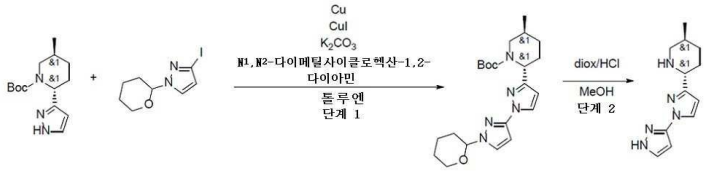
[2443] *단계 5: rac-(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)피페리딘의 합성*

[2444] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(7.35g, 28.02 mmol, 7.00 mL, 13.9% 순도)을 25℃에서 MeOH(30 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(700 mg, 2.64 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켜 (*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘(530 mg, 2.63 mmol, 99.61% 수율, HCl)을 베이지색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2445] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 9.43 (m, 2H).

[2446] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 165.2; 관측치 166.2; Rt = 0.653분.

[2447] 3TT. *rac*-3-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)-*1'H*-1,3'-바이피라졸의 합성

[2448] 

[2449] *단계 1: rac-(2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(1'-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1'H-[1,3'-바이피라졸]-3-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2450] 환류 응축기 및 유기 스토퍼가 장착된 100 ml 단일-구 둥근 바닥 플라스크 내 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(3.7g, 13.94 mmol), 3-아이오도-1-테트라하이드로피란-2-일-피라졸(4.74g, 17.03 mmol), 요오드화구리(I)(1.85g, 9.71 mmol, 329.18 μL), 99% 무수 탄산칼륨(4.44g, 32.13 mmol, 1.94 mL), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(1.18g, 8.32 mmol), 구리(444.00 mg, 6.99 mmol) 및 톨루엔(100 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이어서 이 반응 혼합물을 환류 응축기로 아르곤하에 110℃에서 72시간 동안 교반하였다. 분취액의 LCMS는 25.67%의 목표 화합물을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 50 ml의 25% 수성 암모니아를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 짧은 마그네슘 실리케이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트(2*25 ml)로 추가로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 조질의 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 8.42 mmol, 60.41% 수율)를 연황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2451] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.96 (m, 5H), 2.22 (m, 6H), 3.72 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 8.04 (d, 1H).

[2452] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.696분.

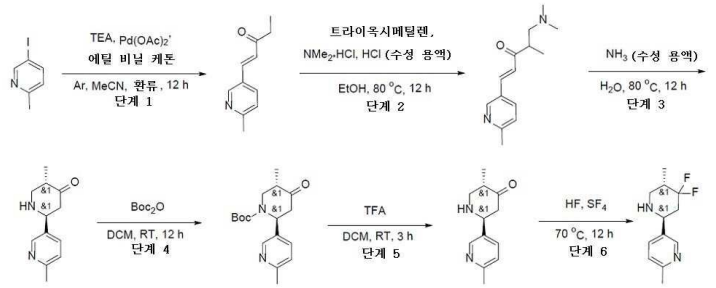
[2453] *단계 2: rac-3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1'H-1,3'-바이피라졸의 합성*

[2454] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(52.50g, 200.15 mmol, 50 mL, 13.9% 순도)을 25℃에서 MeOH(50 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 6.02 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(50 ml)과 증발시켜 조질의 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘(2g, 5.87 mmol, 97.58% 수율, 3HCl)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2455] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.36 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.58 (m, 2H).

[2456] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 231.2; 관측치 232.2; Rt = 0.629분.

[2457] 3UU. rac-5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘의 합성

[2458] 

[2459] *단계 1: (E)-1-(6-메틸피리딘-3-일)펜트-1-엔-3-온의 합성*

[2460] 5-아이오도-2-메틸-피리딘(15g, 68.49 mmol)과 트라이에틸아민(10.05g, 99.30 mmol, 13.84 mL)의 혼합물에 펜트-1-엔-3-온(11.52g, 136.97 mmol, 13.54 mL)을 첨가하고 나서, 아세트산팔라듐(II)(768.79 mg, 3.42 mmol) 및 MeCN(300 mL)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 물(150 mL)과 합하고, MTBE(3*100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 (E)-1-(6-메틸-3-피리딜)펜트-1-엔-3-온(12g, 68.48 mmol, 100.00% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2461] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (q, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.80 (s, 1H).

[2462] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 175.2; 관측치 176.2; Rt = 0.721분.

[2463] *단계 2: (E)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-1-(6-메틸-3-피리딜)펜트-1-엔-3-온의 합성*

[2464] 에탄올(120 mL) 중 (E)-1-(6-메틸-3-피리딜)펜트-1-엔-3-온(12g, 68.48 mmol), 1,3,5-트라이옥산, 98%(4.11g, 136.97 mmol, 3.51 mL, 300% 순도), 다이메틸아민 하이드로클로라이드(5.58g, 68.48 mmol) 및 염산, 36% w/w 수용액(6.94g, 68.48 mmol, 5.78 mL, 36% 순도)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중 제거하여 (E)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-1-(6-메틸-3-피리딜)펜트-1-엔-3-온(22g, 조질물, 2HCl)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2465] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 232.2; 관측치 233.2; Rt = 0.164분.

[2466] *단계 3: rac-(2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)피페리딘-4-온의 합성*

[2467] (E)-5-(다이메틸아미노)-4-메틸-1-(6-메틸-3-피리딜)펜트-1-엔-3-온(22g, 94.70 mmol)을 물(120 mL) 및 NH_3 수성(120 mL)에 용해시키고, 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고, MTBE(3*150 mL)로 추출하고, 이어서 수성층을 1N NaOH로 염기성화시키고, DCM(3*100ml)으로 추출하였다. DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 (2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)피페리딘-4-온(14g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2468] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 204.2; 관측치 205.2; Rt = 0.196분.

[2469] *단계 4: rac-tert-부틸(2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2470] DCM(150 mL) 중 (2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)피페리딘-4-온(14g, 68.54 mmol) 및 다이-tert-부틸 다이카보네이트(14.96g, 68.54 mmol, 15.73 mL)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 제거하고, 잔사(20g)를 구배 크로마토그래피(DCM-MeCN)에 의해 정제하고, 재정제하고(MTBE-MeCN), tert-부틸(2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.9g, 6.24 mmol, 9.11% 수율) 및 분획 0.5 g 70% 순도를 얻었다.

[2471] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.52 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

[2472] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.2; Rt = 0.935분.

[2473] *단계 5: rac-(2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)피페리딘-4-온의 합성*

[2474] DCM(10 mL) 중 tert-부틸(2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.9g, 6.24 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(15g, 131.55 mmol, 10.14 mL)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하여 (2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)피페리딘-4-온(3g, 조질물, 2TFA)을 제공하였다.

[2475] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

[2476] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 204.2; 관측치 205.2; Rt = 0.311분.

[2477] *단계 6: rac-5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘의 합성*

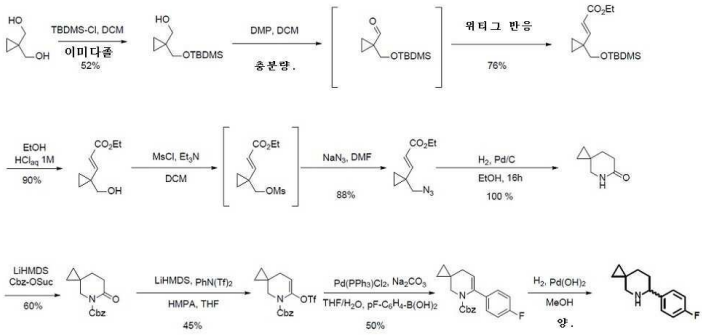
[2478] rac-(2S,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)피페리딘-4-온(3g, 6.97 mmol, 2TFA), HF(1.39g, 69.72 mmol) 및 사플루오린화황(1.51g, 13.94 mmol)을 스테인리스강 오토클레이브에서 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완결 후, 기체 생성물을 발산시키고, 이 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 10% K_2CO_3 수용액으로 중화시켰다. 생성물을 MTBE(3 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘(1.5g, 6.63 mmol, 95.09% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2479] 구조는 2D NMR에 의해 확인되었다.

[2480] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H).

[2481] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 226.2; 관측치 227.0; Rt = 0.540분.

[2482] 3VV. **6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥탄의 합성**

[2483] 

[2484] *단계 1: (1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)메탄올의 합성*

[2485] *t*-부틸다이메틸실릴 클로라이드(15.50g, 102.81 mmol)를 CH_2Cl_2(816 mL) 중 화합물 **1**(10.00g, 97.92 mmol) 및 이미다졸(10.00g, 146.90 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 (16시간) 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(250 mL)을 첨가함으로써 이 반응을 중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc(3x)를 사용하여 추출하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 1:5)에 의해 정제하여 화합물 **3**(11.00g, 52%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[2486] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.61 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.51-044 (m, 4H), 0.05 (s, 6H).

[2487] *단계 2: 1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카브알데하이드의 합성*

[2488] 데스-마틴 페리오디난(13.80g, 32.5 mmol)을 CH_2Cl_2(296 mL) 중 (1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클

로프로필)메탄올(**2**) (6.40g, 29.60 mmol)의 빙랭 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 혼합된 포화 수성 Na2S2O3 용액(200 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(200 mL)으로 희석시키고, 이어서 에터(3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사는 추가의 정제 없이 사용하였다.

[2489] *단계 3: 에틸(E)-3-(1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)아크릴레이트의 합성*

[2490] 테트라하이드로퓨란(75 mL) 중 수소화나트륨(1.54 mg, 38.50 mmol, 오일 중 60%)의 용액에, 트라이에틸인산 에틸 에스터(7.96g, 35.50 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 20분 동안 가온시켰다. 이러한 용액에 테트라하이드로퓨란(39 mL) 중 1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로판-1-카브알데하이드(**3**)(6.35g, 29.60 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 반응이 완결된 후에, 실온에서 2시간 동안 반응을 수행하였다. 이 반응 혼합물에 물(150 mL)을 첨가하고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2(3x)를 사용하여 추출하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 0/1 내지 1:3)에 의해 정제하여 에틸(E)-3-(1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)아크릴레이트(**4**)(6.700g, 80%)를 무색 오일로서 제공하였다.

[2491] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, CH_3CH_2O), 3.66 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, CH_3CH_2O), 0.97-0.93 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.05 (s, 3H).

[2492] *단계 4: 에틸(E)-3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아크릴레이트의 합성*

[2493] 1M 수성 HCl 용액(1.18 mL, 1.18 mmol)을 에틸(E)-3-(1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)아크릴레이트(**4**)(6.70g, 23.55 mmol)의 에탄올(62mL, 1M) 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 (4h) 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 0/1 내지 5/5)에 의해 정제하여 에틸(E)-3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아크릴레이트(**5**)(6.700g, 80%)를 무색 오일로서 제공하였다.

[2494] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, CH_3CH_2O), 3.66 (s, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, CH_3CH_2O), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H).

[2495] *단계 5: 에틸(E)-3-(1-(((메틸설포닐)옥시)메틸)사이클로프로필)아크릴레이트의 합성*

[2496] 메실 클로라이드(1.81 mL, 23.30 mmol)를 DMAP(237 mg, 1.94 mmol), 트라이에틸아민(7.57 mL, 54.30 mmol) 및 에틸(E)-3-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아크릴레이트(**5**)(3.30g, 19.40 mmol) 중 CH_2Cl_2(39 mL, 0.5 M) 용액에 0C에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 (2h) 교반하였다. $NaHCO_3$의 포화 수성 용액(30 mL)을 첨가하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2(x2)로 세척하였다. 유기층을 합하여, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공하에 농축시켰다. 잔사는 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2497] *단계 6: 에틸(E)-3-(1-(아지도메틸)사이클로프로필)아크릴레이트의 합성*

[2498] 이전 단계에서 얻어진 조질의 (E)-3-(1-(메틸설포닐옥시메틸)사이클로프로필)프로프-2-에노에이트(**6**)(4.54g, 19.4 mmol)를 반응 플라스크, 다이메틸폼아마이드(16.2 mL) 및 나트륨 아자이드(2.52g, 38.8 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 (하룻밤) 교반하였다. DMF를 진공하여 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(2x)로 세척하였다. 유기층을 합하여, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공하 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/사이클로헥산)에 의해 정제하여 에틸(E)-3-(1-(아지도메틸)사이클로프로필)아크릴레이트(**7**)를 황색 오일로서 제공하였다(18.0g, 수율 92.3%).

[2499] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, CH_3CH_2O, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, CH_3CH_2O), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H).

[2500] *단계 7: 5-아자스피로[2.5]옥탄-6-온의 합성*

[2501] 에틸(E)-3-(1-(아지도메틸)사이클로프로필)프로프-2-에노에이트(**7**)(2.6g, 14.0 mmol)의 에탄올(48 mL) 용액에 Pd/c(260 mg)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H_2 분위기(풍선)(16시간)하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과시키고, 여과액을 진공하 농축시켰다. 5-아자스피로[2.5]옥탄-6-온(**8**)을 왁스 백색 고체로서 얻었다(1.60g, 89%).

[2502] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.69-6.57 (br s, 1H), 3.09 (d *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.49 (s, 4H).

[2503] *단계 8: 벤질 6-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카복실레이트의 합성*

[2504] 5-아자스피로[2.5]옥탄-6-온(**8**)(1.0g, 8.0 mmol)을 THF(100 mL)에 용해시키고, LiHMDS(10.4 mL의, THF 중 1M 용액, 10.4 mmol)를 78C에서 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, Cbz-OSu(2.6 g,10.4 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물은 물(30 mL) 및 CH_2Cl_2(30 mL)로 반응중지시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2(2*30 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/에틸아세테이트 내지 6/4)에 의해 정제하여 벤질 6-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카복실레이트(**9**)를 무색 오일로서 제공하였다(400 mg, 20%)

[2505] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.46-7.29 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H).

[2506] *단계 9: 벤질 6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-5-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-5-카복실레이트의 합성*

[2507] 무수 THF(4.8 mL) 중 벤질 6-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카복실레이트(**9**)(200 mg, 0.83 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. LiHMDS의 1M용액(1.04 mL의 THF 중 1M 용액, 1.04 mmol)을 5분에 걸쳐서 첨가하고, 이 혼합물을 70분 동안 교반하였다. 증류된 HMPA(288 μL, 1.66 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 추가로 30분 동안 교반하고, 이어서 무수 THF(0.5 mL) 중 $PhNTf_2$(370 mg, 1.04 mmol)의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 15시간 동안 반응하게 두었다. 물(10 mL) 및 에터(10 mL)를 첨가하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 에터(2*30 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/에틸아세테이트 내지 6/4)에 의해 정제하여 벤질 6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-5-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-5-카복실레이트(**10**)를 무색 오일로서 제공하였다().

[2508] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.16 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H).

[2509] *단계 10: 벤질 6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-5-카복실레이트의 합성*

[2510] THF(6 mL) 중 -(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-5-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-5-카복실레이트(140 mg, 0.36 mmol)의 용액에, 질소 분위기하에, $(Ph_3P)_2PdCl_2$(13 mg, 17.9 μmol), (4-플루오로페닐)보론산(65 mg, 0.46 mmol) 및 2M 수성 Na_2CO_3 용액(3.58 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 물(10mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 다이에틸에터로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4). 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/에틸아세테이트 내지 1/9)에 의해 정제하여 벤질 6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-5-카복실레이트(**11**)를 무색 오일로서 제공하였다(60 mg, 50%)

[2511] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47-7.15 (m, 7H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H).

[2512] *단계 11: 6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥탄의 합성*

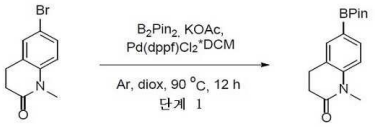
[2513] 숯 상의 $Pd(OH)_2$(10%, 6 mg)를 6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥트-6-엔-5-카복실레이트(**11**) (60 mg, 0.18 mmol)의 (2,2,2)-트라이플루오로에탄올(1.2 mL) 용액을 첨가하였다. 이 용액을 H_2 atm(1atm)(16h)하에 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해서 여과시켰다. 필터를 (2,2,2)-트라이플루오로에탄올로 세척하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥탄을 무색 오일로서 제공하였

다(35 mg, 96%)

[2514] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.34 (dd, *J* = 5.6, 8.7 Hz, 7H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J* = 2.6, 11.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 1.1 12.3 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 2.1, 12.3 Hz, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.12-1.03 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 3H).

[2515] 3WW. **1-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온**

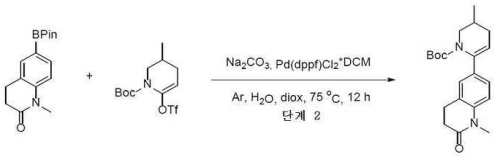
[2516] *단계 1: 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온의 합성*

[2517] 

[2518] 다이옥산(50 mL) 중 6-브로모-1-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(5.18g, 21.57 mmol), 비스(파나콜라토) 다이보론(6.57g, 25.89 mmol) 및 아세트산칼륨(6.35g, 64.72 mmol, 4.05 mL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 그 다음에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(880.93 mg, 1.08 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 이어서 증발시켰다. 조질의 생성물을 헥산:MTBE(8:2)의 혼합물로 처리하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(eluent 클로로폼)에 적용하였다. 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(4.6g, 16.02 mmol, 74.25% 수율)을 얻었다.

[2519] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 288.2; Rt = 1.321분.

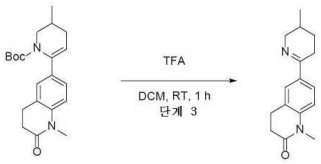
[2520] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(1-메틸-2-옥소-3,4-다이하이드로퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2521] 

[2522] 1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(4.2g, 14.63 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.07g, 20.48 mmol), 탄산나트륨(4.65g, 43.88 mmol, 1.84 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.19g, 1.46 mmol)을 H_2O(20 mL) 및 다이옥산(60 mL)에 혼합하고, 아르곤으로 퍼지시키고, 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 필요한 생성물을 DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 3-메틸-6-(1-메틸-2-옥소-3,4-다이하이드로퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8g, 조질물)를 얻었다.

[2523] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 357.2; 관측치 357.4; Rt = 1.437분.

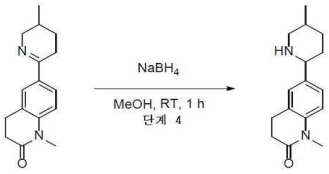
[2524] *단계 3: 1-메틸-6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온의 합성*

[2525] 

[2526] tert-부틸 3-메틸-6-(1-메틸-2-옥소-3,4-다이하이드로퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8g, 11.22 mmol)를 CF_3COOH(10g, 11.22 mmol)에 용해시키고, 1시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 농축시키고, $NaHCO_3$의 수성 용액으로 처리하고, DCM으로 추출하고, 이어서 증발시켜 1-메틸-6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(4g, 조질물)을 제공하였다.

[2527] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 257.2; 관측치 257.2; Rt = 0.674분.

[2528] *단계 4: 1-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온의 합성*

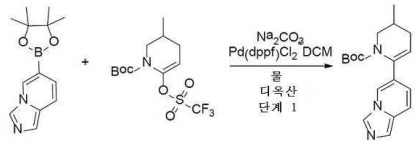
[2529] 

[2530] 1-메틸-6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(4g, 7.33 mmol)을 메탄올(40 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(554.92 mg, 14.67 mmol, 518.62 uL)을 첨가하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, $NaHCO_3$의 수성 용액으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 증발시켜 1-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2-온(2.9g, 조질물)을 제공하였다.

[2531] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 259.2; Rt = 0.717분.

[2532] 3XX. **rac-6-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘**

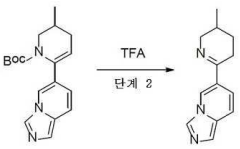
[2533] *단계 1: tert-부틸 6-(이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[2534] 

[2535] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(100 mg, 289.57 umol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[*1,5-a*]피리딘(70.68 mg, 289.57 umol) 및 탄산나트륨(92.08 mg, 868.72 umol, 36.39 uL)을 1,4-다이옥산(3 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(11.81 mg, 14.48 umol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물로 처리하고, 필요한 생성물을 DCM으로 추출하고, 이어서 증발시켰다. *tert*-부틸 6-이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(150 mg, 조질물)를 얻었다.

[2536] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 1.044분.

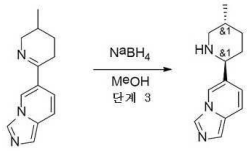
[2537] *단계 2: 6-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘의 합성*

[2538] 

[2539] *tert*-부틸 6-이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3g, 9.57 mmol)를 TFA(20 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 조질의 생성물을 수성 $NaHCO_3$에 용해시키고, DCM(50 ml)으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)이미다조[*1,5-a*]피리딘(3g, 조질물)을 제공하였다.

[2540] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 0.520분.

[2541] *단계 3: rac-6-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)이미다조[1,5-a]피리딘의 합성*

[2542] 

[2543] 앞선 단계로부터의 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)이미다조[*1,5-a*]피리딘(3g, 14.07 mmol) 조질물을 메탄올(40 mL)에 용해시키고, 이어서 수소화붕소나트륨(800.00 mg, 21.15 mmol, 747.66 uL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반시키고, 이어서 증발시켰다. 조질의 생성물을 DCM(100 ml)에 용해시키고, 물로 2회 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 이어서 진공중 농축시켜 6-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]이미다조[*1,5-a*]피리딘(2.25g, 조질물)을 제공하였다.

[2544] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 215.2; 관측치 216.2; Rt = 0.465분.

[2545] 3YY. <u>rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸</u>

[2546] *단계 1: 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카복실산의 합성*

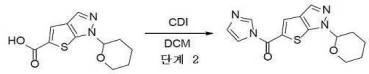
[2547] 

[2548] *1H*-티에노[2,3-c]피라졸-5-카복실산(5g, 29.73 mmol)을 3,4-다이하이드로-*2H*-피란(25.01g, 297.31 mmol, 27.01 mL)에 현탁시키고 나서, 톨루엔설폰산(255.99 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 0.5시간의 강력한 교반 후, 모든 고체를 용해시키고; 맑은 용액을 건조 상태로 증발시키고, 조질의 잔사를 50% 수성 KOH에 용해시켰다. 얻어진 우윳빛 현탁액을 DCM(30 mL)으로 5회, MTBE(30 mL)로 2회 세척하였다. 맑은 연황색 용액을 10% 수성 $NaHSO_4$로 pH=2로 산성화시키고, DCM(30 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기 용매의 증발에 의해 1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-카복실산(7.2g, 28.54 mmol, 95.99% 수율)을 위치이성질체의 혼합물로서 생성시킨다.

[2549] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.95 (m, 6H), 3.86 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 13.25 (bds, 1H).

[2550] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.2; 관측치 253.2; Rt = 1.089분.

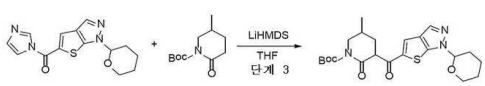
[2551] *단계 2: (1H-이미다졸-1-일)(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)메탄온의 합성*

[2552] 

[2553] 1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-카복실산(7.2g, 28.54 mmol)을 DCM(100 mL)에 용해시키고 나서, CDI(6.94g, 42.81 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응이 완결된 후(H-NMR에 의해 그리고 기체 부산물의 방출이 끝난 것으로 결론지어진 후) 이 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석시키고, 0.1M 수성 HCl(3회)로 추출하였다. 감압하에서의 유기 용매의 증발에 의해 이미다졸-1-일-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)메탄온(5.8g, 19.18 mmol, 67.22% 수율)을 생성하였고, 이것은 단계에서 즉시 사용하였다.

[2554] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.95 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

[2555] *단계 3: tert-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2556] 

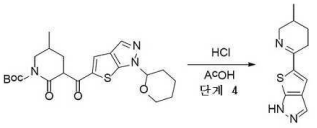
[2557] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(4.50g, 21.10 mmol)를 THF(40 mL)에 용해시키고, Ar하에

-78℃까지 냉각시키고 나서, 리튬 헥사메틸다이실라자이드(1.03 M, 22.35 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 10분 동안 추가로 교반 후, THF(40 mL) 중 이미다졸-1-일-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[2,3-c]피라졸-5-일)메탄온(5.8g, 19.18 mmol)의 용액을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc(100 mL)로 3회 추출하였다. 유기 용매의 증발 및 CC(OK. Interchim; 220g SiO_2, 에틸 아세테이트 10~75%와 함께 석유 에터/에틸 아세테이트, 유량 = 100 mL/분, Rv = 7.7 CV)에 의한 정제에 의해 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[2,3-c]피라졸-5-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 10.05 mmol, 52.42% 수율)가 이성질체의 혼합물로서 생성된다. 별도의 분획을 조합하여 다음 단계에서 사용하였다.

[2558] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 2.15 (m, 6H), 3.23 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.86 (m, 2H).

[2559] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 347.2; 관측치 348.2; Rt = 1.384분.

[2560] *단계 4: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸의 합성*

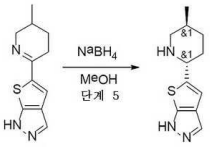
[2561] 

[2562] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(1-테트라하이드로피란-2-일티에노[2,3-c]피라졸-5-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 10.05 mmol)를 아세트산(50 mL)에 용해시키고, 가열 환류시켰다. HCl(10M, 10.05 mL)을 적가방식으로 첨가하였다(주의! 강력한 발포가 관찰되었다!). 기체 방출이 중단된 후에, 이 혼합물을 건조상태로 증발시키고, H_2O(50 mL)에 용해시키고, 10% 수성 K_2CO_3로 pH=10으로 염기성화시키고; 얻어진 불투명 용액을 DCM(150 mL)으로 추출하고, 이것을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(1.6g, 7.30 mmol, 72.56% 수율)을 제공하였다.

[2563] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.82 (m, 2H).

[2564] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 220.2; Rt = 0.802분.

[2565] *단계 5: rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1H-티에노[2,3-c]피라졸의 합성*

[2566] 

[2567] 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(1.6g, 7.30 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(552.00 mg, 14.59 mmol, 515.89 uL)을 나누어서 첨가하고 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*2H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(1.3g, 5.87 mmol, 80.51% 수율)을 생성한다.

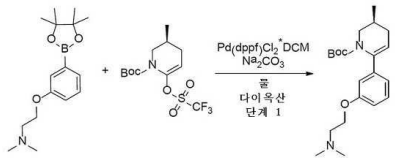
[2568] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

[2569] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 221.2; 관측치 222.2; Rt = 0.711분.

[2570] 3ZZ. *N,N*-**다이메틸-2-(3-((*5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)에탄아민**

[2571] *단계 1: (S)-tert-부틸 6-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레*

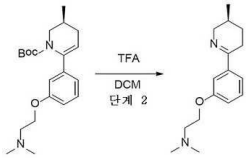
이트의 합성

[2572] 

[2573] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(8g, 23.17 mmol), *N,N*-다이메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]에탄아민(5.62g, 19.30 mmol) 및 탄산나트륨(4.09g, 38.61 mmol, 1.62 mL)을 다이옥산(45 mL)과 물(15 mL)의 혼합물에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 3회 아르곤으로 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(788.26 mg, 965.25 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 물(100ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*100ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(60ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사(10.8g의 조질의 생성물)를 잔사(200 mg의 조질의 생성물)와 합하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 12.48 mmol, 64.66% 수율)를 제공하였다.

[2574] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 1.077분.

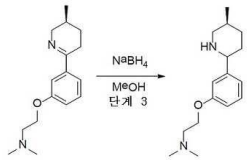
[2575] *단계 2: (S)-N,N-다이메틸-2-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페녹시)에탄아민의 합성*

[2576] 

[2577] *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.5 g, 12.48 mmol)를 DCM(18 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(18 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액(100 ml의 수중 20g)에 조심하여 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*50ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]에탄아민(2.36g, 9.04 mmol, 72.46% 수율)을 얻었다.

[2578] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 260.2; 관측치 261.2; Rt = 0.245분.

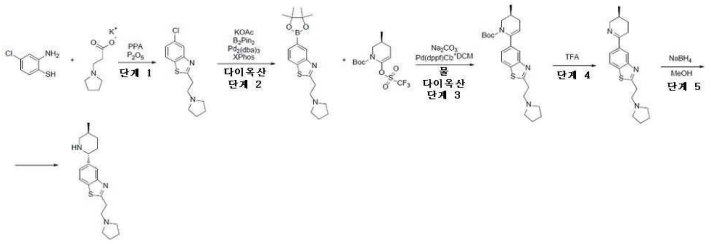
[2579] *단계 3: N,N-다이메틸-2-(3-((5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)에탄아민의 합성*

[2580] 

[2581] *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]에탄아민(2.36g, 9.06 mmol)을 MeOH(45 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(685.82 mg, 18.13 mmol, 638.57 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(20ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(30ml)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*50ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(2.02g, 7.70 mmol, 84.94% 수율)을 얻었다.

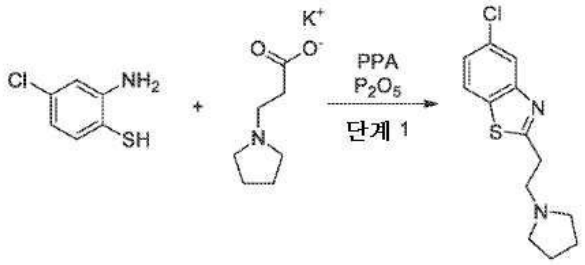
[2582] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 0.498분.

[2583] 3AAA. 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸



[2584]

[2585] *단계 1: 5-클로로-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸의 합성*



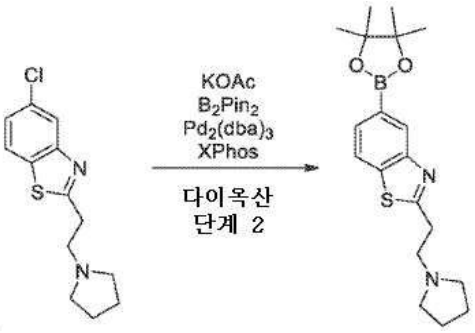
[2586]

[2587] 일반적 절차 반응식 J 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 4.3 g(51.46%).

[2588] **CC 조건:** 조질의 생성물을 MTBE/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[2589] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 266.2; 관측치 267.2; Rt = 1.014분.

[2590] *단계 2: 2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

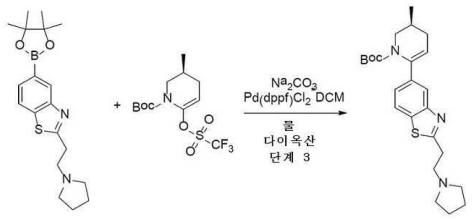


[2591]

[2592] 아세트산칼륨(3.16g, 32.23 mmol, 2.01 mL)을 다이옥산(50 mL) 중 5-클로로-2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,3-벤조티아졸(4.30g, 16.12 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(4.50g, 17.73 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(737.96 mg, 805.88 umol) 및 XPhos(1.54g, 3.22 mmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서 피롤리딘 40% 수용액(0.5 eq.)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 60℃에서 더욱 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, Na_2CO_3(50 mL, 포화 수성)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 $CHCl_3$-MeCN-MeOH 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 2-(2-피롤리딘-1-일에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(2.2g, 6.14 mmol, 38.10% 수율)을 제공하였다.

[2593] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.001분.

[2594] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

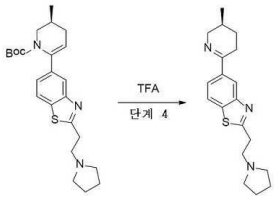


[2595]

[2596] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[2597] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.251분.

[2598] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸의 합성*

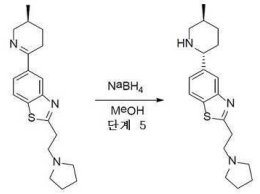


[2599]

[2600] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.2g의 조질물.

[2601] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.681분.

[2602] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸의 합성*

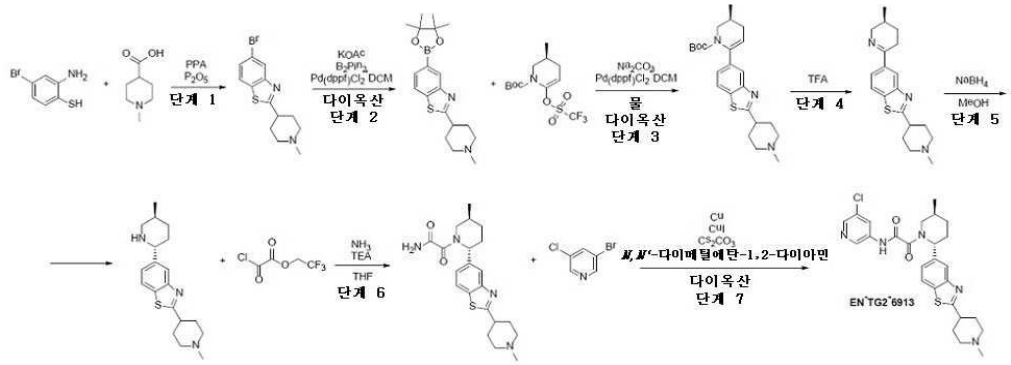


[2603]

[2604] 일반적 절차 반응식 J 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 1g의 조질물.

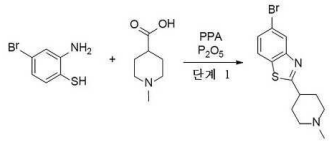
[2605] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.720분.

[2606] 3BBB. <u>((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드</u>



[2607]

[2608] *단계 1: 5-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

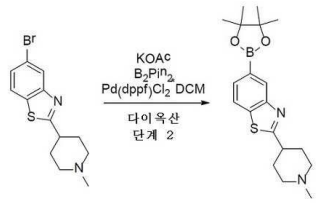


[2609]

[2610] 일반적 절차 반응식 J 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 14 g(92.88%).

[2611] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.2; Rt = 0.742분.

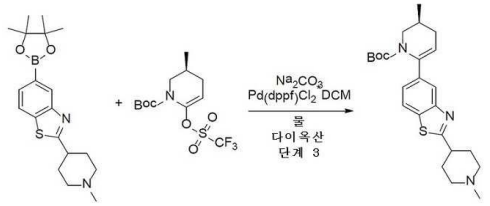
[2612] *단계 2: 2-(1-메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[2613] 

[2614] 일반적 절차 반응식 J 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 8.5 g(92.29%).

[2615] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 0.978분.

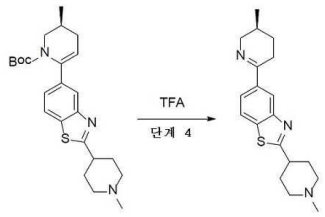
[2616] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[2617] 

[2618] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 15g의 조질물.

[2619] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.274분.

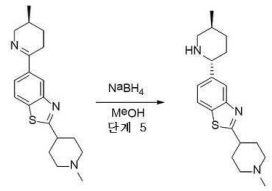
[2620] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[2621] 

[2622] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 6 g(94.96%).

[2623] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.670분.

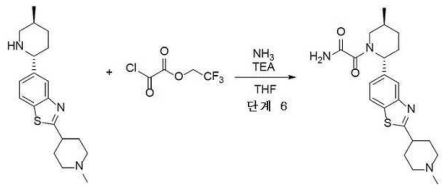
[2624] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[2625] 

[2626] 일반적 절차 반응식 J 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 4 g(66.26%).

[2627] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.703분.

[2628] *단계 6: 2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

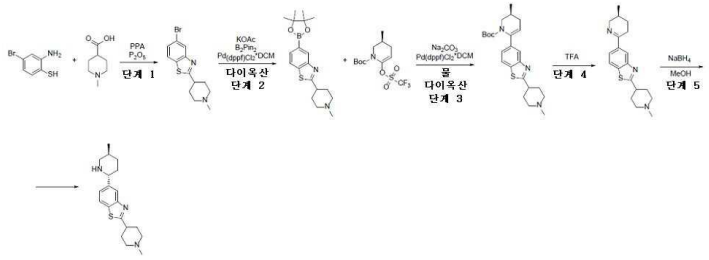


[2629]

[2630] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.04g, 5.46 mmol)를 건식 THF(50 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(1.5g, 4.55 mmol) 및 TEA(921.30 mg, 9.10 mmol, 1.27 mL)의 교반된 용액에 25℃에서 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물을 통하여 기체 암모니아를 25℃에서 0.5시간 동안 버블링시켰다. 얻어진 염화암모늄 석출물을 여과시키고, 따라내고, 여과액을 진공중 농축시켜 조질의 2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(1.6g, 3.99 mmol, 87.75% 수율)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

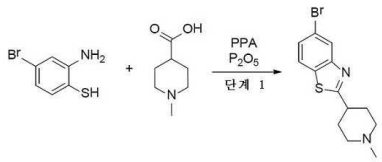
[2631] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 0.867분.

[2632] **2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드**



[2633]

[2634] *단계 1: 5-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸)의 합성*

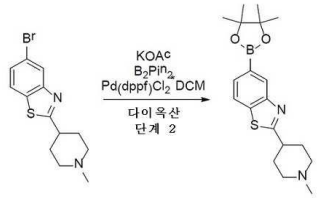


[2635]

[2636] 일반적 절차 반응식 J 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 14 g(92.88%).

[2637] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.2; Rt = 0.742분.

[2638] *단계 2: 2-(1-메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

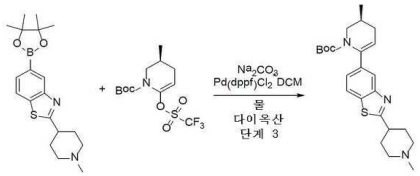


[2639]

[2640] 일반적 절차 반응식 J 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 8.5 g(92.29%).

[2641] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 0.978분.

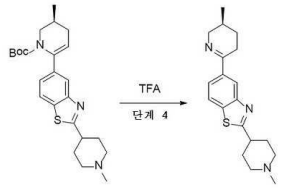
[2642] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[2643] 

[2644] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 15g의 조질물.

[2645] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.274분.

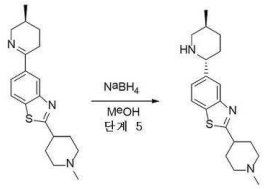
[2646] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[2647] 

[2648] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 6 g(94.96%).

[2649] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.670분.

[2650] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[2651] 

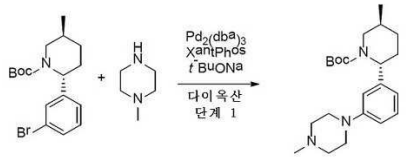
[2652] 일반적 절차 반응식 J 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 4 g(66.26%).

[2653] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.703분.

[2654] *단계 6: 2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[2655] *1-메틸-4-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페라진*

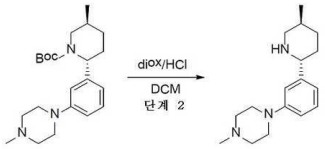
[2656] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2657] 

[2658] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.03g, 2.91 mmol), 1-메틸피페라진(291.20 mg, 2.91 mmol, 322.48 µL), 4,5-*비스*(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(168.22 mg, 290.73 µmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드(419.09 mg, 4.36 mmol)를 다이옥산(15 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 3회 아르곤으로 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(133.11 mg, 145.36 µmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃(오일욕)에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(50ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*50ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*50ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 조질물)를 얻었다.

[2659] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 373.2; 관측치 374.2; Rt = 0.991분.

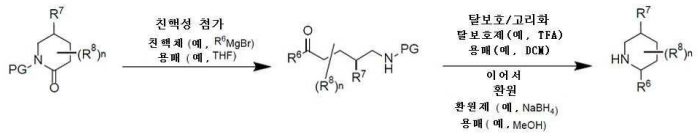
[2660] *단계 2: 1-메틸-4-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페라진의 합성*

[2661] 

[2662] tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.94 mmol)를 DCM(15 mL)에 용해시키고, 이어서 다이옥산/HCl(2.94 mmol, 5 mL)을 첨가하고, 이것을 실온에서 16시간 교반하였다. 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고, 여과 케이크 물질을 여과에 의해 수집하고, 여과 케이크를 추가량의 MTBE로 세척하고, 공기중 건조시켜 1-메틸-4-[3-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(750 mg, 2.42 mmol, 82.19% 수율, HCl)을 제공하였다.

[2663] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 273.2; 관측치 274.2; Rt = 0.675분.

[2664] *4. 피페리돈의 친핵체를 이용한 개환을 통한 합성*

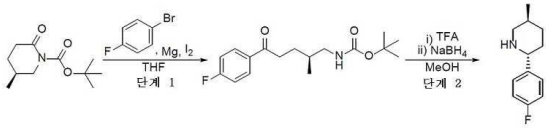
[2665] 

[2666] 일부 실시형태에서, 2차 아민은 2-피페리돈에 친핵성 첨가에 의해 제조될 수 있다. 친핵성 첨가/개환 can be accomplished using a Grignard reagent, *e.g.* R^6MgBr. 친핵성 첨가 반응은 제한 없이 THF, Et_2O, TMED, DME 및 MTBE 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 친핵성 첨가는 R^6Br, Mg. I_2 및 THF를 포함하는 조건을 통해 달성된다.

[2667] 일부 실시형태에서, 2차 아민은 탈보호, 고리화 및 환원의 순서로 겪어 치환된 피페리딘을 제조한다. 보호기(PG), 예컨대, MoM 또는 Boc의 제거를 위한 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 보호기 -PG(예컨대, -Boc)를 제거하기 위한 조건은, 예를 들어, 산성 조건(예컨대, 물/다이옥산, 양성자성 용매(예컨대, 메탄올) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이옥산) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 클로로폼 등) 중 TFA)을 이용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 다이옥산 중 HCl(4.0M)을 이용한다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 DCM 중 HCl(4.0M)을 이용한다.

[2668] 일부 실시형태에서, 화학식 I-5의 화합물의 탈보호 시에, 자발적 고리화를 겪어 환식 이민을 형성할 수 있다. 환식 이민의 환원은 수소화물 환원제, 예컨대, $NaBH_4$ 또는 $LiAlH_4$, 실리콘 환원제, 예컨대, Cl_3SiH와 같은 환원제, 또는 촉매, 예컨대, Ir 촉매, Ru 촉매, Pd 촉매(예컨대, Pd/C, $Pd(OAc)_2$)의 존재하에서의 H_2 환원을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환원은 MeOH 중 $NaBH_4$를 포함하는 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환원은 MeOH 및 H_2O 중 $NaBH_4$를 포함하는 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 탈보호, 고리화 및 환원은 단일 합성 단계에서 일어난다. 일부 실시형태에서, 탈보호/고리화/환원은 $NaBH_4$, TFA, MeOH 및 H_2O를 포함하는 조건을 사용하여 달성될 수 있다.

[2669] ***4A.*** *(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의* **합성**

[2670] 

[2671] *단계 1: tert-부틸 N-[(2S)-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2672] 자기교반막대를 구비한 건조 2구 둥근 바닥 플라스크에 마그네슘(1.44g, 59.08 mmol)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 건식 THF(125 mL) 및 1-브로모-4-플루오로-벤젠(10.34g, 59.08 mmol, 6.50 mL)을 첨가하였다. 이 교반된 용액에 아이오딘(107.11 mg, 421.99 μmol)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때

까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. 온도계 및 자기교반막대를 구비한 별도의 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 (*S*)-*tert*-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트(9g, 42.20 mmol)를 주입하였다. 건식 THF(125 mL)를 아르곤 분위기하에 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 새롭게 제조된 그리냐르 시약을 1시간 동안 적가방식으로 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 생성물인 *tert*-부틸 *N*-[(2*S*)-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(13.2g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었으며, 이것은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

[2673] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 210.2; Rt = 1.386분.

[2674] ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.93 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.54 - 1.79 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 3H), 4.66 (brs, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.97 (m, 2H).

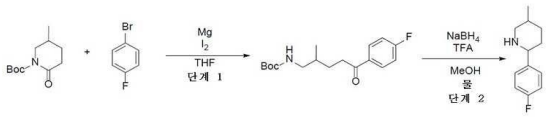
[2675] *단계 2: (2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2676] *tert*-부틸 *N*-[(2*S*)-5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(13.2g, 42.67 mmol)를 트라이플루오로아세트산(19.46g, 170.67 mmol, 13.15 mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, pH = 13 - 14가 될 때까지 이 반응 혼합물에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 메탄올(125 mL) 및 물(25 mL)에 용해시켰다. 여기에 수소화붕소나트륨(1.61g, 42.67 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 21℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, pH = 13 - 14가 될 때까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (2*R*,5*S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(6.6g, 34.15 mmol, 80.04% 수율)을 연황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2677] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 193.2; 관측치 194.2; Rt = 0.704분.

[2678] ^1H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 0.88 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.764 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (t, 0.9H), 2.87 (d, 0.1H, 시스-불순물), 2.97 (d, 0.1H, 시스-불순물) 3.14 (d, 0.9H), 3.52 (d, 0.9H), 3.60 (m, 0.1H, 시스-불순물), 6.99 (m, 2H), 7.32 (m, 2H).

[2679] **4B. 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성**

[2680] 

[2681] *단계 1: tert-부틸(5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소펜틸)카바메이트의 합성*

[2682] 건조 2구 플라스크에 Ar하에 교반하면서 마그네슘(1.04g, 42.86 mmol, 598.65 μL), 건식 THF(50 mL) 및 1-브로모-4-플루오로-벤젠(5g, 28.57 mmol, 3.14 mL)을 첨가하였다. 아이오딘(72.52 mg, 285.72 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(6.09g, 28.57 mmol)를 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(50 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 *t*-boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3x50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸 *N*-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(6.7g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2683] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.82 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 4.71 (bds, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.99 (d, 2H).

[2684] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 1.508분.

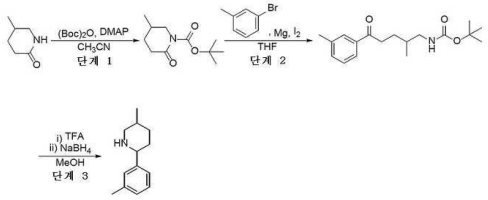
[2685] *단계 2: 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[2686] *tert*-부틸 *N*-[5-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(6.7g, 21.66 mmol)를 트라이플루오로아세트산(12.35g, 108.28 mmol, 8.34 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. pH가 13 내지 14가 될 때까지 이 혼합물에 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 혼합물 메탄올(50 mL)/물(10 mL)에 용해시키고 나서 플라스크에 수소화붕소나트륨(819.32 mg, 21.66 mmol, 765.72 μL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하에 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 pH가 13 내지 14가 될 때까지 NaOH 용액을 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(1.4g, 7.24 mmol, 33.45% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다.

[2687] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 2.38 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.30 (d, 2H).

[2688] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 193.3; 관측치 194.2; Rt = 1.985분.

[2689] **4C. 5-메틸-2-(m-톨릴)피페리딘의 합성**

[2690] 

[2691] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2692] CH_3CN(20 mL) 중 5-메틸피페리딘-2-온(1g, 8.84 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(10.80 mg, 88.37 μmol)의 교반된 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.93g, 8.84 mmol, 2.03 mL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 7.03 mmol, 79.59% 수율)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2693] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.43 (m, 10H), 1.83 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.66 (m, 1H)

[2694] *단계 2: tert-부틸 N-[2-메틸-5-(m-톨릴)-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2695] 자기교반막대를 구비한 건조 2구 둥근 바닥 플라스크(100 mL)에 마그네슘(170.94 mg, 7.03 mmol) 아르곤 분위기하에. 건식 THF(20 mL) 및 1-브로모-3-메틸-벤젠(1.20g, 7.03 mmol)을 첨가하였다. 이 교반된 용액에 아이오딘(7.85 mg, 70.33 μmol)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. 온도계 및 자기교반막대를 구비한 별도의 건조 3구 둥근 바닥 플라스크(1000 mL)에 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.14g, 7.03 mmol)를 주입하였다. 건식 THF(20 mL)를 아르곤 분위기하에 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 새롭게 제조된 그리냐르 시약을 30분 동안 적가방식으로 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 생성물인 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(*m*-톨

릴)-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.5g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 어따한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

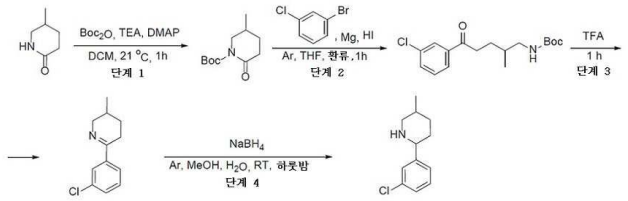
[2696] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 305.2; 관측치 206.2; Rt = 1.517분.

[2697] *단계 3: 5-메틸-2-(m-톨릴)피페리딘의 합성*

[2698] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(*m*-톨릴)-5-옥소-펜틸]카바메이트(3.19g, 4.91 mmol)를 트라이플루오로아세트산(5.60g, 49.11 mmol, 3.78 mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물에 pH = 11 내지 12가 될 때까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 올(185.81 mg, 4.91 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 50% 수성 NaOH 용액으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 5-메틸-2-(*m*-톨릴)피페리딘(0.2g, 1.06 mmol, 21.51% 수율)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2699] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.838분.

[2700] **4D. 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[2701] 

[2702] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2703] DCM중 5-메틸피페리딘-2-온(5g, 44.19 mmol), 트라이에틸아민(4.47g, 44.19 mmol, 6.16 mL) 및 DMAP(539.83 mg, 4.42 mmol)의 용액에 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(9.64g, 44.19 mmol, 10.14 mL)를 나누어서 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 10% 수성 HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(7.7g, 36.10 mmol, 81.71% 수율)를 오렌지색 오일로서 제공하였다.

[2704] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.42 (s, 10H), 1.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 3.07 (t, 1H), 3.65 (m, 1H).

[2705] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.1; 관측치 214.2; Rt = 1.227분.

[2706] *단계 2: tert-부틸 N-[5-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2707] 건조 2구 플라스크에 마그네슘(253.90 mg, 10.45 mmol, 145.92 μL), 건식 THF(25 mL) 및 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.23g, 10.45 mmol)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 아이오딘(13.36 mg, 104.46 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. 1-브로모-3-클로로벤젠(2g, 10.45 mmol, 1.23 mL)을 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(25 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 t-Boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3*50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 N-[5-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(3.3g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2708] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.49 (m,10H), 2.43 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.77 (m, 3H),

7.27 (m, 4H).

[2709] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 1.24분.

[2710] *단계 3: 6-(3-클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2711] tert-부틸 N-[5-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(3.3g, 10.13 mmol)를 트라이플루오로아세트산(1.15g, 10.13 mmol, 780.29 μL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 4*20 mL의 DCM으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 6-(3-클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2712] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.21 (d, 3H), 1.79 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (m, 3H).

[2713] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 207.2; 관측치 208.2; Rt = 0.858분.

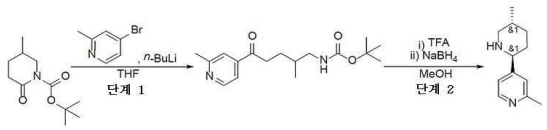
[2714] *단계 4: 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2715] 6-(3-클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 7.22 mmol)을 MeOH(25 mL)/물(5 mL)의 혼합물에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(273.23 mg, 7.22 mmol, 255.35 μL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 pH가 13 내지 14가 될 때까지 NaOH 수성 용액을 첨가하고, 생성물을 DCM(4*100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.9g, 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2716] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, 3H), 1.89 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.27 (s, 1H).

[2717] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.869분.

[2718] **4E. 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성**

[2719] 

[2720] *단계 1: tert-부틸 N-[2-메틸-5-(2-메틸-4-피리딜)-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2721] THF(20 mL) 중 4-브로모-2-메틸-피리딘(2g, 11.63 mmol, 1.38 mL)의 교반된 용액에 -78℃에서, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 819.21 mg, 12.79 mmol, 5.11 mL)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 용액을 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 30분 후, 얻어진 용액을 THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.48g, 11.63 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(2-메틸-4-피리딜)-5-옥소-펜틸]카바메이트(5g, 조질물)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2722] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 306.2; 관측치 251.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.215분.

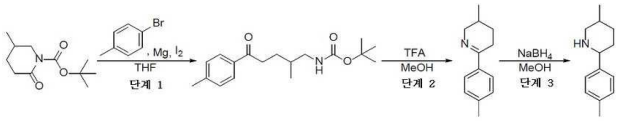
[2723] *단계 2: 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[2724] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(2-메틸-4-피리딜)-5-옥소-펜틸]카바메이트(5g, 16.32 mmol)를 트라이플루오로아세트산(18.61g, 163.19 mmol, 12.57 mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 1시간 후, pH = 11 내지 12가 될 때까지 이 반응 혼합물에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4

x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 얻어진 잔사를 MeOH(100 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(617.37 mg, 16.32 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 50% 수성 NaOH 용액으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC에 의해 정제하여, 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.187g, 982.74 μmol, 6.02% 수율)을 얻었다.

[2725] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.2; 관측치 191.2; Rt = 0.756분.

[2726] **4F. 5-메틸-2-(*p*-톨릴)피페리딘의 합성**

[2727] 

[2728] *단계 1: tert-부틸 N-[2-메틸-5-옥소-5-(p-톨릴)펜틸]카바메이트의 합성*

[2729] 자기교반막대를 구비한 건조 2구 둥근 바닥 플라스크(100 mL)에 마그네슘(284.21 mg, 11.69 mmol)을 아르곤 분위기하에 주입하였다. 건식 THF(25 mL) 및 1-브로모-4-메틸-벤젠(2g, 11.69 mmol, 1.42 mL)을 첨가하였다. 아이오딘(29.68 mg, 116.94 μmol)을 이 교반된 용액에 얻어진 반응 혼합물을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. 온도계 및 자기교반막대를 구비한 별도의 건조 3구 둥근 바닥 플라스크(100 mL)에 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.49g, 11.69 mmol)를 주입하였다. 건식 THF(25 mL)를 아르곤 분위기하에 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 새롭게 제조된 그리냐르 시약을 1시간 동안 적가방식으로 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 생성물 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(*p*-톨릴)펜틸]카바메이트(3.2g, 조질물)를 담황색 오일로서 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계 반응에서 사용하였다.

[2730] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 305.2; 관측치 206.2; Rt = 1.345분.

[2731] *단계 2: 3-메틸-6-(p-톨릴)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2732] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(*p*-톨릴)펜틸]카바메이트(3.2g, 10.48 mmol)를 트라이플루오로아세트산(7.40g, 64.90 mmol, 5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-메틸-6-(*p*-톨릴)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 조질물)을 연황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

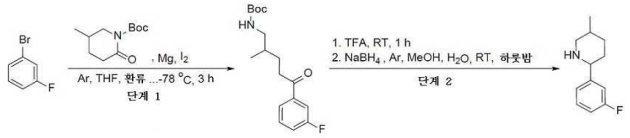
[2733] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 187.2; 관측치 188.2; Rt = 0.867분.

[2734] *단계 3: 5-메틸-2-(p-톨릴)피페리딘의 합성*

[2735] 3-메틸-6-(*p*-톨릴)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 8.01 mmol)을 MeOH(25 mL) 및 물(5 mL)에 용해시켰다. 수소화붕소나트륨(303.04 mg, 8.01 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 pH = 1 내지 3까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 교반하였다. 30분 후, 얻어진 혼합물에 pH = 13 내지 14까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하고, DCM(4×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 5-메틸-2-(*p*-톨릴)피페리딘(1g, 조질물)을 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2736] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.919분.

[2737] **4G. 2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**



[2738]

[2739] *단계 1: tert-부틸 N-[5-(3-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2740] 건조 2구 플라스크에 마그네슘(854.71 mg, 35.17 mmol, 491.22 μL), 건식 THF(25 mL) 및 1-브로모-3-플루오로-벤젠(6.15g, 35.17 mmol, 3.92 mL)을 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 아이오딘(297.52 mg, 1.17 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 23.44 mmol)를 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(25 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 t-Boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3×50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 N-[5-(3-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(8.5g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2741] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.72 (m, 3H), 3.01 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H).

[2742] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 1.467분.

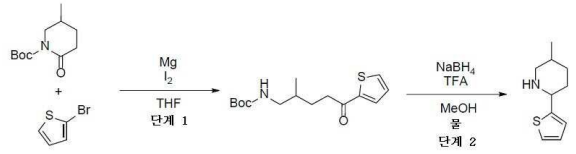
[2743] *단계 2: 2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2744] tert-부틸 N-[5-(3-플루오로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(8.5g, 27.47 mmol)를 트라이플루오로아세트산(15.66g, 137.37 mmol, 10.58 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, MgSO4로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 혼합물 MeOH(40 mL)/물(10 mL)에 용해시키고, 플라스크 수소화붕소나트륨(1.04g, 27.47 mmol, 971.44 μL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(2.3g, 11.90 mmol, 43.32% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2745] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (d, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.27 (m, 1H).

[2746] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 193.2; 관측치 194.2; Rt = 0.878분.

[2747] **4H. 5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘의 합성**



[2748]

[2749] *단계 1: tert-부틸(2-메틸-5-옥소-5-(티오펜-2-일)펜틸)카바메이트의 합성*

[2750] 건조 2구 플라스크에 마그네슘(854.72 mg, 35.17 mmol, 491.22 μL), 건식 THF(50 mL) 및 2-브로모티오펜(5.73g, 35.17 mmol, 3.41 mL)을 Ar하에 교반하면서 첨가하였다. 아이오딘(29.99 mg, 234.44 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 23.44

mmol)를 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(50 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3x50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(2-티엔일)펜틸]카바메이트(5.1g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2751] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

[2752] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 197.4; 관측치 198.2; Rt = 1.421분.

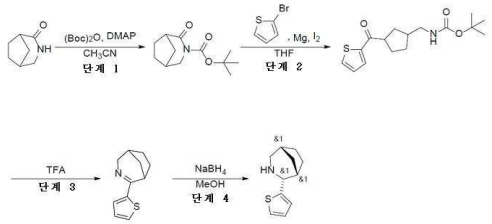
[2753] *단계 2: 5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘의 합성*

[2754] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(2-티엔일)펜틸]카바메이트(5.1g, 17.15 mmol)를 트라이플루오로아세트산(9.78g, 85.74 mmol, 6.61 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4x20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 MeOH(40 mL)/물(10 mL) 혼합물에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(648.75 mg, 17.15 mmol, 606.31 μL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하에 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4x100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 5-메틸-2-(2-티엔일)피페리딘(2.24g, 12.36 mmol, 72.05% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2755] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.94 (d, 1H), 2.39 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.16 (m, 1H).

[2756] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 181.3; 관측치 182.2; Rt = 1.579분.

[2757] **4I. <u>rac-(1S,4S,5R)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 합성</u>**

[2758] 

[2759] *단계 1: tert-부틸 4-옥소-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트의 합성*

[2760] CH_3CN(50 mL) 중 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-4-온(2.00g, 15.98 mmol)의 교반된 용액에, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(3.84g, 17.58 mmol, 4.03 mL) 및 DMAP(97.60 mg, 798.93 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사에 물(50 mL)을 첨가하고, DCM(2*40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 4-옥소-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(3.45g, 15.31 mmol, 95.84% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[2761] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.51 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.55 (d, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 225.2; 관측치 170.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.053분.

[2762] *단계 2: tert-부틸 N-[[3-(티오펜-2-카보닐)사이클로펜틸]메틸]카바메이트의 합성*

[2763] 자기교반막대를 구비한 건조 2구 둥근 바닥 플라스크(100 mL)에 마그네슘(372.21 mg, 15.31 mmol)을 아르곤 분위기하에 주입하였다. 건식 THF(50 mL) 및 2-브로모티오펜(2.50g, 15.31 mmol, 1.49 mL)을 첨가하였다. 이 교반된 용액에 아이오딘(19.59 mg, 153.14 μmol)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. 온도계 및 자기교반막대를 구비한 별도의 건조 3구 둥근 바닥 플라스크(250 mL)에 tert-부틸 4-옥소-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(3.45g, 15.31 mmol)를 주입하였다. 건식 THF(50 mL)를 아르곤 분위기하에 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 새롭게 제조된 그리냐르 시약을 30분 동안 적가방식으로 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 생성물 tert-부틸 N-[[3-(티오펜-2-카보닐)사이클로펜틸]메틸]카바메이트(4.2g, 13.57 mmol, 88.64% 수율)를 담황색 오일로서 얻었으며, 이것을 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계 반응에서 사용하였다.

[2764] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 210.2; Rt = 1.454분.

[2765] 단계 3: 4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔의 합성

[2766] *tert*-부틸 N-[[3-(티오펜-2-카보닐)사이클로펜틸]메틸]카바메이트(4.20g, 13.57 mmol)를 트라이플루오로아세트산(15g, 131.55 mmol, 10.14 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 빙랭수에 용해시켰다. NaOH의 5N 수성 용액을 pH = 9가 될 때까지 첨가하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔(2.3g, 12.02 mmol, 88.58% 수율)을 적색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

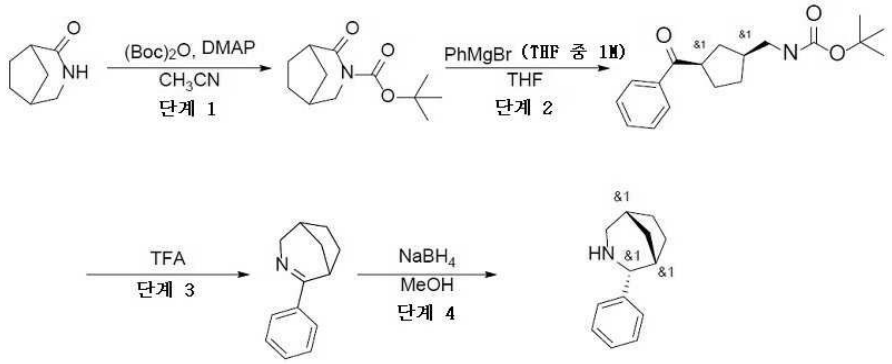
[2767] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.62 (s, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.32 (m, 2H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 191.1; 관측치 192.0; Rt = 0.724분.

[2768] 단계 4: rac-(1S,4S,5R)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 합성

[2769] MeOH(50 mL) 중 4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔(2.30g, 12.02 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(909.76 mg, 24.05 mmol)을 0℃까지 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물에 MTBE(30 mL)를 첨가하고, 이 현탁액을 여과시켰다. 여과액을 진공중 증발시켜 *rac*-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(1.9g, 9.83 mmol, 81.75% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[2770] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 2.14 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.95 (d, 1H), 4.13 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.18 (d, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 193.1; 관측치 194.2; Rt = 0.780분.

[2771] 4J. rac-(1R,4R,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 합성



[2772]

[2773] *단계 1 tert-부틸 4-옥소-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트의 제조는 중간체 4I의 합성에서 주어진다*

[2774] *단계 2: tert-부틸 N-[(3-벤조일사이클로펜틸)메틸]카바메이트의 합성*

[2775] 온도계 및 자기교반막대를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크(250 mL)에 *tert*-부틸 4-옥소-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(4.5g, 19.97 mmol)를 주입하였다. 건식 THF(80 mL)를 아르곤 분위기하에 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약 페닐마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 20.12g, 19.97 mmol, 20.12 mL)를, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, DCM(2 * 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[(3-벤조일사이클로펜틸)메틸]카바메이트(5.5g, 18.13 mmol, 90.76% 수율)를 담황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2776] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 303.2; 관측치 204.2; Rt = 1.388분.

[2777] 단계 3: 4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔의 합성

[2778] *tert*-부틸 *N*-[(3-벤조일사이클로펜틸)메틸]카바메이트(5.5g, 18.13 mmol)를 트라이플루오로아세트산(2.07g, 18.13 mmol, 1.40 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 빙랭수에 용해시켰다. pH를 5N 수성 NaOH 용액으로 9로 조정하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔(2.5g, 13.49 mmol, 74.44% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. 이 생성물은 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

[2779] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.67 (m, 2H), 1.84 (d, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.99 (dd, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.77 (m, 2H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 185.1; 관측치 186.2; Rt = 0.709분.

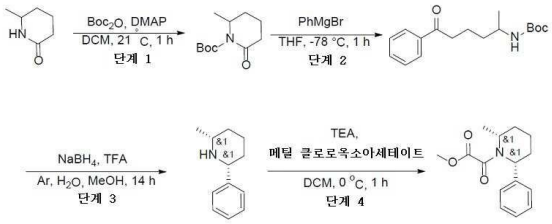
[2780] *단계 4: rac-(1R,4R,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄의 합성*

[2781] MeOH(40 mL) 중 4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔(2.5g, 13.49 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(1.02g, 26.99 mmol)을 0℃까지 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(50 mL)로 희석시켰다 DCM(2 * 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물에 MTBE(30 mL)를 첨가하고, 이 현탁액을 여과시켰다. 여과액을 진공중 증발시켜 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(2.1g, 11.21 mmol, 83.10% 수율)을 연황색 고체로서 얻었다. 구조는 2D NMR에 의해 확인되었다.

[2782] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.32 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.21 (t, 1H),

2.89 (dd, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.40 (d, 2H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 187.2; 관측치 188.2; Rt = 0.832분.

[2783] **4K. (2R,6R)-2-메틸-6-페닐-피페리딘 및 메틸 2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성**

[2784] 

[2785] *단계 1: tert-부틸 2-메틸-6-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2786] DCM(150 mL) 중 6-메틸피페리딘-2-온(7.3g, 64.51 mmol) 및 DMAP(394.07 mg, 3.23 mmol)의 혼합물에, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(14.78g, 67.74 mmol, 15.55 mL)를 21℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 용액을 10% 수성 HCl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜 tert-부틸 2-메틸-6-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(13g, 조질물, 94.47% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (d, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 4.26 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 113.1; 관측치 114.2; Rt = 0.765분.

[2787] *단계 2: tert-부틸 N-(1-메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트의 합성*

[2788] 페닐 마그네슘 브로마이드(132.62g, 109.72 mmol, 135.33 mL)를 THF(20 mL) 중 tert-부틸 2-메틸-6-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(13g, 60.95 mmol)의 용액에 1시간에 걸쳐서 -78℃에서, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서, 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3*50 mL)로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 N-(1-메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(16.2g, 55.60 mmol, 91.21% 수율)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.96 (d, 2H). LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.492분.

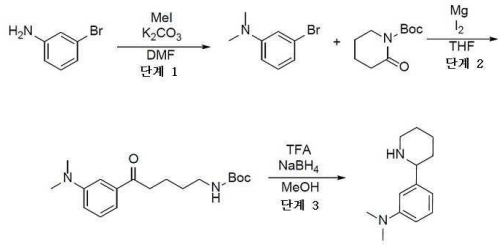
[2789] *단계 3: (2R,6R)-2-메틸-6-페닐-피페리딘의 합성*

[2790] tert-부틸 N-(1-메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(16.2g, 55.60 mmol)를 트라이플루오로아세트산(31.70g, 277.98 mmol, 21.42 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4*20 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 물(10 mL)/MeOH(50 mL) 혼합물에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(2.10g, 55.60 mmol, 1.97 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4*100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 CC(Companion combiflash; 120g SiO_2; 아세토나이트릴 0 내지 18%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴, 유량=85 mL/분, Rv=5-8 cv.)에 의해 정제하여, (2R,6R)-2-메틸-6-페닐-피페리딘(2.4g, 13.69 mmol, 24.63% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (m, 2H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 175.1; 관측치 176.2; Rt = 0.660분.

[2791] *단계 4: 메틸 2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[2792] DCM(25 mL) 중 (2R,6R)-2-메틸-6-페닐-피페리딘(0.5g, 2.85 mmol) 및 트라이에틸아민(346.40 mg, 3.42 mmol, 477.14 μL)의 용액에, 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(384.43 mg, 3.14 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 메틸 2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.74g, 2.83 mmol, 99.27% 수율)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.87 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.37 (m, 5H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 261.1; 관측치 262.2; Rt = 1.374분.

[2793] **4L.** *N,N-다이메틸-3-(피페리딘-2-일)아닐린의* **합성**

[2794] 

[2795] *단계 1: 3-브로모-N,N-다이메틸아닐린의 합성*

[2796] 아이오도메탄(3.63g, 25.58 mmol, 1.59 mL)을 3-브로모아닐린(2g, 11.63 mmol, 1.27 mL), 탄산칼륨 - 과립(3.54g, 25.58 mmol, 1.54 mL) 및 DMF(10 mL)의 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, 3-브로모-*N,N*-다이메틸-아닐린(2g, 10.00 mmol, 85.98% 수율)을 얻었다.

[2797] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.96 (s, 6H), 6.60 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.06 (t, 1H).

[2798] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 200.1; 관측치 201.2; Rt = 1.486분.

[2799] *단계 2: tert-부틸(5-(3-(다이메틸아미노)페닐)-5-옥소펜틸)카바메이트의 합성*

[2800] 3-브로모-*N,N*-다이메틸-아닐린(2g, 10.00 mmol)을 THF(20 mL)와 Mg(242.96 mg, 10.00 mmol, 139.63 μL)의 혼합물에 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 여기에 아이오딘(2.54 mg, 10.00 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 2-옥소피페리딘-1-카복실레이트(1.99g, 10.00 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이어서 수성 NH_4Cl 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x40ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.8g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2801] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.19 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.98 (m, 4H), 6.68 (m, 2H), 7.21 (m, 2H).

[2802] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 320.4; 관측치 321.2; Rt = 1.470분.

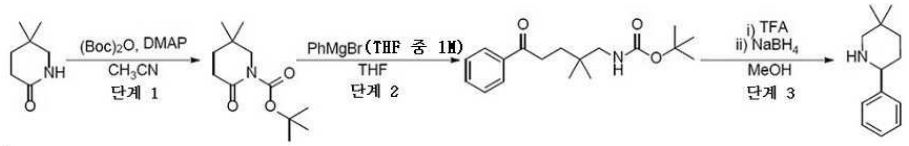
[2803] *단계 3: N,N-다이메틸-3-(피페리딘-2-일)아닐린의 합성*

[2804] *tert*-부틸 *N*-[5-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-옥소-펜틸]카바메이트(1.8g, 5.62 mmol)를 트라이플루오로아세트산(12.81g, 112.35 mmol, 8.66 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 50% 수성 NaOH 용액을 pH 11 - 12로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 MeOH(15 mL)에 재용해시키고, 수소화붕소나트륨(212.53 mg, 5.62 mmol, 198.62 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 50% 수성 NaOH 용액을 잔사에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켜 *N,N*-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(0.4g, 조질물)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2805] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.32 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 3.04 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 7.21 (m, 2H).

[2806] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 204.3; 관측치 205.2; Rt = 0.744분.

[2807] **4M. 5,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘의 합성**

[2808] 

[2809] *단계 1: tert-부틸 5,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2810] CH_3CN(20 mL) 중 5,5-다이메틸피페리딘-2-온(1g, 7.86 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(9.61 mg, 78.63 μmol)의 교반된 용액에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(1.89g, 8.65 mmol, 1.98 mL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 5,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 6.60 mmol, 83.93% 수율)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2811] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.03 (s, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.57 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 3.35 (s, 2H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 172.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.314분.

[2812] *단계 2: tert-부틸 N-(2,2-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트의 합성*

[2813] THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 5,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 6.60 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, 페닐마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 1.20g, 6.60 mmol, 6.6 mL)를 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-(2,2-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(1.3g, 4.26 mmol, 64.50% 수율)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

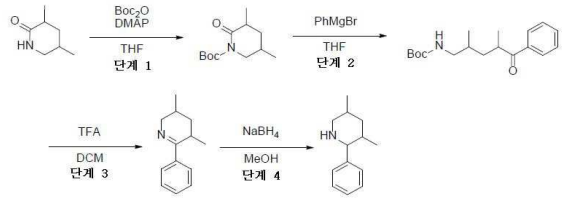
[2814] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.82 (s, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.47 (m, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.30 (brs, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.96 (d, 2H). LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 305.2; 관측치 206.2; Rt = 1.541분.

[2815] *단계 3: 5,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[2816] *tert*-부틸 *N*-(2,2-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(1.3g, 4.26 mmol)를 트라이플루오로아세트산(4.85g, 42.57 mmol, 3.28 mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 1시간 후, pH = 11 - 12가 될 때까지 이 반응 혼합물에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 얻어진 잔사를 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(161.04 mg, 4.26 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 50% 수성 NaOH 용액으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 5,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.1g, 528.27 μmol, 12.41% 수율)을 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2817] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.817분.

[2818] **4N. 3,5-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성**

[2819] 

[2820] *단계 1: tert-부틸 3,5-다이메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2821] 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(20.59g, 94.35 mmol, 21.65 mL)를 THF(100 mL) 중 3,5-다이메틸피페리딘-2-온(10g, 78.63 mmol) 및 4-다이메틸아미노-피리딘(480.29 mg, 3.93 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(10 ml)을 첨가하였다. CO_2 방출이 중지되면, 혼합물을 MTBE(100 ml)로 희석시키고, 2% $NaHSO_4$(80 ml) 및 염수(100 ml)로 연속해서 세척하였다. 이어서, 이것을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, *tert*-부틸 3,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(17.15g, 75.45 mmol, 95.96% 수율)를 제공하였다.

[2822] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H). GCMS: [M]: 계산치 227.2; 관측치 227.2; Rt = 7.992분.

[2823] *단계 2: tert-부틸(2,4-다이메틸-5-옥소-5-페닐펜틸)카바메이트의 합성*

[2824] 브로모(페닐)마그네슘(100.32g, 83.00 mmol, 102.37 mL)을 THF(150 mL) 중 *tert*-부틸 3,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(17. 15g, 75.45 mmol)의 -75℃ 냉각 용액에 아르곤하에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 냉각욕을 제거하고, 혼합물을 최대 20℃까지 서서히 가온시키고. 이어서, 포화 NH_4Cl(60 mL) 및 MTBE(150 ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 연속해서 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, *tert*-부틸 *N*-(2,4-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(20.7g, 67.78 mmol, 89.83% 수율)를 제공하였다.

[2825] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (d, 3H), 0.95 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.97 (d, 2H).L CMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.2; Rt = 1.479분.

[2826] *단계 3: 3,5-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2827] 트라이플루오로아세트산(77.28g, 677.78 mmol, 52.22 mL)을 DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(2,4-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(20.7g, 67.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 5% 수성 NaOH(150 mL)와 DCM(250ml) 간에 분배시켰다. DCM 층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, 3,5-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(12.1g, 64.61 mmol, 95.33% 수율)을 제공하였다.

[2828] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.87 (d, 2H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 187.2; 관측치 188.2; Rt = 0.863분.

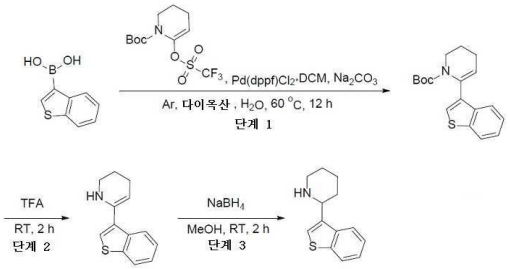
[2829] *단계 4: 3,5-다이메틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[2830] 수소화붕소나트륨(4.89g, 129.22 mmol, 4.57 mL)을 메탄올(150 mL) 중 3,5-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(12.1g, 64.61 mmol)의 용액에 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(100 mL)과 MTBE(200 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, 3,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(11.2g, 59.17 mmol, 91.58% 수율)을 제공하였다. 얻어진 물질은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 잔사(10.5g)를 칼럼 크

로마토그래피(80g SiO_2, 헥산-MTBE)에 의해 정제하여, 입증된 배열을 가진 1.9g, 85%의 단일-이성질체 분획을 제공하였다.

[2831] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.76 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.39 (t, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.86 (m, 1H), 7.30 (m, 5H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 189.3; 관측치 190.2; Rt = 0.913분.

[2832] **40. 2-(벤조티오펜-3-일)피페리딘의 합성**

[2833] 

[2834] *단계 1: tert-부틸 6-(벤조티오펜-3-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2835] 다이옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9g, 27.17 mmol), 벤조티오펜-3-일보론산(4.84g, 27.17 mmol) 및 탄산나트륨(8.64g, 81.50 mmol, 3.41 mL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(1.11g, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml와 합하고, EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(9g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(SiO_2, 헥산-MTBE)에 의해 정제하여, tert-부틸 6-(벤조티오펜-3-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.0g, 15.85 mmol, 58.35% 수율)를 얻었다.

[2836] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 077 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

[2837] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 259.0; 관측치 260.0; Rt = 1.711분.

[2838] *단계 2: 6-(벤조티오펜-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2839] tert-부틸 6-(벤조티오펜-3-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 15.85 mmol)를 트라이플루오로아세트산(18.07g, 158.51 mmol, 12.21 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안(기체 방출의 종료까지) 교반하였다. 용액의 pH를 10% NaOH 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(벤조티오펜-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3g, 13.93 mmol, 87.90% 수율)을 얻었다.

[2840] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.82 (d, 1H).

[2841] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 215.1; 관측치 216.0; Rt = 0.866분.

[2842] *단계 3: 2-(벤조티오펜-3-일)피페리딘의 합성*

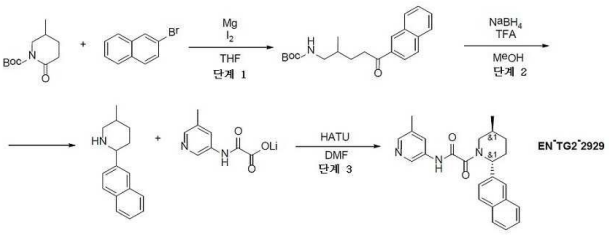
[2843] MeOH(60 mL) 중 6-(벤조티오펜-3-일)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3g, 13.93 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(1.05g, 27.87 mmol, 985.29 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)과 합하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-(벤즈티오펜-3-일)피페리딘(2.8g, 12.88

mmol, 92.47% 수율)을 얻었다.

[2844] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.95 (m, 2H).

[2845] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 217.1; 관측치 218.2; Rt = 0.854분.

[2846] **4P. 5-메틸-2-(나프탈렌-2-일)피페리딘의 합성**

[2847] 

[2848] *단계 1: tert-부틸(2-메틸-5-(나프탈렌-2-일)-5-옥소펜틸)카바메이트의 합성*

[2849] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3g, 14.07 mmol)를 THF(50 mL)와 마그네슘(341.89 mg, 14.07 mmol, 196.49 μL)의 혼합물에 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 여기에 아이오딘(17.85 mg, 70.33 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF(50 mL) 중 2-브로모나프탈렌(2.91g, 14.07 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이어서 수성 NH_4Cl 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x40ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(2-나프틸)-5-옥소-펜틸]카바메이트(5g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2850] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.78 (m, 3H), 2.89 (m, 2H), 3.15 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.69 (m, 1H).

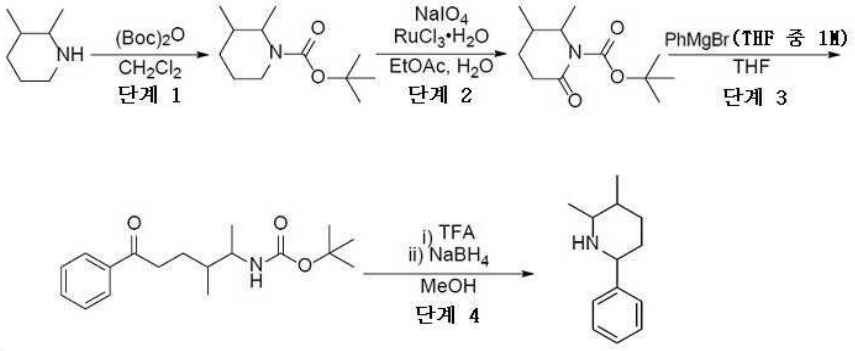
[2851] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 241.2; 관측치 242.2; Rt = 1.524분.

[2852] *단계 2: 5-메틸-2-(나프탈렌-2-일)피페리딘의 합성* *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-(2-나프틸)-5-옥소-펜틸]카바메이트(5g, 14.64 mmol)를 트라이플루오로아세트산(16.70g, 146.44 mmol, 11.28 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 50% 수성 NaOH 용액을 pH 11 내지 12로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 MeOH(50 mL)에 재용해시키고, 수소화붕소나트륨(554.01 mg, 14.64 mmol, 517.77 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켜 5-메틸-2-(2-나프틸)피페리딘(0.5g, 2.22 mmol, 15.15% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2853] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.31 (t, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.91 (m, 4H).

[2854] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 225.3; 관측치 226.2; Rt = 1.473분.

[2855] **4Q. *rac*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 *rac*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성**



[2856]

[2857] *단계 1: tert-부틸 2,3-다이메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2858] CH_2Cl_2(50 mL) 중 2,3-다이메틸피페리딘(5g, 44.17 mmol)의 교반된 용액에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(10.12g, 46.38 mmol, 10.64 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 얻어진 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 2,3-다이메틸피페리딘-1-카복실레이트(9.2g, 43.13 mmol, 97.64% 수율)를 얻었다.

[2859] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.81 (dd, 1H), 0.96 (m, 3H), 1.13 (dd, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.66 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.93 (m, 2H).

[2860] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 158.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.509분.

[2861] *단계 2: tert-부틸 2,3-다이메틸-6-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2862] EtOAc(80 mL) 중 *tert*-부틸 2,3-다이메틸피페리딘-1-카복실레이트(8.2g, 38.44 mmol)의 용액을 물(80 mL) 중 과요오드산나트륨(32.89g, 153.76 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 염화루테늄 (III), 일수화물(43.33 mg, 192.20 μmol)을 첨가하고, 얻어진 이상 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과 케이크를 EtOAc(2 x 15 mL)로 세척하였다. 여과액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 *tert*-부틸 2,3-다이메틸-6-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(8.25g, 조질물)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2863] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.93 (d, 1.4H), 1.00 (d, 1.6H), 1.06 (d, 1.4H), 1.19 (d, 1.6H), 1.43 (m, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.70 (m, 0.5H), 4.00 (m, 0.5H).

[2864] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 172.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.312분.

[2865] *단계 3: tert-부틸 N-(1,2-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트의 합성*

[2866] THF(100 mL) 중 *tert*-부틸 2,3-다이메틸-6-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(9g, 39.60 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, 페닐마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 7.18g, 39.60 mmol, 39.6 mL)를 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-(1,2-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(10g, 32.74 mmol, 82.69% 수율)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2867] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 305.2; 관측치 206.2; Rt = 1.542분.

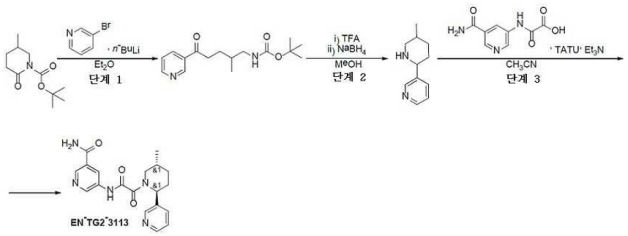
[2868] *단계 4: 2,3-다이메틸-6-페닐-피페리딘*

[2869] *tert*-부틸 *N*-(1,2-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(10g, 32.74 mmol)를 트라이플루오로아세트산(18.67g, 163.71 mmol, 12.61 mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물에 pH = 11 내지 12가 될 때까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 MeOH(100

mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.24g, 32.74 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 50% 수성 NaOH 용액으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2,3-다이메틸-6-페닐-피페리딘(3g, 15.85 mmol, 48.40% 수율)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2870] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.854분.

[2871] **4R. 3-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성**

[2872] 

[2873] 단계 1: tert-부틸 N-[2-메틸-5-옥소-5-(3-피리딜)펜틸]카바메이트의 합성

[2874] -78℃에서 Et_2O(100 mL) 중 3-브로모피리딘(10g, 63.29 mmol, 6.17 mL)의 교반된 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 24.05g, 63.29 mmol, 25.3 mL)을 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다(**용액 1**). 자기교반막대 및 온도계가 부착된 별도의 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(11.25g, 52.74 mmol) 및 건조 Et_2O(100 mL)를 아르곤 분위기하에 주입하였다. 이 용액을 -78℃까지 냉각시키고, **용액 1**을 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 1시간 동안 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시켰다. 수성층을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(3-피리딜)펜틸]카바메이트(12.5g, 42.75 mmol, 81.06% 수율)를 연황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

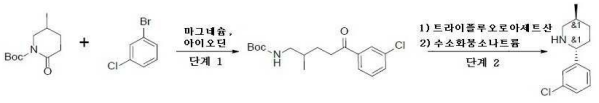
[2875] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 292.2; 관측치 237.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.174분.

[2876] 단계 2: 3-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성

[2877] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-(3-피리딜)펜틸]카바메이트(12.5g, 42.75 mmol)를 트라이플루오로아세트산(24.37g, 213.77 mmol, 16.47 mL) 1시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC에 의해 확인하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 MeOH(125 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.62g, 42.75 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 30분 후, pH가 13 내지 14가 될 때까지 NaOH 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(Combiflash; 120g SiO_2, 용리액: 0 - 30% 메탄올 + MTBE 중 2% TEA; 유량 = 85 mL/분, Rv = 7.8 CV)에 의해 정제하여, 3-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(1.5g, 8.51 mmol, 19.91% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2878] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 176.2; 관측치 177.2; Rt = 0.537분.

[2879] **4S. *2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘*의 합성**

[2880] 

[2881] 단계 1: tert-부틸 N-[5-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성

[2882] 건조 2구 플라스크에 마그네슘(1.27g, 52.23 mmol, 729.75 μL), 건식 THF(25 mL) 및 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(7.43g, 34.82 mmol)를 Ar하에 교반하면서 첨가하였다. 아이오딘(88.38 mg, 348.21 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. 1-브로모-3-클로로-벤젠(10g, 52.23 mmol, 6.13 mL)을 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(25 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 t-Boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 N-[5-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(10.9g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2883] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, 3H), 1.42 (m, 9H), 1.50 - 1.60 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 2H), 2.97 - 3.05 (m, 4H), 4.66 (brs, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (s, 1H).

[2884] LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 1.601분.

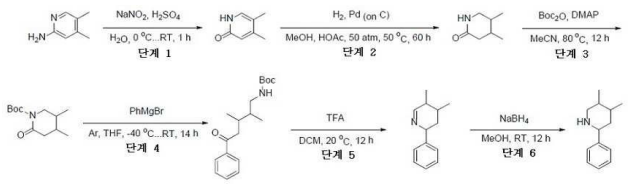
[2885] *단계 2: 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2886] tert-부틸 N-[5-(3-클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(10.9g, 33.45 mmol)를 트라이플루오로아세트산(13.35g, 117.09 mmol, 9.02 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 물(15 mL)/MeOH(150 mL) 혼합물에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(1.27g, 33.45 mmol, 1.18 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(6.05g, 28.85 mmol, 86.24% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2887] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 - 1.12 (m, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.48 - 1.83 (m, 5H), 2.37 (t, 1H), 3.10 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 7.20 (brs, 3H), 7.35 (s, 1H).

[2888] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.1; 관측치 210.2; Rt = 0.590분.

[2889] **4T. 4,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘의 합성**

[2890] 

[2891] *단계 1: 4,5-다이메틸-1H-피리딘-2-온의 합성*

[2892] 물(8 mL) 중 황산(2.41g, 24.56 mmol)의 교반된 용액에, 4,5-다이메틸피리딘-2-아민(1g, 8.19 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 0℃까지 냉각시키고, 물(7 mL) 중 나트륨 나이트라이트(1.69g, 24.56 mmol, 780.78 μL)의 용액을 0℃에서 투입 깔때기를 사용하여 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 추가로 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 DCM(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켜 4,5-다이메틸-1H-피리딘-2-온(0.561g, 4.56 mmol, 55.65% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2893] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.91 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

[2894] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 123.2; 관측치 124.2; Rt = 1.688분.

[2895] *단계 2: 4,5-다이메틸피페리딘-2-온의 합성*

[2896] 4,5-다이메틸-1H-피리딘-2-온(0.561g, 4.56 mmol)을 AcOH(1 mL)가 포함된 MeOH(5 mL)에 용해시키고, Pd/C JM A402028-10(0.06g, 4.56 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2(50 atm)로 50℃에서 60시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 45℃에서 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(25 ml)에 용해시키고, 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 40℃에서 진공중 농축시켜 4,5-다이메틸피페리딘-2-온(0.45g, 3.54 mmol, 77.67% 수율)을 제공하였다.

[2897] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (s, 6H), 1.59 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 6.00 (m, 1H).

[2898] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 127.2; 관측치 129.2; Rt = 0.467분.

[2899] *단계 3: tert-부틸 4,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2900] 4,5-다이메틸피페리딘-2-온(0.45g, 3.54 mmol), 다이-tert-부틸 다이카보네이트(888.03 mg, 4.07 mmol, 933.78 μL) 및 DMAP(43.23 mg, 353.82 μmol)를 MeCN(10 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 수성 $NaHSO_4$로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 진공중 증발시켜 tert-부틸 4,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(0.656g, 2.89 mmol, 81.57% 수율)를 제공하였다.

[2901] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (m, 6H), 1.50 (m, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.75 (m, 1H).

[2902] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 171.2; 관측치 172.2; Rt = 3.31분.

[2903] *단계 4: tert-부틸 N-(2,3-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(의 합성*

[2904] 브로모(페닐)마그네슘(601.77 mg, 3.32 mmol)을 THF(15 mL) 중 tert-부틸 4,5-다이메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(0.656g, 2.89 mmol)의 용액에 -40℃에서 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 얻어진 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 실온까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 염화암모늄의 포화 수성 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(3*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켜 tert-부틸 N-(2,3-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(648 mg, 2.12 mmol, 73.52% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2905] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.71 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.97 (m, 2H).

[2906] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.4; Rt = 4.039분.

[2907] *단계 5: 3,4-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2908] tert-부틸 N-(2,3-다이메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(0.648g, 2.12 mmol)를 DCM(6 mL)에 용해시키고, TFA(6 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 탄산칼륨의 포화 수성 용액을 조심하여 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 DCM으로 희석시켰다. 수성층을 DCM(2*25 ml)으로 세척하고, 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 40℃에서 진공중 농축시켜 3,4-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(0.388g, 2.07 mmol, 97.64% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2909] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90 (d, 3H), 0.94 (m, 3H), 0.98 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.84

(m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.37 (s, 3H), 7.77 (s, 2H).

[2910] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 187.2; 관측치 188.2; Rt = 1.490분.

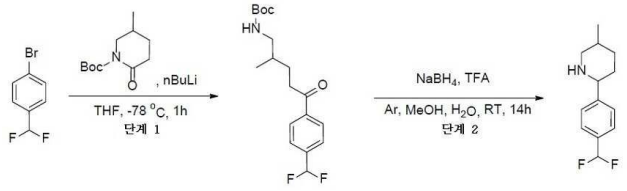
[2911] *단계 6: 4,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[2912] 3,4-다이메틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(0.388g, 2.07 mmol)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(627.04 mg, 16.57 mmol, 586.02 μL)을 빙수로 냉각하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, NH_4Cl(수성)을 첨가하고, 메탄올을 증발시키고, 수성층을 DCM(3*30 ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 이 현탁액을 여과 제거하고, 45℃에서 진공중 증발시켜 4,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.23g, 1.22 mmol, 58.65% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 4,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.23g, 1.22 mmol, 58.65% 수율)을 제공하였다.

[2913] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (m, 6H), 1.24 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.31 (m, 5H).

[2914] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.4; Rt = 2.024분.

[2915] **4U.** ***2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘*의 합성**



[2916]

[2917] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[2918] THF(25 mL) 중 1-브로모-4-(다이플루오로메틸)벤젠(4.6g, 22.22 mmol)의 용액에, n-부틸리튬(6.19g, 22.22 mmol, 8.93 mL, 23% 순도)를 30분의 기간에 걸쳐서 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(4.74g, 22.22 mmol)를 동일 온도에서 첨가하고, 이 반응물을 -78℃에서 더욱 교반하였다. 1시간 동안. 완결 후, 이 반응 혼합물을 0℃로 만들고, 포화 염화암모늄 용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 tert-부틸 N-[5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(7.2g, 21.09 mmol, 94.91% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2919] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (m, 3H), 1.43 (m, 9H), 1.69 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.04 (m, 1H).

[2920] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 241.2; 관측치 242.2; Rt = 1.564분.

[2921] *단계 2: 2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘의 합성*

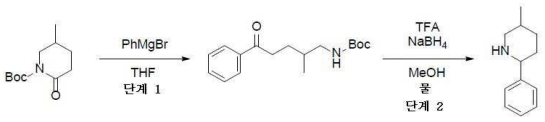
[2922] tert-부틸 N-[5-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(8.8g, 25.78 mmol)를 트라이플루오로아세트산(14.70g, 128.88 mmol, 9.93 mL)을 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 혼합물 MeOH(50 mL)/물(50 mL)에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(975.20 mg, 25.78 mmol, 911.40 μL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 CC(Companion combiflash, 120g SiO_2, 메탄올 0~5%와 함께 아세토나이트릴/메탄올, 유량 = 85 mL/분, Rv = 4 CV)에 의해 정제

하여, 2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(0.63g, 2.80 mmol, 10.85% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2923] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (d, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.84 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 7.47 (s, 4H).

[2924] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 225.2; 관측치 226.2; Rt = 0.890분.

[2925] **4V.** *5-메틸-2-페닐피페리딘*의 합성

[2926] 

[2927] *단계 1: tert-부틸(2-메틸-5-옥소-5-페닐펜틸)카바메이트의 합성*

[2928] 건조 2구 플라스크에 THF(300 mL) 및 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(30g, 140.66 mmol)를 교반하면서 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 페닐 마그네슘 브로마이드(255.04g, 211.00 mmol, 260.25 mL) 시약을 *t*-boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸 *N*-(2-메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(41g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2929] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 4.71 (m, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.96 (d, 2H).

[2930] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.486분.

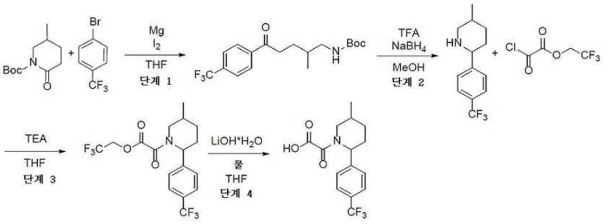
[2931] *단계 2: 5-메틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[2932] *tert*-부틸 *N*-(2-메틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(41g, 140.71 mmol)을 트라이플루오로아세트산(80.22g, 703.54 mmol, 54.20 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 혼합물 MeOH(500 mL)/물(100 mL)에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(5.32g, 140.71 mmol, 4.98 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 5-메틸-2-페닐-피페리딘(21.2g, 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2933] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (d, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 2.40 (t, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 7.29 (m, 5H).

[2934] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 175.2; 관측치 176.2; Rt = 0.779분.

[2935] **4W. 2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 합성**

[2936] 

[2937] *단계 1: tert-부틸(2-메틸-5-옥소-5-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)펜틸)카바메이트의 합성*

[2938] 건조 2구 플라스크에 마그네슘(1.08g, 44.44 mmol, 620.80 μL), 건식 THF(50 mL) 및 1-브로모-4-(트라이플루오로메틸)벤젠(10g, 44.44 mmol, 6.21 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하였다. 아이오딘(433.85 mg, 1.71 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(7.29g, 34.19 mmol)를 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(50 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 *t-boc*-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3x50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]펜틸]카바메이트(13g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2939] ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.80 (m, 3H), 3.05 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.05 (m, 2H).

[2940] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 260.2; Rt = 1.605분.

[2941] *단계 2: 5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘의 합성*

[2942] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]펜틸]카바메이트(13g, 36.17 mmol)를 트라이플루오로아세트산(20.62g, 180.87 mmol, 13.93 mL)을 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 혼합물 물(50 mL)/MeOH(125 mL)에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(1.37g, 36.17 mmol, 1.28 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 CC(Interchim, 120g SiO_2, MTBE 15~55%와 함께 헥산/MTBE, 유량 = 85 ml/분, RV = 5,5 CV.)에 의해 정제하여 5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]피페리딘(3.4g, 13.98 mmol, 38.64% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[2943] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.79 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

[2944] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 243.2; 관측치 244.2; Rt = 1.082분.

[2945] *단계 3: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[2946] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(783.11 mg, 4.11 mmol)를 THF(20 mL) 중 5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]피페리딘(1g, 4.11 mmol) 및 TEA(415.96 mg, 4.11 mmol, 572.95 μL)의 용액에 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.3g, 3.27 mmol, 79.60% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2947] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (m, 2H).

[2948] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 1.600분.

[2949] *단계 4: 2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 합성*

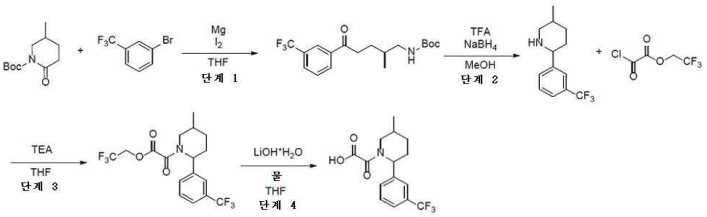
[2950] 98% 수산화리튬 일수화물(137.30 mg, 3.27 mmol, 90.93 μL)을 THF(20 mL) 및 물(2 mL) 중 2,2,2-트라이플루오

로에틸 2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.3g, 3.27 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.9g, 2.79 mmol, 85.36% 수율, Li^+)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2951] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.68 (m, 3H).

[2952] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 1.384분.

[2953] **4X. 2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 합성**

[2954] 

[2955] *단계 1: tert-부틸(2-메틸-5-옥소-5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)펜틸)카바메이트의 합성*

[2956] 1-브로모-3-(트라이플루오로메틸)벤젠(10g, 44.44 mmol, 6.21 mL)을 THF(100 mL)와 mg(1.19g, 48.89 mmol, 682.88 μL)의 혼합물에 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 여기에 아이오딘(112.80 mg, 444.43 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF(100 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(9.48g, 44.44 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이어서 수성 NH_4Cl 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x40ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]펜틸]카바메이트(10g, 27.83 mmol, 62.61% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2957] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.57 (m, 4H).

[2958] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 260.2; Rt = 1.585분.

[2959] *단계 2: 5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘의 합성*

[2960] *tert*-부틸 *N*-[2-메틸-5-옥소-5-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]펜틸]카바메이트(10g, 27.83 mmol)를 TFA(31.73g, 278.26 mmol, 21.44 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 50% 수성 NaOH 용액을 pH 11 내지 12로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40l)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.05g, 27.83 mmol, 983.84 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켜 5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]피페리딘(2g, 8.22 mmol, 29.55% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2961] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 2.24 (t, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.68 (m, 2H).

[2962] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 243.2; 관측치 244.2; Rt = 0.969분.

[2963] *단계 3: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[2964] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(783.11 mg, 4.11 mmol)를 THF(20 mL) 중 5-메틸-2-

[3-(트라이플루오로메틸)페닐]피페리딘(1g, 4.11 mmol) 및 TEA(415.96 mg, 4.11 mmol, 572.95 μL)의 용액에 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.3g, 3.27 mmol, 79.60% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2965] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.68 (m, 4H).

[2966] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 1.502분.

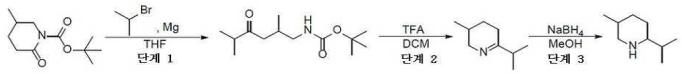
[2967] *단계 4: 2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 합성*

[2968] 98% 수산화리튬 일수화물(137.30 mg, 3.27 mmol, 90.93 μL)을 물(2 mL) 및 THF(20 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.3, 3.27 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.9, 2.79 mmol, 85.36% 수율, Li^+)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2969] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.48 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.56 (m, 4H).

[2970] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 1.165분.

[2971] **4Y. 2-아이소프로필-5-메틸-피페리딘의 합성**

[2972] 

[2973] *단계 1: tert-부틸 N-(2,5-다이메틸-4-옥소-헥실)카바메이트의 합성*

[2974] THF(100 mL) 중 마그네슘(2.56g, 105.22 mmol, 1.47 mL)의 현탁액에 2-브로모프로판(12.94g, 105.22 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 45분 동안 교반하여 회색 용액을 제공하였다. 새롭게 제조된그리냐르 시약을 THF(200 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(20.4g, 95.65 mmol)의 사전 냉각된 현탁액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응물을 MTBE(500 mL)로 희석시키고, 100 mL의 포화 염화암모늄 수성 용액으로 서서히 반응중지시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액(2×200 mL)으로 세척하였다. 합한 수성 분획을 MTBE로 역추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(2,5-다이메틸-4-옥소-헥실)카바메이트(6.79g, 27.91 mmol, 29.18% 수율)를 연황색 액체로서 얻었다.

[2975] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.88 (m, 3H), 1.07 (m, 6H), 1.42 (m, 10H), 1.62 (m, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 4.63 (brs, 1H).

[2976] *단계 2: 6-아이소프로필-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2977] TFA(30 mL) 및 DCM(30 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(2,5-다이메틸-4-옥소-헥실)카바메이트(6.79g, 27.91 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 포화 수성 황산나트륨 용액(50 mL)을 첨가하고, 이어서 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 6-아이소프로필-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.6g, 25.86 mmol, 92.65% 수율)을 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

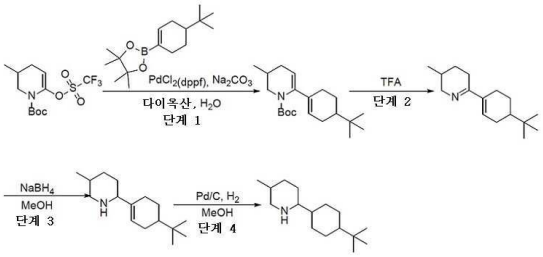
[2978] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.88 (m, 3H), 1.19 (m, 6H), 1.40 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.65 (d, 1H).

[2979] *단계 3: 2-아이소프로필-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2980] 수소화붕소나트륨(1.96g, 51.71 mmol)을 메탄올(72 mL) 중 6-아이소프로필-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.6g, 25.86 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 물(50 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 다이옥산 중 HCl(50 mL)을 첨가하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축시켜 2-아이소프로필-5-메틸-피페리딘(4g, 조질물, HCl염)을 황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[2981] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.93 (m, 9H), 1.08 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 8.90 (brs, 2H).

[2982] **4Z. 2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[2983] 

[2984] *단계 1: tert-부틸 6-(4-tert-부틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[2985] 1,4-다이옥산(90 mL) 및 물(30 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(7.19g, 20.82 mmol), 2-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(5g, 18.92 mmol) 및 탄산나트륨(6.02g, 56.77 mmol)의 교반 용액에 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2(772.71 mg, 946.22 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 14시간 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1.4-다이옥산(2×20 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.10g, 9.30 mmol, 49.12% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[2986] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 333.3; 관측치 278.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.903분.

[2987] **단계 2:** *6-(4-tert-부틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[2988] *tert*-부틸 6-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.1g, 9.30 mmol)를 트라이플루오로아세트산(30g, 263.10 mmol, 20.27 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 이 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 20% 수성 NaOH 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 6-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.1g, 9.00 mmol, 96.80% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[2989] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.2; Rt = 1.045분.

[2990] *단계 3: 2-(4-tert-부틸사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2991] MeOH(30 mL) 중 6-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.1g, 9.00 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(1.02g, 26.99 mmol, 954.42 μL)을 0℃까지 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(80 mL)로 희석시키고, DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피페리딘(2g, 8.50 mmol, 94.42%

수율)을 무색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

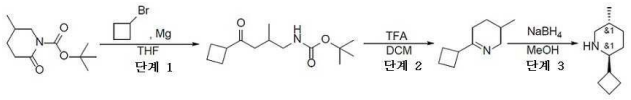
[2992] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 235.2; 관측치 236.2; Rt = 1.222분.

[2993] *단계 4: 2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[2994] 메탄올(50 mL) 중 2-(4-*tert*-부틸사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피페리딘(2g, 8.50 mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐(0.2 g) 위에서 수소 분위기하에 25℃에서 72시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘(1.5g, 6.32 mmol, 74.36% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[2995] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 237.3; 관측치 238.2; Rt = 1.267분.

[2996] **4AA.** *2-사이클로부틸-5-메틸-*__피페리딘의 합성__

[2997] 

[2998] *단계 1: tert-부틸 N-(4-사이클로부틸-2-메틸-4-옥소-부틸)카바메이트의 합성*

[2999] THF(200 mL) 중 마그네슘(3.13g, 128.94 mmol, 1.80 mL)의 현탁액에 사이클로부틸브로마이드(17.41g, 128.94 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 45분 동안 교반하여 회색 용액을 제공하였다. 새롭게 제조된그리냐르 시약을 THF(100 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(25g, 117.22 mmol)의 사전 냉각된 현탁액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응물을 MTBE(500 mL)로 희석시키고, 100 mL의 포화 염화암모늄 수성 용액으로 서서히 반응중지시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액(2×200 mL)으로 세척하였다. 합한 수성 분획을 MTBE로 역추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(4-사이클로부틸-2-메틸-4-옥소-부틸)카바메이트(3.9g, 15.27 mmol, 13.03% 수율)를 무색 액체로서 얻었다.

[3000] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.85 (m, 3H), 1.42 (m, 10H), 1.59 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 4.61 (brs, 1H).

[3001] *단계 2: 6-사이클로부틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3002] TFA(20 mL) 및 DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(4-사이클로부틸-2-메틸-4-옥소-부틸)카바메이트(3.9g, 15.27 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 포화 수성 황산나트륨 용액을 첨가하고(50 mL), 이어서 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 6-사이클로부틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.6g, 조질물)을 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[3003] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.89 (m, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.09 (m, 6H), 2.96 (m, 2H), 3.72 (d, 1H).

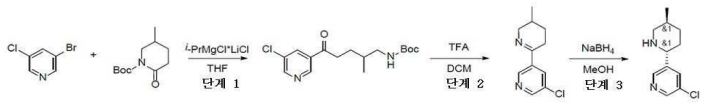
[3004] *단계 3: 2-사이클로부틸-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3005] 수소화붕소나트륨(1.30g, 34.38 mmol, 1.22 mL)을 메탄올(30 mL) 중 6-사이클로부틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.6g, 17.19 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 물(50 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-사이클로부틸-5-메틸-피페리딘(1.56g, 조질물)을 연황색 액체로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[3006] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.81 (m, 3H), 0.92 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.68 (m, 7H), 1.92 (m, 4H),

2.17 (m, 4H), 2.98 (d, 1H).

[3007] **4BB. *rac*-3-클로로-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)피리딘의 합성**

[3008] 

[3009] *단계 1: tert-부틸(5-(5-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-5-옥소펜틸)카바메이트의 합성*

[3010] 3-브로모-5-클로로-피리딘(5g, 25.98 mmol)을 THF(30 mL)에 용해시키고, -78℃까지 Ar하에 냉각시켰다. 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드(1.3 M, 9.70 mL)를 -78℃ 부분의 온도를 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 시약을 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 동일 온도에서 3시간 동안 교반하고 나서, EtOAc(50 mL) 중 *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5.54g, 25.98 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시켰다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc(30 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 용매의 증발 및 CC(OK. Interchim, 330g SiO2, MTBE 10~100%와 함께 석유 에터/MTBE, 유량 = 135 mL/분, Rv = 11-12 CV)에 의한 정제에 의해 *tert*-부틸 *N*-[5-(5-클로로-3-피리딜)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(4.5g, 13.77 mmol, 52.99% 수율)를 생성한다.

[3011] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 4.67 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

[3012] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 226.2; 관측치 227.2; Rt = 1.316분.

[3013] *단계 2: 5'-클로로-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2,3'-바이피리딘의 합성*

[3014] *tert*-부틸 *N*-[5-(5-클로로-3-피리딜)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(4.5g, 13.77 mmol)를 DCM(40 mL)에 용해시키고 나서, TFA(3.14g, 27.54 mmol, 2.12 mL)를 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된(가스 방출이 정지된) 후 이 혼합물을 50% 수성 NaOH로 pH=14로 염기성화시켰다. 층들을 분리시키고, 상층을 추가로 DCM(3*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 3-클로로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(2.5g, 11.98 mmol, 87.00% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3015] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 208.2; 관측치 209.2; Rt = 0.493분.

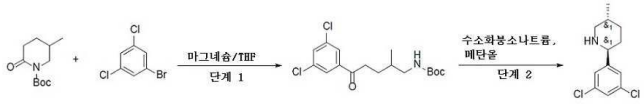
[3016] *단계 3: rac-3-클로로-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)피리딘의 합성*

[3017] 3-클로로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(2.5g, 11.98 mmol)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨(906.44 mg, 23.96 mmol, 847.14 μL)을 얻어진 혼합물에 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(20 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 3-클로로-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(2.2g, 10.44 mmol, 87.16% 수율)을 생성한다.

[3018] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.48 (s, 2H).

[3019] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 210.2; 관측치 211.2; Rt = 0.631분.

[3020] **4CC. 2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3021] 

[3022] *단계 1. tert-부틸 N-[5-(3,5-다이클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[3023] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(241.77 mg, 1.16 mmol) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(0.25g, 1.16 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(439.51 mg, 1.16 mmol)에 이어서 TEA(116.97 mg, 1.16 mmol, 161.11 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.48g을 분취 25-45% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.14g, 343.62 μmol, 29.73% 수율)를 제공하였다.

[3024] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (m, 3H), 1.42 (s, 13H), 1.67 - 1.82 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.82 (m, 2H).

[3025] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.0; 관측치 360.2; Rt = 1.683분.

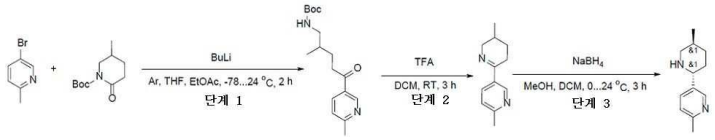
[3026] *단계 2. 2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3027] tert-부틸 N-[5-(3,5-다이클로로페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(12g, 33.31 mmol)을 트라이플루오로아세트산(18.99g, 166.54 mmol, 12.83 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는 데 사용하였다. 이 혼합물에 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 혼합물 물(25 mL)/MeOH(150 mL)에 용해시키고 나서, 플라스크에 수소화붕소나트륨(1.26g, 33.31 mmol, 1.18 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 CC(Interchim, 120g SiO2, MTBE 0~100%와 함께 헥산/MTBE, 유량 = 85 ml/분, RV = 6,9 CV.)에 의해 정제하여 2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(2.9g, 11.88 mmol, 35.66% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[3028] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (d, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.45 (dd, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 2.38 (dd, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (s, 2H).

[3029] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 243.0; 관측치 244.2; Rt = 0.978분.

[3030] **4DD. 2-메틸-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘의 합성**

[3031] 

[3032] *단계 1: tert-부틸 N-[2-메틸-5-(6-메틸-3-피리딜)-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[3033] 5-브로모-2-메틸-피리딘(3g, 17.44 mmol)을 THF(30 mL)에 용해시키고, -78℃까지 Ar하에 냉각시켰다. 부틸 리튬(2.5 M, 7.67 mL)을 온도를 -78℃ 부근으로 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 시약을 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 동일 온도에서 1.5시간 동안 교반하고 나서, THF(10 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3.72g, 17.44 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시켰다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc(50 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 용매의 증발에 의해 조질의 tert-부틸 N-[2-메틸-5-(6-메틸-3-피리딜)-5-옥소-펜틸]카바메이트(7g, 조질물)가 생성되고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3034] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.46 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

[3035] *단계 2: 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘의 합성*

[3036] tert-부틸 N-[2-메틸-5-(6-메틸-3-피리딜)-5-옥소-펜틸]카바메이트(7g, 22.85 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시키

고 나서, TFA(5.21g, 45.69 mmol, 3.52 mL)를 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된(가스 방출이 정지된) 후, 이 혼합물을 50% 수성 NaOH로 pH 14로 염기성화시켰다. 층들을 분리시키고, 상층을 추가로 DCM(3*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(3.5g, 조질물)을 제공하였다.

[3037] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (m, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

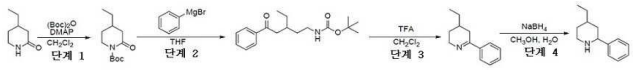
[3038] *단계 3: 2-메틸-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘의 합성*

[3039] 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(2.92g, 15.51 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(1.17g, 31.02 mmol, 1.10 mL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH 2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(40 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(Companion; 120g SiO_2; 메탄올 0 내지 20%와 함께 MtBE/메탄올, 유량 = 85 ml/분, Rv = 10-11 cv.)에 의한 정제에 의해 순수한 2-메틸-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(0.7g, 3.68 mmol, 23.72% 수율)을 생성하였다.

[3040] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (m, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

[3041] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.2; 관측치 191.2; Rt = 0.458분.

[3042] **4EE. *rac*-(2*S*,4*R*)-4-에틸-2-페닐-피페리딘의 합성**

[3043] 

[3044] *단계 1: tert-부틸 4-에틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3045] DCM(1000 mL) 중 4-에틸피페리딘-2-온(5g, 39.31 mmol)의 교반된 용액에 DMAP(48.03 mg, 393.13 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 가열 환류시켰다. 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(17.16g, 78.63 mmol, 18.04 mL)를 48시간에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-에틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(10g, 조질물)를 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[3046] *단계 2: tert-부틸 N-[6-옥소-6-(2-티엔일)헥실]카바메이트의 합성*

[3047] THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-에틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 22.00 mmol)의 교반된 용액에 페닐 마그네슘브로마이드(THF 중 1M, 3.99g, 22.00 mmol, 22 mL)를 적가방식으로 -78℃에서 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 서서히 실온까지 가온되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-(3-에틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(2.5g, 8.19 mmol, 37.21% 수율)를 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[3048] *단계 3: 4-에틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

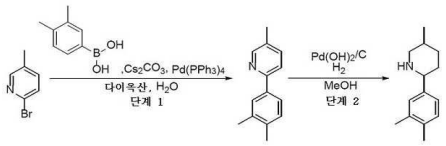
[3049] DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-에틸-5-옥소-5-페닐-펜틸)카바메이트(2.5g, 8.19 mmol)의 교반된 용액에 TFA(1.87g, 16.37 mmol, 1.26 mL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 50% 수성 NaOH 용액으로 pH = 14로 염기성화시켰다. 얻어진 현탁액을 DCM(3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-에틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.4g, 7.48 mmol, 91.32% 수율)을 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[3050] *단계 4: rac-(2S,4R)-4-에틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[3051] 수소화붕소나트륨(282.80 mg, 7.48 mmol, 264.30 μL)을, MeOH 및 H_2O 중 4-에틸-6-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.4g, 7.48 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH = 2로 산성화시키고, MTBE(2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성층을 10% 수성 NaOH 용액으로 pH = 10으로 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *rac*-(2*S*,4*R*)-4-에틸-2-페닐-피페리딘(0.8g, 4.23 mmol, 56.53% 수율)을 얻었다.

[3052] *5. 피리딘으로부터의 합성*

[3053] **5A. 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3054] 

[3055] *단계 1: 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피리딘의 합성*

[3056] 다이옥산(20 mL) 중 2-브로모-5-메틸-피리딘(1g, 5.81 mmol) 및 (3,4-다이메틸페닐)보론산(1.05g, 6.98 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(7.58g, 23.25 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 99.8%(금속 기초)(335.87 mg, 290.66 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공중 증발시켜 유성 잔사를 제공하였다. 잔사를 역상 HPLC(49%, 물-아세토나이트릴, 0.5 - 8.5분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피리딘(0.78g, 3.95 mmol, 68.02% 수율)을 제공하였다.

[3057] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

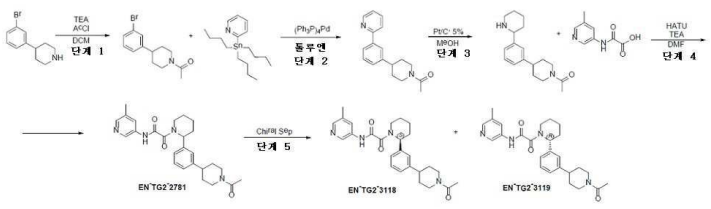
[3058] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 197.2; 관측치 198.2; Rt = 2.588분.

[3059] *단계 2: 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3060] MeOH(20 mL) 중 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피리딘(0.78g, 3.95 mmol)의 용액을 5% $Pd(OH)_2$/C(488.01 mg, 3.95 mmol) 위에서 100 atm H_2 압력하에 50℃에서 18시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 잔사를 MeOH(10 mL)로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피페리딘(0.7g, 3.44 mmol, 87.07% 수율)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[3061] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 203.2; 관측치 204.2; Rt = 0.901분

[3062] **5B. 1-(4-(3-(피페리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성**

[3063] 

[3064] *단계 1: 1-(4-(3-브로모페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[3065] DCM(250 mL) 중 4-(3-브로모페닐)피페리딘(20g, 72.31 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(18.29g, 180.77 mmol, 25.20 mL)의 용액에, 아세틸 클로라이드(6.81g, 86.77 mmol, 5.28 mL)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(70 ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수(3*50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 1-[4-(3-브로모페닐)-1-피페리딜]에탄온(19.3g,

68.40 mmol, 94.59% 수율)을 얻었다.

[3066] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.59 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.59 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.34 (m, 2H).

[3067] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 1.277분.

[3068] *단계 2: 1-(4-(3-(피리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[3069] 톨루엔(150 mL) 중 1-[4-(3-브로모페닐)-1-피페리딜]에탄온(8g, 28.35 mmol), 트라이부틸(2-피리딜)스탄난(11.48g, 31.19 mmol, 10.07 mL) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 99.8%(금속 기초), Pd 9% min(1.64g, 1.42 mmol)의 용액을 Ar 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 구배 크로마토그래피(DCM-ACN)에 의해 정제하여, 1-[4-[3-(2-피리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(7.3g, 26.04 mmol, 91.84% 수율)을 얻었다.

[3070] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.51 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.62 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.65 (d, 1H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.4; 관측치 281.2; Rt = 0.949분.

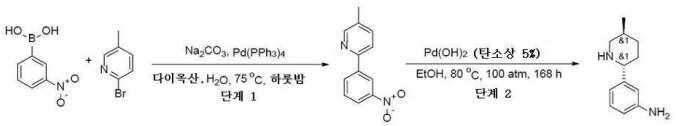
[3071] *단계 3: 1-(4-(3-(피페리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[3072] 1-[4-[3-(2-피리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(7.3g, 26.04 mmol)을 MeOH(350 mL)에 용해시키고, 건식 탄소 상 5% 백금(1.02g, 5.21 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 고압 용기 내에서 100℃에서 50 atm H_2 압력에서 96시간 동안 가열하였다. 촉매를 여과 제거하고, MeOH로 세척하고, 용매를 증발시키고, 잔사를 건조시켜 1-[4-[3-(2-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(6g, 20.95 mmol, 80.46% 수율)을 제공하였다.

[3073] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.47 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.83 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.61 (t, 1H), 2.74 (t, 1H), 2.98 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.15 (bds, 1H), 4.52 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 9.41 (bds, 1H).

[3074] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 286.4; 관측치 287.2; Rt = 0.786분.

[3075] **5C. 3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성**

[3076] 

[3077] *단계 1: 5-메틸-2-(3-나이트로페닐)피리딘의 합성*

[3078] (3-나이트로페닐)보론산(10.19g, 61.04 mmol) 및 2-브로모-5-메틸-피리딘(10g, 58.13 mmol)을 다이옥산(50 mL) 및 H_2O(1 mL)에 용해시키고 나서, 탄산나트륨(24.65g, 232.53 mmol, 9.74 mL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 철저하게 탈기시키고, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 99.8% (금속 기초), Pd 9% min(1.34g, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해 나타낸 바와 같이), 이 반응 혼합물을 여과시키고 진공중 농축시켜 유성 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(OK. 1차 시행: Companion combiflash, 330g SiO_2, 에틸 아세테이트 0~25%와 함께 석유 에터/에틸 아세테이트, 유량 100 mL/분, Rv = 8 CV; 2차 시행: Companion combiflash, 120g SiO_2, 아세토나이트릴 0~5%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴,유량 85 mL/분, Rv = 5 CV)에 의해 정제하여 5-메틸-2-(3-나이트로페닐)피리딘(3.8g, 17.74 mmol, 30.51% 수율)을 제공하였다.

[3079] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (s, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.82 (t, 1H)

[3080] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 214.1; 관측치 215.0; Rt = 1.416분.

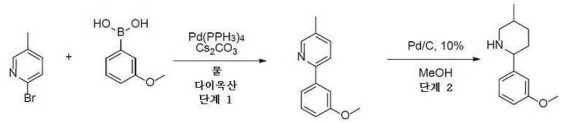
[3081] *단계 2: 3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성*

[3082] 5-메틸-2-(3-나이트로페닐)피리딘(2.1g, 9.80 mmol)을 EtOH(20 mL) 중 탄소 상 5% 수산화팔라듐(1.21g)의 현탁액에 첨가하였다. 이 혼합물을 오토클레이브 속에서 80℃(100 atm)에서 168시간 동안 수소화시켰다. 반응이 완결된 후, 고체를 여과시키고, 유기 용매를 증발시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 HPLC(1-20% 0.5-6.5분; 물-아세토나이트릴+TFA; 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 -물); 목표 질량 190; 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)에 의해 정제하여, 3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(1.2g, 5.29 mmol, 53.99% 수율, HCl)을 제공하였다.

[3083] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 8.87 (m, 1H), 9.08 (m, 1H).

[3084] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.1; 관측치 191.4; Rt = 1.497분.

[3085] **5D. 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘의 합성**

[3086] 

[3087] *단계 1: 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸피리딘의 합성*

[3088] 2-브로모-5-메틸-피리딘(3g, 17.44 mmol) 및 (3-메톡시페닐)보론산(3.18g, 20.93 mmol)을 다이옥산(40 mL) 및 물(4 mL)에 용해시켰다. 여기에 탄산세슘(14.21g, 43.60 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트라이페닐포스판)팔라듐(0)(87.20 μmol)을 첨가하고, 반응 플라스크를 신속하게 배기시키고, 아르곤으로 재충전시켰다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 이것을 냉각시키고, 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(100mL)와 물(100ml) 간에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-피리딘(2g, 10.04 mmol, 57.56% 수율)을 얻었다.

[3089] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3.32 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.49 (s, 1H).

[3090] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 199.2; 관측치 200.2; Rt = 1.024분.

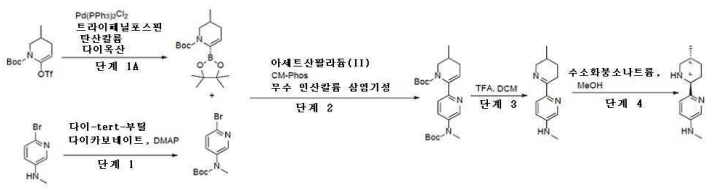
[3091] *단계 2: 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[3092] 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(106.82 mg, 1.00 mmol)을 MeOH(20 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-피리딘(2g, 10.04 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm. 압력 및 80℃에서 72시간 동안 수소화시켰다. 출발 물질의 소비 후(H-NMR 제어) 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 건조 상태로 증발시켜 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-피페리딘(1.3g, 6.33 mmol, 63.09% 수율)을 얻었다.

[3093] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.82 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 2.23 (t, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.19 (t, 1H).

[3094] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 205.3; 관측치 206.2; Rt = 0.833분.

[3095] **5E. N-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민의 합성**

[3096] 

[3097] *단계 1A. tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3098] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 10.14 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.86g, 15.20 mmol) 및 99% 무수 탄산칼륨(2.80g, 20.27 mmol, 1.22 mL)를 다이옥산(60 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드(355.69 mg, 506.76 μmol) 및 트라이페닐 포스핀(265.83 mg, 1.01 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(150ml)에 붓고, EtOAc(2x80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4.3g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 4.3g을 헥산/MTBE 구배(10-100% EtOAc)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.2g, 6.81 mmol, 67.15% 수율)를 제공하였다.

[3099] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.25 (s, 12H), 1.50 (s, 9H), 1.50 - 1.75 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.75 (t, 1H), 3.56 (d, 1H), 5.22 (s, 1H).

[3100] *단계 1. tert-부틸 N-(6-브로모-3-피리딜)-N-메틸-카바메이트의 합성*

[3101] 6-브로모-N-메틸-피리딘-3-아민(8g, 42.77 mmol) 및 DMAP(104.51 mg, 855.45 μmol)를 THF(40 mL)에 용해시키고, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(28.00g, 128.32 mmol, 29.45 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 48시간 동안 80℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 증발시키고, 수성 $NaHCO_3$(진한) 용액(50 ml)에 붓고, EtOAc(2x30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-(6-브로모-3-피리딜)-N-메틸-카바메이트(10g, 34.82 mmol, 81.42% 수율)를 제공하였다.

[3102] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.29 (s, 1H).

[3103] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 289.0; Rt = 1.276분.

[3104] *단계 2. tert-부틸 6-[5-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-2-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3105] tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.37g, 13.52 mmol) 및 tert-부틸 N-(6-브로모-3-피리딜)-N-메틸-카바메이트(2.59g, 9.01 mmol)를 t-BuOH(100 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 t-BuOH(100 mL) 중 아세트산팔라듐(II)(202.35 mg, 901.31 μmol) 및 CM-Phos(727.42 mg, 1.80 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 115℃에서 17시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(150ml)에 붓고, EtOAc(2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*10 ml)로세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 3.6g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 3.6g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 얻어진 조질의 생성물 1.1g을 분취 70-70-80% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분 목표 질량에 의해 정제하여 생성물인 tert-부틸 6-[5-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-2-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.022g, 54.52 μmol, 6.05e-1% 수율) 및 조질의 분획 분획(17 mg, LCMS로 66.23%)을 제공하였다.

[3106] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 403.3; 관측치 404.4; Rt = 3.854분.

[3107] *단계 4. N-메틸-6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-3-아민의 합성*

[3108] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 6-[5-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-2-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.017g, 42.13 μmol)의 용액 및 트라이플루오로아세트산(2g, 17.54 mmol, 1.35 mL)을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 분쇄된 얼음(10g)을 잔사에 첨가하고, 10% 중탄산나트륨의

수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 N-메틸-6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-3-아민(0.011g, 조질물)을 제공하였다.

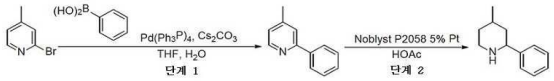
[3109] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 203.3; 관측치 204.1; Rt = 0.853분.

[3110] *단계 5. N-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민의 합성*

[3111] 수소화붕소나트륨(4.09 mg, 108.22 μmol, 3.83 μL)을 MeOH 중 N-메틸-6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-3-아민(0.011g, 54.11 μmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(10 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 N-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민(0.009g, 43.84 μmol, 81.01% 수율)을 제공하였다.

[3112] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 205.3; 관측치 206.2; Rt = 0.527분.

[3113] **5F. 4-메틸-2-페닐-피페리딘의 합성**

[3114] 

[3115] *단계 1: 4-메틸-2-페닐-피리딘의 합성*

[3116] THF(100 mL) 및 물(10 mL) 중 2-브로모-4-메틸-피리딘(5g, 29.07 mmol, 3.23 mL) 및 페닐보론산(4.25g, 34.88 mmol)의 교반 중인 현탁액에 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, $Pd(PPh_3)_4$(1.68g, 1.45 mmol) 및 Cs_2CO_3(23.68g, 72.66 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc(100 mL)와 물(100 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-메틸-2-페닐-피리딘(1.5g, 8.86 mmol, 30.50% 수율)을 얻었다.

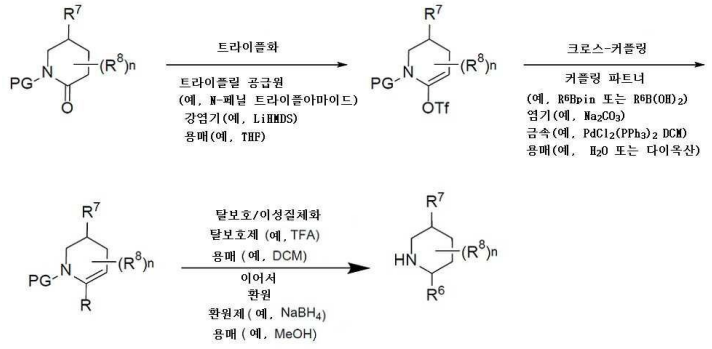
[3117] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 169.1; 관측치 170.2; Rt = 0.675분.

[3118] *단계 2: 4-메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

[3119] AcOH(30 mL) 중 4-메틸-2-페닐-피리딘의 용액을 Noblyst P2058, 5% Pt 위에서 50 atm 압력하에 50℃에서 48시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켜 4-메틸-2-페닐-피페리딘(0.8g, 4.56 mmol)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

[3120] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 175.2; 관측치 176.2; Rt = 0.702분.

[3121] *6. 피페리딘 비닐 트라이플레이트와의 보로네이트 커플링*

[3122] 

[3123] 일부 실시형태에서, 비닐 트라이플레이트는 염기성 엔올레이트 형성에 이어서 트라이플레이트 공급원에 의한 반응중지를 통해서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 트라이플화는 강염기(예컨대, 유기리튬 염기, 예컨대, *n*-BuLi, *t*-BuLi, 리튬 다이아이소프로필아마이드(LDA), 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(LiHMDS), 수소화물 염기, 예컨대, NaH 또는 KH)의 사용을 통해서 발생될 수 있다. 일부 실시형태에서, 트라이플레이트 공급원은 N-페

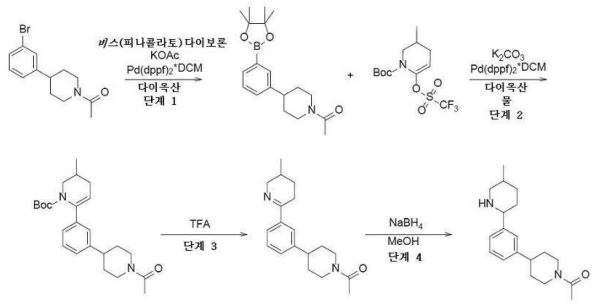
닐트라이플아마이드 또는 Tf_2O이다. 일부 실시형태에서, 트라이플화는 피페리돈을 THF 중 LiHMDS에 노출시키고 나서 N-페닐트라이플아마이드에 의해 반응 중지시키는 것을 통해서 달성될 수 있다.

[3124] 일부 실시형태에서, 치환된 테트라하이드로피리딘은 비닐 트라이플레이트와 적합한 크로스-커플링 파트너의 크로스-커플링을 통해 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적합한 크로스-커플링 파트너는 붕소-함유 크로스-커플링 파트너, 예컨대, $R^6B(OH)_2$, R^6Bpin을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 크로스-커플링은 금속 촉매(예컨대, Pd 촉매)에 의해 용이해질 수 있다. 일부 실시형태에서, Pd 촉매는 $Pd(dppf)_2 \cdot DCM$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ 또는 $Pd(OAc)_2$이다. 일부 실시형태에서, 크로스-커플링 반응은 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, Na_2CO_3, 다이옥산 및 물을 포함하는 조건의 이용을 통해서 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서,크로스-커플링 반응은 $PdCl_2(PPh_3)_2$, Na_2CO_3, 다이옥산 및 물을 포함하는 조건의 이용을 통해서 달성될 수 있다

[3125] 보호기(PG), 예컨대, MoM 또는 Boc의 제거를 위한 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 보호기 -PG(예컨대, -Boc)를 제거하기 위한 조건은, 예를 들어, 산성 조건(예컨대, 물/다이옥산, 양성자성 용매(예컨대, 메탄올) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이옥산) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 클로로폼 등) 중 TFA). 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 다이옥산 중 HCl(4.0M)을 이용한다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 DCM 중 HCl(4.0M)을 이용한다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 DCM 중 TFA를 이용한다.

[3126] 환식 이민의 환원은 수소화물 환원제, 예컨대, $NaBH_4$ 또는 $LiAlH_4$, 실리콘 환원제, 예컨대, Cl_3SiH와 같은 환원제, 또는 촉매, 예컨대, Ir 촉매, Ru 촉매, Pd 촉매(예컨대, Pd/C, $Pd(OAc)_2$)의 존재하에서의 H_2 환원을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환원은 MeOH 중 $NaBH_4$를 포함하는 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환원은 MeOH 및 H_2O H_2O 중 $NaBH_4$를 포함하는 조건을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 탈보호, 고리화 및 환원은 단일 합성 단계에서 일어난다. 일부 실시형태에서, 탈보호/고리화/환원은 $NaBH_4$, TFA, MeOH 및 H_2O를 포함하는 조건을 사용하여 달성될 수 있다.

[3127] **6A. 1-(4-(3-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성**



[3128]

[3129] *단계 1: 1-(4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[3130] 다이옥산(100 mL) 중 1-[4-(3-브로모페닐)-1-피페리딜]에탄온(9.1g, 32.25 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보롤란(9.01g, 35.47 mmol) 및 아세트산칼륨(7.91g, 80.62 mmol, 5.04 mL)의 용액에, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(1.32g, 1.61 mmol)을 Ar 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시켰다. 석출물을 여과시키고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 DCM(100 ml)에 용해시키고, 얻어진 용액을 염수(2*50ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 진공중 증발시켜 조질의 생성물(17g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피($CHCl_3$-CH_3CN)에 의해 정제하여 1-[4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-1-피페리딜]에탄온(10.2g, 30.98 mmol, 96.06% 수율)을 제공하였다.

[3131] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.32 (s, 12H), 1.65 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.59 (t, 1H), 2.73 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.62 (m, 2H).

[3132] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 1.553분.

[3133] *단계 2: tert-부틸 6-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3134] 다이옥산(30 mL) 및 물(120 mL) 중 1-[4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-1-피페리딜]에탄온(6g, 18.22 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(6.29g, 18.22 mmol) 및 탄산나트륨(5.79g, 54.67 mmol, 2.29 mL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(744.11 mg, 911.19 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml와 합하고, DCM(2*100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(10g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피($CHCl_3$-ACN)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.8g, 9.53 mmol, 52.32% 수율)를 얻었다.

[3135] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (m, 11H), 1.61 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.69 (t, 1H), 2.96 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.21 (m, 1H).

[3136] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 298.4; 관측치 299.2; Rt = 1.624분.

[3137] *단계 3: 1-(4-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[3138] *tert*-부틸 6-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.8g, 9.53 mmol)를 트라이플루오로아세트산(22.20g, 194.70 mmol, 15 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안(기체 방출의 종료까지) 교반하고, 용매를 진공중 제거하였다. 얻어진 잔사를 물로 희석시켰다. 용액의 pH를 10% NaOH 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 1-[4-[3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]-1-피페리딜]에탄온(2.8g, 9.38 mmol, 98.40% 수율)을 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3139] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.65 (s, 1H).

[3140] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 298.2; 관측치 299.2; Rt = 0.812분.

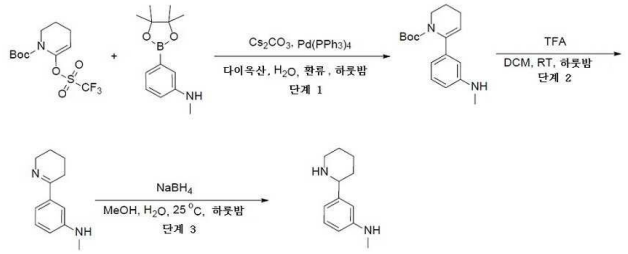
[3141] *단계 4: 1-(4-(3-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[3142] MeOH(50 mL) 중 1-[4-[3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]-1-피페리딜]에탄온(2.8g, 9.38 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(532.46 mg, 14.07 mmol, 497.62 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물(50 ml)과 합하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 1-[4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(2.3g, 조질물)을 제공하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3143] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.82 (d, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.24 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.20 (m, 3H).

[3144] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.2; Rt = 0.975분.

[3145] **6B. N-메틸-3-(2-피페리딜)아닐린의 합성**

[3146] 

[3147] *단계 1: tert-부틸 6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3148] tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 15.09 mmol) 및 N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(4.07g, 15.09 mmol, HCl)을 다이옥산(50 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 철저히 탈기시키고 나서; 탄산세슘(4.92g, 15.09 mmol), H_2O(5 mL) 및 팔라듐(0) 테트라키스(트라이페닐포스핀)(17.44g, 15.09 mmol)을 연속하여 첨가하였다. 이어서, 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 환류하에 교반하였다. 반응의 완결 후(반응 혼합물의 LCMS에 의해 결론 지어짐), 유기 용매를 증발시키고, 조질의 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 H_2O(15 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 tert-부틸 6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.5g, 조질물)를 제공하였다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3149] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), NH는 관찰되지 않는다.

[3150] LCMS(ESI): $[M-t\text{-}Bu]^+$ m/z: 계산치 232.1; 관측치 233.2; Rt = 1.297분.

[3151] *단계 2: N-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린의 합성*

[3152] tert-부틸 6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2g, 4.85 mmol)를 DCM에 용해시키고 나서, TFA(1.11g, 9.71 mmol, 748.03 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 완결 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 N-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.2g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3153] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.21 (m, 1H).

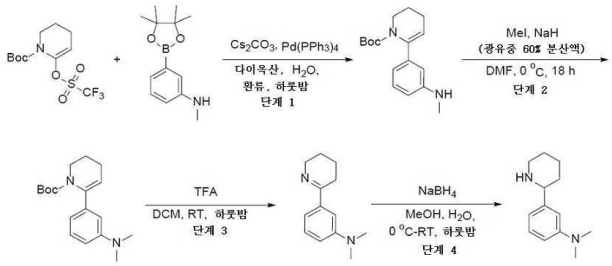
[3154] *단계 3: N-메틸-3-(2-피페리딜)아닐린의 합성*

[3155] N-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.2g, 6.37 mmol) 및 N-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.2g, 6.37 mmol)을 MeOH(20 mL) 및 H_2O(20 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃까지 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(482.28 mg, 12.75 mmol, 450.73 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응 완결 후, 이 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 N-메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(0.9g, 4.73 mmol, 74.21% 수율)을 생성하였다.

[3156] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74 (m, 8H), 2.82 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H).

[3157] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.1; 관측치 191.2; Rt = 0.539분.

[3158] **6C. N,N-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린의 합성**

[3159] 

[3160] *단계 1은 중간체 6B에 대한 것과 같다.*

[3161] *단계 2: tert-부틸 6-[3-(다이메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3162] tert-부틸 6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 5.20 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(119.58 mg, 5.20 mmol)에 이어서 아이오도메탄(738.28 mg, 5.20 mmol, 323.81 μL)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 진한 수성 NH_4Cl(30 mL)에 붓고, EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 유기 용매의 증발에 의해 조질의 tert-부틸 6-[3-(다이메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.64 mmol, 69.93% 수율)가 생성되고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3163] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 302.1; 관측치 303.2; Rt = 1.256분.

[3164] *단계 3: N,N-다이메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린의 합성*

[3165] tert-부틸 6-[3-(다이메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.64 mmol)를 DCM(10 mL)에 용해시키고 나서, TFA(2.07g, 18.19 mmol, 1.40 mL)을 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 N,N-다이메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(0.7g, 3.46 mmol, 95.13% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

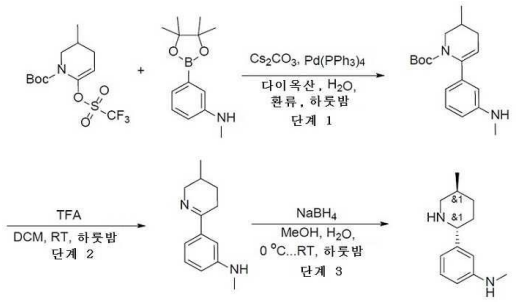
[3166] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.80 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.83 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (m, 3H)

[3167] *단계 4: N,N-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린의 합성*

[3168] N,N-다이메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(0.7g, 3.46 mmol)N,N-다이메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(0.7g, 3.46 mmol)을 MeOH(10 mL) 및 H_2O (2 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(392.74 mg, 10.38 mmol, 367.04 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(20 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 N,N-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(0.5g, 2.45 mmol, 70.72% 수율)을 생성한다.

[3169] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.2.90 (s, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.30 (m, 1H).

[3170] **6D. N-메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성**

[3171] 

[3172] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3173] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5, 14.48 mmol) 및 N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(3.38g, 12.52 mmol, HCl)을 diox(50 mL)에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 철저히 탈기시키고 나서; 탄산세슘(4.72g, 14.48 mmol), H_2O(5 mL) 및 팔라듐(0) 테트라키스(트라이페닐포스핀)(16.73g, 14.48 mmol)을 연속하여 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후(반응 혼합물의 LCMS에 의해 결론 지어짐) 유기 용매를 증발시키고, 조질의 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 H_2O(30 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 tert-부틸 3-메틸-6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.5g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3174] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (d, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.79 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H).

[3175] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 1.406분.

[3176] *단계 2: N-메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린의 합성*

[3177] tert-부틸 3-메틸-6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2, 6.61 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시키고 나서, TFA(500.41 mg, 4.39 mmol, 338.12 μL)를 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 N-메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.5g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3178] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H).

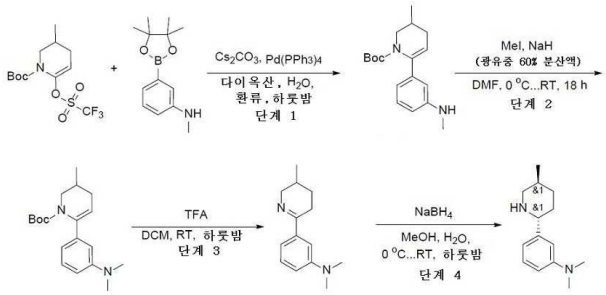
[3179] **단계 3: N-메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성**

[3180] N-메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.34g, 6.61 mmol)N-메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.34g, 6.61 mmol)을 MeOH(25.00 mL) 및 H_2O (5.00 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(500.15 mg, 13.22 mmol, 467.43 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(30.00 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 N-메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(0.92g, 4.50 mmol, 68.12% 수율)을 생성한다.

[3181] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (m, 3H), 1.52 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 7.11 (m, 1H).

[3182] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 204.2; 관측치 205.2; Rt = 0.579분.

[3183] **6E. N,N-다이메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성**

[3184] 

[3185] *단계 1은 중간체 6D에 대한 것과 같다.*

[3186] *단계 2: tert-부틸 6-[3-(다이메틸아미노)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3187] tert-부틸 3-메틸-6-[3-(메틸아미노)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.96 mmol)를 dmf(10 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(114.03 mg, 4.96 mmol) 및 아이오도메탄(704.04 mg, 4.96 mmol, 308.79 μL)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 NH_4Cl(30 mL)상에 붓고, EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기 용매의 증발에 의해 조질의 tert-부틸 6-[3-(다이메틸아미노)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.3g, 4.11 mmol, 82.83% 수율)를 생성하고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3188] LCMS(ESI): $[M-t\text{-}Bu]^+$ m/z: 계산치 260.2; 관측치 260.2; Rt = 1.572분.

[3189] *단계 3: N,N-다이메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린의 합성*

[3190] tert-부틸 6-[3-(다이메틸아미노)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.3g, 4.11 mmol)를 DCM(10 mL)에 용해시키고 나서, TFA(468.43 mg, 4.11 mmol, 316.51 μL)를 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 N,N-다이메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(0.75g, 3.47 mmol, 84.39% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3191] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (d, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.98 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (m, 3H).

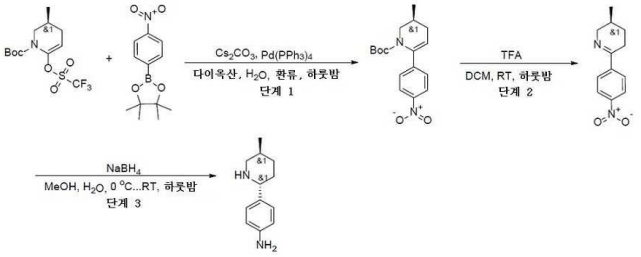
[3192] *단계 4: N,N-다이메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성*

[3193] N,N-다이메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(0.75g, 3.47 mmol)N,N-다이메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(0.75g, 3.47 mmol)을 MeOH(10 mL) 및 H_2O (2 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(131.17 mg, 3.47 mmol, 122.59 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH 2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(20 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 N,N-다이메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(0.55g, 2.52 mmol, 72.66% 수율)을 생성한다.

[3194] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.18 (m, 1H).

[3195] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 218.2; 관측치 219.2; Rt = 0.823분.

[3196] **6F. 4-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성**



[3197]

[3198] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3199] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10.3g, 29.83 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-나이트로페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란(7.43g, 29.83 mmol)을 다이옥산(50 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 철저히 탈기시키고 나서; 탄산세슘 (48.59g, 149.13 mmol, 1.01 mL), H_2O (10 mL) 및 $Pd(PPh_3)_4$(3.45g, 2.98 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 환류하에 교반하였다. 반응의 완결 후(반응 혼합물의 HNMR에 의해 결론지어짐), 유기 용매를 증발시키고, 조질의 혼합물을 EtOAc(250 mL)와 H_2O (200 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 tert-부틸 3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3200] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (m, 11H), 2.03 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 8.14 (m, 2H).

[3201] *단계 2: 3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3202] tert-부틸 3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10g, 25.13 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 TFA(14.33g, 125.64 mmol, 9.68 mL)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 완결 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(7g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3203] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (d, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.20 (m, 2H).

[3204] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 218.1; 관측치 219.2; Rt = 0.789분

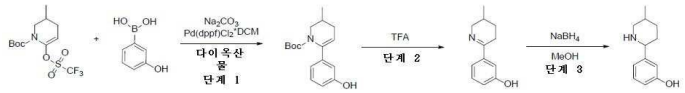
[3205] *단계 3: 4-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린의 합성*

[3206] 3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(7g, 25.66 mmol)3-메틸-6-(4-나이트로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(7g, 25.66 mmol)을 MeOH(20 mL)와 H_2O(5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 나서 수소화붕소나트륨(3.88g, 102.63 mmol, 3.63 mL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 완결 후, 이 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, 물로 희석시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 감압하에 증발시켜 순수한 4-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(5.1g, 조질물)을 제공하였다.

[3207] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.75 (d, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 6.61 (d, 2H), 7.12 (d, 2H).

[3208] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.1; 관측치 191.2; Rt = 0.413분.

[3209] **6G. -(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페놀의 합성**

[3210] 

[3211] *단계 1: tert-부틸 6-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3212] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 20.27 mmol), (3-하이드록시페닐)보론산(3.63g, 26.35 mmol) 및 탄산나트륨(6.45g, 60.81 mmol, 2.55 mL)을 1,4-다이옥산(90 mL)과 물(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2 DCM(661.62 mg, 810.81 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2.7g, 9.33 mmol, 46.03% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[3213] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 (d, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.98 (t, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.78 (bds, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.15 (t, 1H).

[3214] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 1.473분.

[3215] *단계 2: 3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페놀의 합성*

[3216] *tert*-부틸 6-(3-하이드록시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.73 mmol)를 트라이플루오로아세트산(3.75g, 32.89 mmol, 2.53 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 조질의 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(1.1g, 조질물)을 황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3217] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 (d, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 12.45 (bds, 1H).

[3218] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.788분.

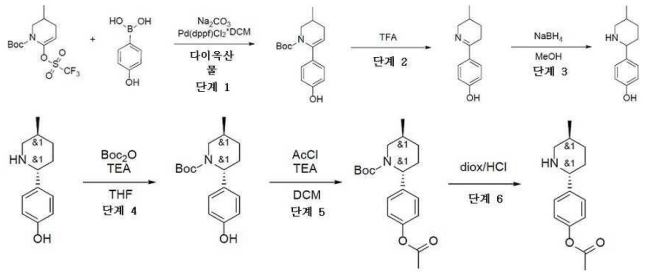
[3219] *단계 3: 3-(5-메틸피페리딘-2-일)페놀의 합성*

[3220] 수소화붕소나트륨(1.76g, 46.50 mmol, 1.64 mL)를 1시간에 걸쳐서 메탄올(30 mL) 중 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(1.1g, 5.81 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가온되게 하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 클로로폼(50 ml)으로 희석시키고, 0.1시간 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 클로로폼(2*10 ml)로 추가로 세척하고, 폐기하였다. 합한 여과액을 진공중 증발시켜 조질의 3-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.47g, 2.46 mmol, 42.28% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3221] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.44 (m, 3H), 6.64 (m, 3H), 7.07 (m, 1H).

[3222] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 0.708분.

[3223] **6H. 4-(5-메틸피페리딘-2-일)페놀 및 *rac*-4-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트의 합성**



[3224]

[3225] *단계 1: tert-부틸 6-(4-하이드록시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3226] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(32g, 92.66 mmol), (4-하이드록시페닐)보론산(15.98g, 115.83 mmol) 및 탄산나트륨(29.46g, 277.99 mmol, 11.65 mL)을 1,4-다이옥산(360 mL)과 물(120 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(3.02g, 3.71 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(4-하이드록시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(12g, 41.47 mmol, 44.75% 수율)를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3227] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.99 (d, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.99 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.36 (d, 1H), 2.96 (t, 1H), 4.06 (d, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.15 (m, 2H).

[3228] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 1.395분

[3229] *단계 2: 4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페놀의 합성*

[3230] *tert*-부틸 6-(4-하이드록시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(12g, 41.47 mmol)를 트라이플루오로아세트산(141.85g, 1.24 mol, 95.85 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 분쇄된 얼음(100g)을 잔사에 첨가하고, 10% 탄산나트륨 수용액으로 pH를 9로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(8.5g, 조질물)을 베이지색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3231] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 10.89 (bds, 1H).

[3232] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.730분.

[3233] *단계 3: 4-(5-메틸피페리딘-2-일)페놀의 합성*

[3234] 수소화붕소나트륨(2g, 52.87 mmol, 1.87 mL)을 메탄올(100 mL) 중 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(8.5g, 44.91 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 메탄올(150 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(117.81g, 449.13 mmol, 112.20 mL, 13.9% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 탁한 용액을 진공중 증발시키고, 잔사를 THF(150 ml)로 희석시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과시키고, THF(2*50 ml)로 세척하고, 진공중 건조시켜, 염화나트륨(대략 3g)으로 오염된 조질의 70% 순도인 4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(10.5g, 조질물, HCl)을 연황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3235] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 9.30 (m, 1H), 9.70 (m, 2H).

[3236] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 0.732분.

[3237] *단계 4: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3238] 4-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(2g, 10.46 mmol) 및 TEA(3.17g, 31.37 mmol, 4.37 mL)를 THF(30 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 15분 동안 교반한 후, 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(2.51g, 11.50 mmol, 2.64 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 이어서 이것을 EtOAc로 희석시키고, $NaHSO_4$(aq), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.86g, 9.82 mmol, 93.87% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3239] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 (d, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.05 (d, 2H).

[3240] *단계 5: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(4-아세톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3241] *tert*-부틸(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.86g, 9.82 mmol) 및 아세틸 클로라이드(847.54 mg, 10.80 mmol, 657.01 μL)TEA(2.98g, 29.45 mmol, 4.10 mL)를 무수 DCM(36 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 아세틸 클로라이드(847.54 mg, 10.80 mmol, 657.01 μL)를 적가방식으로 첨가하였다, 이어서, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하고, 이어서 $NaHSO_4$(aq), $NaHCO_3$(aq) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되는 *tert*-부틸(*2S,5R*)-2-(4-아세톡시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.11g, 9.33 mmol, 95.03% 수율) *tert*-부틸(*2S,5R*)-2-(4-아세톡시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.11g, 9.33 mmol, 95.03% 수율)를 제공하였다.

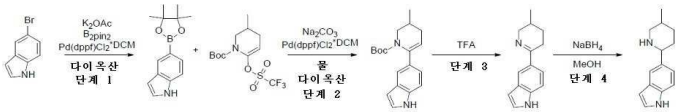
[3242] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.04 (d, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.23 (d, 2H)

[3243] *단계 6: rac-4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트의 합성*

[3244] *tert*-부틸(*2S,5R*)-2-(4-아세톡시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.11g, 9.33 mmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(6.80g, 186.55 mmol, 8.50 mL)에 용해시키고, 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켜 [4-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(2.38g, 8.82 mmol, 94.51% 수율, HCl)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3245] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.27 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 9.26 (m, 1H).

[3246] <u>*6I. 5-(5-메틸피페리딘-2-일)-1H-인돌의*</u> **<u>합성</u>**

[3247] 

[3248] *단계 1: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인돌의 합성*

[3249] 아세트산칼륨(15.02g, 153.03 mmol, 9.57 mL)을 다이옥산(400 mL) 중 5-브로모-*1H*-인돌(15g, 76.51 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(22.34g, 87.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(3.12g, 3.83 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 28시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, MTBE(700 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MTBE-헥산 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-*1H*-인돌(7.2g, 29.62 mmol, 38.71% 수율)을 제공하였다.

[3250] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 6.55 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.17 (m, 2H).

[3251] GCMS: 계산치 243.2; 관측치 243.2; Rt = 11.341분.

[3252] *단계 2: tert-부틸 6-(1H-인돌-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3253] 다이옥산(75 mL) 및 물(25 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.73g, 13.70 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-*1H*-인돌(4.16g, 17.12 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로메탄;다이클로로팔라듐;철(559.27 mg, 684.84 μmol) 및 탄산나트륨(4.36g, 41.09 mmol, 1.72 mL)의 혼합물을 80℃에서 아르곤 분위기하에 28시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(100 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MTBE-헥산 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(*1H*-인돌-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.2g, 3.84 mmol, 28.04% 수율)를 제공하였다.

[3254] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.87 (s, 9H), 0.97 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 10.97 (m, 1H).

[3255] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 212.2; 관측치 213.2; Rt = 1.591분.

[3256] *단계 3: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1H-인돌의 합성*

[3257] TFA(7.01g, 61.46 mmol, 4.73 mL) 중 *tert*-부틸 6-(*1H*-인돌-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.2g, 3.84 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(10g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-인돌(0.8g, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3258] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (m, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 11.05 (m, 1H).

[3259] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 212.2; 관측치 213.2; Rt = 0.940분

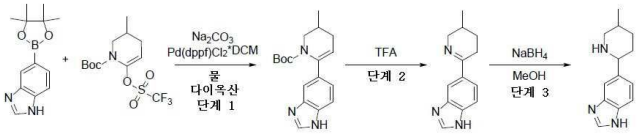
[3260] *단계 4: 5-(5-메틸피페리딘-2-일)-1H-인돌의 합성*

[3261] 수소화붕소나트륨(285.12 mg, 7.54 mmol, 266.47 μL)을 MeOH(20 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-인돌(0.8g, 3.77 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(10 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-인돌(0.8g, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3262] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.79 (d, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 7.23 (m, 4H), 10.90 (m, 1H).

[3263] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 214.2; 관측치 215.2; Rt = 0.950분.

[3264] **6J. 5-(5-메틸피페리딘-2-일)-*1H*-벤조[*d*]이미다졸의 합성**

[3265] 

[3266] *단계 1: tert-부틸 6-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3267] 다이옥산(75 mL) 및 물(25 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.58 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-*1H*-벤즈이미다졸(4.06g, 14.48 mmol, HCl), $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(472.95 mg, 579.15 μmol) 및 탄산나트륨(4.91g, 46.33 mmol, 1.94 mL)의 혼합물을 80℃에서 아르곤 분위기하에 48시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(100 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MeCN-$CHCl_3$ 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.79 mmol, 41.32% 수율)를 제공하였다.

[3268] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.44 (d, 1H), 3.06 (t, 1H), 4.11 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 8.01 (m, 1H).

[3269] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 1.015분.

[3270] *단계 2: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 합성*

[3271] TFA(8.73g, 76.58 mmol, 5.90 mL) 중 *tert*-부틸 6-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.50g, 4.79 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(10 g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-벤즈이미다졸(1g, 조질물)을 갈색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3272] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 12.56 (m, 1H).

[3273] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 0.693분.

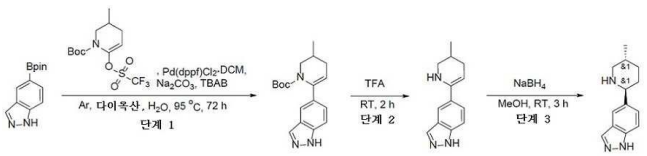
[3274] *단계 3: 5-(5-메틸피페리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸의 합성*

[3275] 수소화붕소나트륨(266.08 mg, 7.03 mmol, 248.67 μL)을 MeOH(20 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-벤즈이미다졸(1.00g, 4.69 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(10 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-벤즈이미다졸(0.82g, 조질물)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3276] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (m, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 8.13 (m, 1H), 12.36 (m, 1H).

[3277] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 215.2; 관측치 216.2; Rt = 0.627분.

[3278] **6K. 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸의 합성**

[3279] 

[3280] *단계 1: tert-부틸 6-(1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3281] 다이옥산(60 mL) 및 물(12 mL) 중 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(3g, 12.29

mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.24g, 12.29 mmol), 탄산나트륨(5.21g, 49.16 mmol, 2.06 mL) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(198.10 mg, 614.51 μmol)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(501.83 mg, 614.51 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 95℃에서 72시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml와 합하고, EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(7g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(SiO_2, $CHCl_3$-MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.79 mmol, 38.94% 수율)를 얻었다.

[3282] ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 0.96 (s, 9H), 0.97 (d, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), NH는 관찰되지 않는다.

[3283] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 1.321분.

[3284] **단계 2: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성**

[3285] tert-부틸 6-(1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.79 mmol)를 트라이플루오로아세트산(14.80g, 129.80 mmol, 10 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 (기체 방출의 종료까지) 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 용액의 pH를 10% $NaHCO_3$ 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(0.8g, 3.75 mmol, 78.37% 수율)을 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3286] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.00 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.95 (m,1H), 2.67 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (s, 2H), 10.73 (m, 1H).

[3287] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 0.727분.

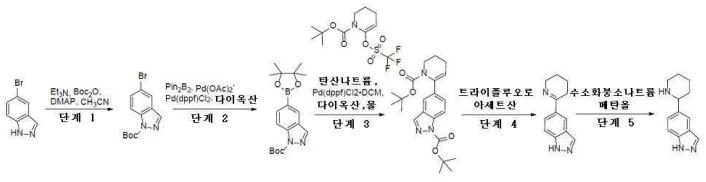
[3288] *단계 3: 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸의 합성*

[3289] MeOH(20 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(0.8g, 3.75 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(283.82 mg, 7.50 mmol, 265.25 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하, 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물(30 ml)과 합하고, EtOAc(3*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(0.73g, 3.39 mmol, 90.40% 수율)을 제공하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3290] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 0.80 (d, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.89 (m, 1H).

[3291] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 215.1; 관측치 216.2; Rt = 0.645분.

[3292] **6L. 5-(2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성**

[3293] 

[3294] *단계 1: tert-부틸 5-브로모인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[3295] 아세토나이트릴 (300 mL) 중 5-브로모-1H-인다졸(20.5g, 104.04 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(10.53g, 104.04 mmol, 14.50 mL), 다이-tert-부틸 다이카보네이트(34.06g, 156.07 mmol, 35.82 mL) 및 DMAP(1.27g, 10.40 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성을 암등색 검으로서 얻었다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 0 - 100% MTBE)에 의해 정제하여 생성물인 tert-부틸 5-브로모인다졸-1-카복실레이트(30.0g, 100.96 mmol, 97.04% 수율)를 연등색 액체로서 얻었다.

[3296] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.69 (s, 9H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (m, 2H).

[3297] *단계 2: tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[3298] 다이옥산(700 mL) 중 tert-부틸 5-브로모인다졸-1-카복실레이트(30g, 100.96 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이-1,3,2-다이옥사보롤란(28.20g, 111.06 mmol) 및 아세트산칼륨(19.82g, 201.92 mmol, 12.62 mL)의 현탁액에 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(4.12g, 5.05 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사(50g)를 구배 크로마토그래피(헥산-EA)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(29g, 84.25 mmol, 83.45% 수율)를 제공하였다.

[3299] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.35 (m, 12H), 1.71 (s, 9H), 7.92 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.21 (s, 1H).

[3300] *단계 3: tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[3301] 다이옥산(24 mL) 및 물(8 mL) 중 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.00g, 5.55 mmol), tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(2.12g, 5.55 mmol) 및 탄산나트륨(1.77g, 16.66 mmol, 697.99 μL)의 교반된 용액에 Pd(dppf)Cl2 • DCM(226.77 mg, 277.69 μmol)을 질소하에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소하에 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 실리카 패드를 통해서 여과시켰다. 실리카 패드를 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 암갈색 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물을 실리카겔상의 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 0 - 100% MTBE)에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트(550 mg, 1.38 mmol, 24.79% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[3302] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.87 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

[3303] LCMS(ESI): $[M-Boc+H]^+$ m/z: 계산치 300.0; 관측치 300; Rt = 1.369분.

[3304] *단계 4: 5-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[3305] 트라이플루오로아세트산(3.03g, 26.53 mmol, 2.04 mL) 중 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트(0.53g, 1.33 mmol)을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 밝은 오렌지색 검 형태의 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물에 물(10 mL)을 첨가하고, 수성 상을 10% NaOH 용액으로 pH = 10까지 염기성화시켰다. 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(3 ×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 5-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(300 mg, 조질물)을 회백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물은 다음 단계 반응을 위하여 사용하였다.

[3306] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.69 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.10 (s, 2H), 10.71 (brs, 1H).

[3307] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 199.1; 관측치 200.2; Rt = 0.644분.

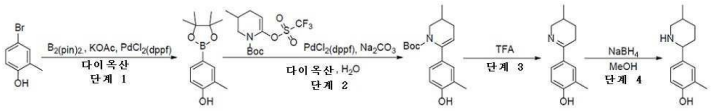
[3308] *단계 5: 5-(2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성*

[3309] 메탄올(8 mL) 중 5-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(300 mg, 1.51 mmol)의 교반 용액에 수소화붕소나트륨(85.44 mg, 2.26 mmol, 79.85 μL) 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하고, 물(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 5-(2-피페리딜)-1H-인다졸(200 mg, 조질물)을 회백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물은 다음 단계 반응을 위하여 사용하였다.

[3310] ^{1}H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

[3311] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 201.2; 관측치 202.2; Rt = 0.668분.

[3312] **6M. 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀의 합성**

[3313] 

[3314] *단계 1: 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀의 합성*

[3315] 1,4-다이옥산(400 mL) 중 4-브로모-2-메틸-페놀(18.8g, 100.52 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(30.63g, 120.62 mmol) 및 KOAc(29.59g, 301.55 mmol, 18.85 mL)의 교반 용액에 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.5g, 1.84 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 용리액: $CHCl_3$:아세토나이트릴)에 의해 정제하여 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(11.4g, 48.70 mmol, 48.45% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[3316] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 234.2; 관측치 235.4; Rt = 1.386분

[3317] *단계 2: tert-부틸 6-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3318] 1,4-다이옥산(15 mL) 및 물(5 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.54g, 10.25 mmol), 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(3g, 12.82 mmol) 및 탄산나트륨(3.26g, 30.76 mmol, 1.29 mL)의 교반된 용액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(418.29 mg, 512.60 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(10 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 물로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2; 용리액: 헥산 중 MTBE)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2g, 조질물)를 제공하였다.

[3319] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 303.2; 관측치 304.2; Rt = 1.498분.

[3320] *단계 3: 2-메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀의 합성*

[3321] *tert*-부틸 6-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2g, 조질물)를 트라이플루오로아세트산(29.60g, 259.60 mmol, 20 mL)에 용해시키고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 암갈색 오일을 제공하였다. 얻어진 조질의 생성물을 MTBE로 처리하고, 물로 세척하고, 진공중 농축시켜 2-메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(2.4g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

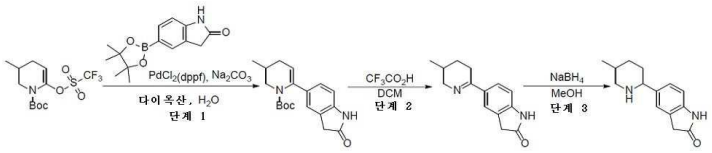
[3322] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 203.2; 관측치 204.2; Rt = 0.680분.

[3323] *단계 4: 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀의 합성*

[3324] 수소화붕소나트륨(446.66 mg, 11.81 mmol)을 0℃에서 메탄올(20 mL) 중 2-메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(2.4g, 11.81 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물로 희석시키고, DCM(2×25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC (용리액: 40 - 70% CH_3CN + 폼산/H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, CH_3CN; 칼럼: SunFire 100 x 19 mm, 5 μM)에 의해 정제하여 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.21g, 1.02 mmol, 8.66% 수율)을 얻었다.

[3325] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.4; Rt = 1.881분.

[3326] 6N. *5-(5-메틸-2-피페리딜)인돌린-2-온의 합성*

[3327] 

[3328] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3329] 1,4-다이옥산(90 mL) 및 물(30 mL) 중*tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(10g, 28.96 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온(8.25g, 31.85 mmol) 및 탄산나트륨(6.14g, 57.91 mmol)의 교반 중인 현탁액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$(1.18g, 1.45 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75℃에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 물(100 mL) 및 MTBE(150 mL)로 희석시켰다. 두 층을 분리시켰다. 수성층을 MTBE(100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE(3 x 50 mL)로 세척하고, 진공하 건조시켜 *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-옥소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(7.84g, 조질물)를 갈색 고체로서 얻었다.

[3330] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 329.2; Rt = 1.336분.

[3331] *단계 2: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온의 합성*

[3332] DCM(40 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-옥소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(7.84g, 23.86 mmol)의 교반된 용액에 CF_3CO_2H(20 mL)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 K_2CO_3 용액에 조심하여 붓고, DCM(2 x 75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온(5.54g, 조질물)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

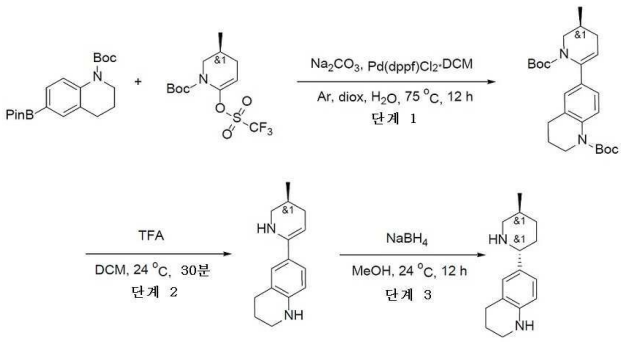
[3333] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 0.727분.

[3334] *단계 3: 5-(5-메틸-2-피페리딜)인돌린-2-온의 합성*

[3335] 수소화붕소나트륨(2.75g, 72.80 mmol)을 0℃에서 MeOH(120 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온(5.54g, 24.27 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(100 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 DCM(50 mL)에 용해시키고, 수성 $NaHSO_4$ 용액으로 세척하였다. 수성층을 DCM(3 x 50 mL)으로 세척하고, 이어서 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 한번 재차 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)인돌린-2-온(2.5g, 10.86 mmol, 44.73% 수율)을 얻었다.

[3336] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.1; 관측치 231.2; Rt = 0.664분.

[3337] **60. 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린*의 합성***

[3338] 

[3339] *단계 1: tert-부틸 6-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실레이트의 합성*

[3340] tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실레이트(2.24g, 6.23 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.79g, 5.20 mmol), 탄산나트륨(1.65g, 15.59 mmol, 653.00 μL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(169.74 mg, 207.83 μmol)을 1,4-다이옥산(15 mL)과 물(5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 불활성 분위기하에 75℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실레이트(0.9 g, 2.10 mmol, 40.42% 수율)를 제공하였다.

[3341] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 428.2; 관측치 429.2; Rt = 1.835분.

[3342] *단계 2: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 합성*

[3343] tert-부틸 6-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실레이트(0.9g, 2.10 mmol)를 TFA(2.96g, 25.96 mmol, 2 mL)와 DCM(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 24℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 이 반응 혼합물을 진공중 증발시켰다. 잔사를 DCM(5 mL)에 용해시키고, 물(3*5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.38g, 1.66 mmol, 79.25% 수율)을 제공하였다.

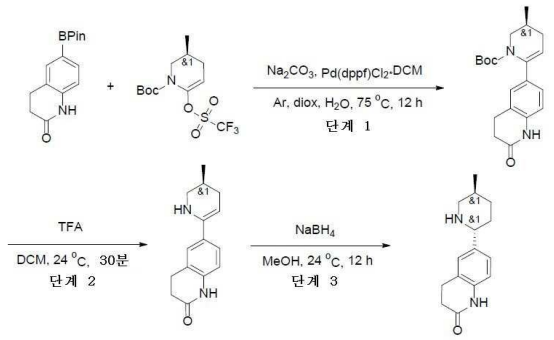
[3344] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 0.878분.

[3345] *단계 3: 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린의 합성*

[3346] 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.38g, 1.66 mmol)을 메탄올(2 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(75.56 mg, 2.00 mmol, 70.61 μL)을 교반하면서 한번에 첨가하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔사를 DCM(5 mL)에 용해시키고, 물(2*5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.2g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3347] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.2; 관측치 231.2; Rt = 0.73분.

[3348] **6P. 6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온의 합성**



[3349]

[3350] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3351] 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(2.5g, 9.15 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.63g, 7.63 mmol), 탄산나트륨(2.43g, 22.88 mmol, 958.62 μL) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM(249.18 mg, 305.10 μmol)을1,4-다이옥산(15 mL) 및 물(5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 불활성 분위기하에 75℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1g, 2.92 mmol, 38.29% 수율)를 제공하였다.

[3352] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 343.2; Rt = 1.405분.

[3353] *단계 2: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온의 합성*

[3354] tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1g, 2.92 mmol)를 TFA(4.12g, 36.10 mmol, 2.78 mL)와 DCM(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 24℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 이 반응 혼합물을 진공중 증발시켰다. 잔사를 DCM(25 mL)에 용해시키고, 물(3*5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(0.67g, 조질물)을 제공하였다.

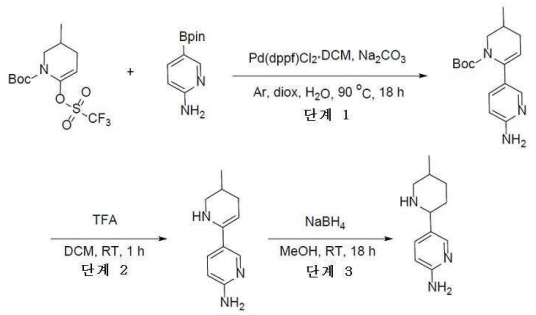
[3355] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 242.2; 관측치 243.2; Rt = 0.751분.

[3356] *단계 3: 6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온의 합성*

[3357] 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(0.7g, 2.89 mmol)을 메탄올(8 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(131.14 mg, 3.47 mmol, 122.56 μL)을 교반하면서 한번에 첨가하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔사를 HCl/다이옥산 용액에 용해시키고, 증발시켜 6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(0.9g, 조질물, HCl)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3358] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.2; 관측치 231.2; Rt = 0.730분.

[3359] **6Q. 5-(5-메틸피페리딘-2-일)피리딘-2-아민**



[3360]

[3361] *단계 1: tert-부틸 6-(6-아미노-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3362] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.58 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(2.55g, 11.58 mmol) 및 탄산나트륨(2.46g, 23.17 mmol, 970.50 μL)을 다이옥산(48 mL) 및 물(16 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(945.91 mg, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(100 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*150 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 이동상으로서 헥산-MTBE-MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(6-아미노-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.98g, 6.83 mmol, 58.95% 수율)를 얻었다.

[3363] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.81 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.97 (t, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.02 (s, 1H).

[3364] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 289.2; 관측치 290.2; Rt = 0.957분.

[3365] *단계 2: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민의 합성*

[3366] tert-부틸 6-(6-아미노-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.98g, 6.84 mmol)를 DCM(10 mL)에 용해시키고, CF_3COOH(10 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 K_2CO_3(20 g)의 수성 용액에 조심하여 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민(1.28g, 6.75 mmol, 98.69% 수율)을 얻었다.

[3367] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.44 (s, 1H).

[3368] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.669분.

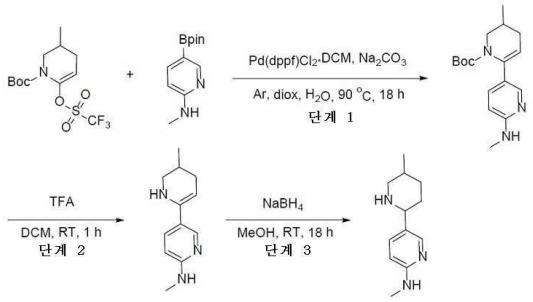
[3369] *단계 3: 5-(5-메틸피페리딘-2-일)피리딘-2-아민의 합성*

[3370] 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민(1.28g, 6.76 mmol)을 MeOH(25 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(767.62 mg, 20.29 mmol, 717.40 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(20 mL)을 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켜 $C_{11}H_{17}N_3$(1.23g, 6.43 mmol, 95.08% 수율)를 얻었다.

[3371] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (d, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 2.36 (t, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

[3372] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 0.299분.

[3373] **6R. N-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민의 합성**



[3374]

[3375] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3376] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.95g, 5.64 mmol), N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(1.68g, 6.21 mmol, HCl) 및 탄산나트륨(1.79g, 16.93 mmol, 709.44 μL)을 다이옥산(24 mL) 및 물(8 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고,여기에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(460.97 mg, 564.48 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다.

[3377] 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 이동상으로서 헥산-MTBE)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.28g, 4.22 mmol, 74.68% 수율)를 얻었다.

[3378] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.82 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.93 (d, 3H), 2.97 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).

[3379] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 303.2; 관측치 304.2; Rt = 0.988분.

[3380] *단계 2: N-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민의 합성*

[3381] tert-부틸 3-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.28g, 4.22 mmol)를 DCM(6.5 mL)에 용해시키고, CF_3COOH(6.5 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 K_2CO_3(12g)의 수성 용액에 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켜 N-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민(0.883g, 조질물)을 얻었다.

[3382] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.97 (d, 3H), 3.21 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

[3383] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 203.2; 관측치 204.2; Rt = 0.785분.

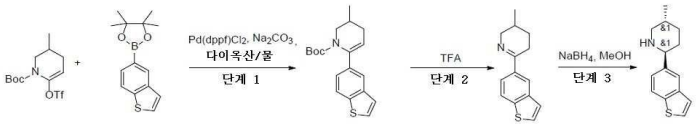
[3384] *단계 3: N-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민의 합성*

[3385] N-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민(0.883g, 4.34 mmol)을 MeOH(15 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(493.00 mg, 13.03 mmol, 460.75 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사에 물(10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 DCM(2*40 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 N-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(0.957g, 조질물)을 얻었다.

[3386] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (d, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.00 (s, 1H).

[3387] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.2; Rt = 0.448분.

[3388] **6S. (2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3389] 

[3390] *단계 1: tert-부틸 6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3391] 다이옥산(60 mL) 및 물(20 mL) 중 2-(벤조티오펜-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(5.3g, 20.37 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.74g, 22.41 mmol), 및 탄산나트륨(6.48g, 61.12 mmol, 2.56 mL의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(831.83 mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml에 장입하고, EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(7.5g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(헥산-MTBE)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.1g, 12.44 mmol, 61.09% 수율)를 얻었다.

[3392] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.885 (s, 9H), 0.929 (m, 3H), 1.838 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.88 (m, 1H).

[3393] LCMS(ESI): $[M-Boc+1]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 231.0; Rt = 1.774분.

[3394] *단계 2: 6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3395] tert-부틸 6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.1g, 12.44 mmol)를 트라이플루오로아세트산(29.60g, 259.60 mmol, 20 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 (기체 방출의 종료까지) 교반하였다. 용액의 pH를 10% NaOH 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.5g, 10.90 mmol, 87.59% 수율)을 얻었다.

[3396] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.03 (d, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 4.03 (d, 1H), 7.36 (d, 1H)m 7.45 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

[3397] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.0; Rt = 0.923분.

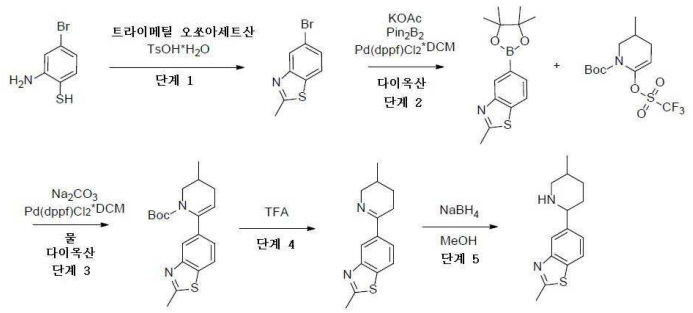
[3398] *단계 3: (2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3399] MeOH(50 mL) 중 6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.5g, 10.90 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(824.81 mg, 21.80 mmol, 770.85 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물(30 ml)과 합하고, DCM(3*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 rac (2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘(2.1g, 9.08 mmol, 83.27% 수율)을 제공하였다.

[3400] ^{1}H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.82 (d, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.36 (dd, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.68 - 1.72 (m, 2H), 2.25 (dd, 1H), 2.97 (d, 1H), 3.25 (brs, 1H), 3.54 (d, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 2H).

[3401] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 231.1; 관측치 232.0; Rt = 0.790분.

[3402] **6T. 2-메틸-5-(5-메틸피페리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸의 합성**



[3403]

[3404] **단계 1: 5-브로모-2-메틸벤조[*d*]티아졸의 합성**

[3405] 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(19g, 93.10 mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산; 수화물(106.25 mg, 558.58 μmol, 85.69 μL)을 트라이메틸 오쏘아세테이트(38.03g, 316.53 mmol, 3.49 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 직접 농축시켜, 목적하는 생성물인 5-브로모-2-메틸-1,3-벤조티아졸(20g, 87.68 mmol, 94.18% 수율)을 제공하였다.

[3406] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.79 (s, 3H), 7.55 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.11 (s, 1H).

[3407] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 1.267분.

[3408] *단계 2: 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[3409] 아세트산칼륨(18.93g, 192.89 mmol, 12.06 mL)을 DMSO(200 mL) 중 5-브로모-2-메틸-1,3-벤조티아졸(22g, 96.45 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(28.16g, 110.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 $PddppfCl_2$*DCM(3.94g, 4.82 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 28시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EA(400 mL)로 희석시키고, 물(2x200 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 0 내지 100 퍼센트 헥산-EA 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(22g, 79.95 mmol, 82.90% 수율)을 제공하였다.

[3410] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 2.81 (s, 3H), 7.78 (m, 2H), 8.36 (s, 1H).

[3411] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 1.531분.

[3412] *단계 3: tert-부틸 3-메틸-6-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3413] 다이옥산(300 mL)및 물(100 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(16.73g, 48.45 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(16g, 58.15 mmol), DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(1.98g, 2.42 mmol) 및 탄산나트륨(15.41g, 145.36 mmol, 6.09 mL)의 혼합물을 80℃에서 아르곤 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(500 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MTBE-헥산 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(12g, 34.84 mmol, 71.89% 수율)를 제공하였다.

[3414] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (s, 12H), 1.85 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.01 (t, 1H), 4.10 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.86 (s, 1H).

[3415] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.654분.

[3416] *단계 4: 2-메틸-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[3417] TFA(66.25g, 581.04 mmol, 44.76 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(12.51g, 36.31 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(50g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(8.8g, 36.01 mmol, 99.17% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3418] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

[3419] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 244.2; 관측치 245.2; Rt = 0.871분.

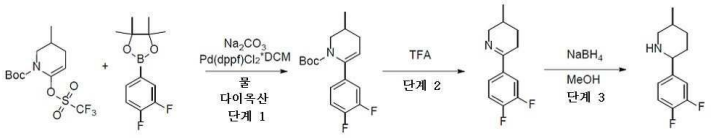
[3420] *단계 5: 2-메틸-5-(5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[3421] 수소화붕소나트륨(2.04g, 54.02 mmol, 1.91 mL)을 MeOH(200 mL) 중 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(8.8g, 36.01 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(150 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(8g, 32.47 mmol, 90.17% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3422] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H).

[3423] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 246.2; 관측치 247.2; Rt = 0.696분.

[3424] **6U. 2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성**

[3425] 

[3426] *단계 1: tert-부틸 6-(3,4-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3427] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.48 mmol), (3,4-다이플루오로페닐)보론산(2.29g, 14.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.60g, 43.44 mmol, 1.82 mL)을 다이옥산(45 mL)과 물(15 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)_2Cl_2$*DCM(723.93 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜, *tert*-부틸 6-(3,4-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 12.93 mmol, 89.31% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3428] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[3429] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.683분.

[3430] *단계 2: 6-(3,4-다이플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3431] 트라이플루오로아세트산(29.49g, 258.61 mmol, 19.92 mL) 중 *tert*-부틸 6-(3,4-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 12.93 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다.

얻어진 혼합물을 DCM(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3,4-다이플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2g, 9.56 mmol, 73.92% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3432] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[3433] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.671분.

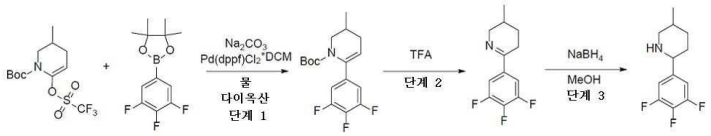
[3434] *단계 3: 2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[3435] 수소화붕소나트륨(723.26 mg, 19.12 mmol, 675.94 μL)을 MeOH(50 mL) 중 6-(3,4-다이플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2g, 9.56 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 CC에 적용하여 2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.528g, 2.50 mmol, 26.15% 수율)을 제공하였다.

[3436] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 9.61 (m, 1H).

[3437] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 211.2; 관측치 212.2; Rt = 0.969분.

[3438] **6V. 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘의 합성**

[3439] 

[3440] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3441] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.48 mmol), (3,4,5-트라이플루오로페닐)보론산(2.55g, 14.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.60g, 43.44 mmol, 1.82 mL)을 다이옥산(45 mL)과 물(15 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)_2Cl_2$*DCM(723.94 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜, *tert*-부틸 3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 13.75 mmol, 94.95% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3442] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 1.586분.

[3443] *단계 2: 3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3444] 트라이플루오로아세트산(31.35g, 274.94 mmol, 21.18 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 13.75 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.5g, 11.00 mmol, 80.03% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3445] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[3446] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 0.887분.

[3447] *단계 3: 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘의 합성*

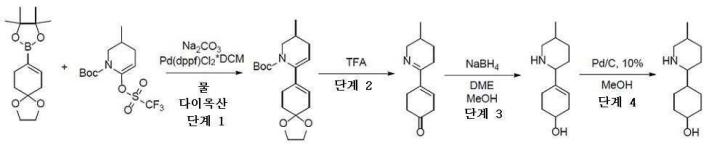
[3448] 수소화붕소나트륨(832.49 mg, 22.00 mmol, 778.03 μL)을 MeOH(50 mL) 중

3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.5g, 11.00 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 CC에 적용하여 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘(0.45g, 1.96 mmol, 17.84% 수율)을 제공하였다.

[3449] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 7.02 (m, 2H).

[3450] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 0.773분.

[3451] **6W. 4-(5-메틸피페리딘-2-일)사이클로헥산올의 합성**

[3452] 

[3453] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3454] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7.22g, 18.82 mmol), 2-(1,4-다이옥사스피로[*4.5*]*데크*-7-엔-8-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(5.01g, 18.82 mmol) 및 탄산나트륨(5.98g, 56.45 mmol)를 다이옥산(120 mL)과 물(40 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$(688.40 mg, 940.83 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트(200 ml)로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(1,4-다이옥사스피로[*4.5*]*데크*-7-엔-8-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2.00g, 5.96 mmol, 31.69% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다.

[3455] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.96 (d, 4H), 5.21 (m, 1H), 5.68 (m, 1H).

[3456] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 235.2; 관측치 236.2; Rt = 1.392분.

[3457] *단계 2: 4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)사이클로헥스-3-엔온의 합성*

[3458] 트라이플루오로아세트산(40.79g, 357.74 mmol, 27.56 mL)을 *tert*-부틸 6-(1,4-다이옥사스피로[*4.5*]*데크*-7-엔-8-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.2g, 3.58 mmol)에 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 조질의 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로헥스-3-엔-1-온(3g, 조질물)을 오렌지색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3459] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.56 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 7.27 (m, 1H).

[3460] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.648분.

[3461] *단계 3: 4-(5-메틸피페리딘-2-일)사이클로헥스-3-엔올의 합성*

[3462] 수소화붕소나트륨(2.5g, 66.09 mmol, 2.34 mL)을 0.2시간에 걸쳐서 DME(100 mL) 중 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로헥스-3-엔-1-온(3g, 15.68 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 MeOH(50 mL)을 0℃에서 서서히 첨가하여 반응을 중지시켰다(발포!). 얻어진 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물

(50 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 탁한 용액을 다이클로로메탄(2*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥스-3-엔-1-올(0.65g, 3.33 mmol, 21.22% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3463] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.96 (m, 8H), 2.36 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 5.57 (m, 1H).

[3464] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 195.2; 관측치 196.2; Rt = 0.598분.

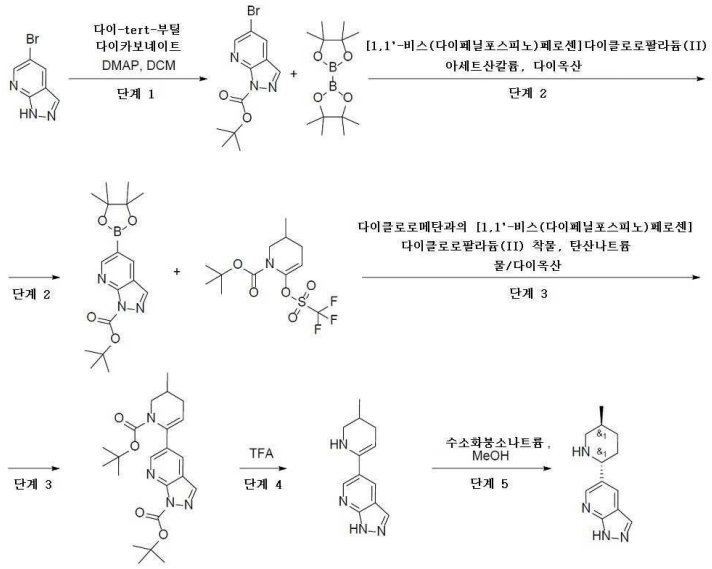
[3465] *단계 4: 4-(5-메틸피페리딘-2-일)사이클로헥산올의 합성*

[3466] MeOH(40 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥스-3-엔-1-올(0.65g, 3.33 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(0.5g, 3.33 mmol)의 혼합물을 수소 분위기하에 45℃에서 12시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 증발시켜 4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올(0.4g, 2.03 mmol, 60.91% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3467] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.54 (m, 5H), 1.86 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.02 (m, 1H).

[3468] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 197.2; 관측치 198.2; Rt = 0.719분.

[3469] **6X. 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성**



[3470]

[3471] *단계 1: tert-부틸 5-브로모피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3472] 다이-tert-부틸 다이카보네이트(8.99g, 41.21 mmol, 9.46 mL)를 DCM(80 mL) 중 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(8g, 40.40 mmol) 및 DMAP(49.36 mg, 404.00 μmol)의 교반된 현탁액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 물(100mL)에 붓고, DCM(2x50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물인 tert-부틸 5-브로모피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트(9.3g, 31.19 mmol, 77.21% 수율)를 제공하였다.

[3473] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.73 (s, 9H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

[3474] LCMS(ESI): $[M-Boc+H]^+$ m/z: 계산치 298.1; 관측치 200.0; Rt = 1.243분.

[3475] *단계 2: tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복*

실레이트(P1) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(P2)의 합성

[3476] tert-부틸 5-브로모피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트(9.3g, 31.19 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(7.92g, 31.19 mmol)을 다이옥산(100 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) (1.14g, 1.56 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(150ml)에 붓고, EtOAc(2x80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 13g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 13 g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트(2.5g, 7.24 mmol, 23.22% 수율) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(2g, 8.16 mmol, 26.16% 수율)을 제공하였다.

[3477] **P1-1:** ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): 1.36 (s, 12H), 1.73 (s, 9H), 8.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

[3478] LCMS(ESI): $[M-Boc+H]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 246.2; Rt = 0.940분.

[3479] **P1-2:** ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): 1.32 (s, 12H), 8.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), NH는 관찰되지 않는다.

[3480] LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 245.1; 관측치 246.2; Rt = 0.555분.

[3481] *단계 3: tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3482] tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.59 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.00g, 11.59 mmol)를 물(8 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(8 mL) 중 탄산나트륨(2.46g, 23.17 mmol, 970.88 μL) 및 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(473.14 mg, 579.37 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(120ml)에 붓고, EtOAc(2x60 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 3.6g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 3.6g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)피라졸로[3,4-b]피리딘-1-카복실레이트(2.4g, 5.79 mmol, 49.97% 수율)를 제공하였다.

[3483] ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz): 1.04 (s, 9H), 1.91 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.78 (s, 1H) (단지 1개의 Boc-기가 구조에 존재함)

[3484] LCMS(ESI): $[M-Boc+H]^+$ m/z: 계산치 414.5; 관측치 315.2; Rt = 1.367분.

[3485] *단계 4: 5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성*

[3486] TFA(26.11g, 229.02 mmol, 17.64 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.4g, 7.63 mmol)의 용액에 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 10% 중탄산나트륨의 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(1.3g, 6.07 mmol, 79.48% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3487] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.03 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.35 (m, 1H).

[3488] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 214.27; 관측치 215.2; Rt = 0.722분.

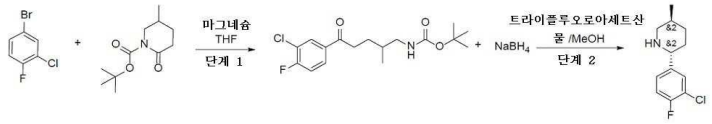
[3489] *단계 5: 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘의 합성*

[3490] 광유붕소나트륨(344.31 mg, 9.10 mmol, 321.78 μL)을 MeOH(25 mL) 중 5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(1.3g, 6.07 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(1.2g, 5.55 mmol, 91.45% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3491] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.08 (d, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.48 (t, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.78 (m, 1H).

[3492] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 216.2; 관측치 217.2; Rt = 0.728분.

[3493] **6Y. 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3494] 

[3495] *단계 1: tert-부틸 N-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[3496] 건조 2구 플라스크에 마그네슘(1.16g, 47.75 mmol, 666.93 μL), 건식 THF(75 mL) 및 4-브로모-2-클로로-1-플루오로-벤젠(10g, 47.75 mmol, 5.78 mL)을 Ar하에 교반하면서 첨가하였다. 이 혼합물을 그의 자체 환류를 유지할 때까지 온화하게 가열하였다. 환류가 진정되었을 때, 외부 가열을 적용하여 추가로 1시간 동안 환류를 유지시켰다. tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(7.83g, 36.73 mmol)를 온도계를 구비한 건조 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 건식 THF(75 mL)를 Ar하에 교반하면서 첨가하고, 이 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. 그리냐르 시약을 t-Boc-락탐에 1시간에 걸쳐서 첨가하고, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 포화 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성층을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 N-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(13g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3497] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.95 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.71 - 1.80 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 4.02 (t, 1H), 4.68 (brs, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H).

[3498] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 366.2; Rt = 1.622분.

[3499] *단계 2: 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

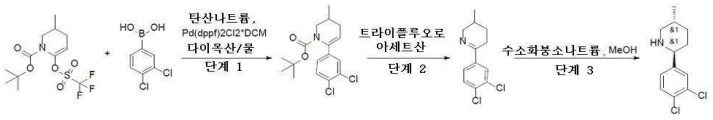
[3500] tert-부틸 N-[5-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(13g, 37.81 mmol)를 트라이플루오로아세트산(17.25g, 151.24 mmol, 11.65 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 진행되는 것을 점검하는데 사용하였다. 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% w/v NaOH 용액을 첨가하였다. 생성물을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 증발시켰다. 생성물을 물(25 mL)/MeOH(150 mL) 혼합물에 용해시키고, 플라스크에 수소화붕소나트륨(1.43g, 37.81 mmol, 1.34 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar하에 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 정치시켰다. 이어서 NaOH 용액을 pH가 13 내지 14가 될 때까지 첨가하고, 생성물을 DCM(4 x 100 mL)으로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 CC(Companion combiflash; 120g SiO_2; 아세토나이트릴 0 내지 17%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴, 유량=85 ml/분, Rv=7-11 cv.)에 의해 정제하여 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(2.2g, 9.66 mmol, 25.55% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[3501] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.86 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.61 - 1.84 (m, 4H), 2.37 (t, 1H),

3.10 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H)

[3502] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.1; 관측치 228.2; Rt = 0.895분.

[3503] **6Z. 2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3504] 

[3505] *단계 1: tert-부틸 6-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3506] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.48 mmol), (3,4-다이클로로페닐)보론산(2.76g, 14.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.60g, 43.44 mmol, 1.82 mL)을 다이옥산(45 mL)과 물(15 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)2Cl2*DCM(723.93 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸 6-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 13.15 mmol, 90.81% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3507] *단계 2: 6-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3508] 트라이플루오로아세트산(29.98g, 262.96 mmol, 20.26 mL) 중 tert-부틸 6-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 13.15 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3g, 12.39 mmol, 94.23% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3509] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 241.1; 관측치 242.2; Rt = 0.793분.

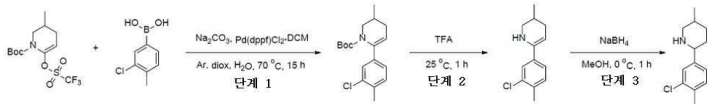
[3510] *단계 3: 2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3511] 수소화붕소나트륨(937.44 mg, 24.78 mmol, 876.11 μL)을 MeOH(50 mL) 중 6-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3g, 12.39 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(2-10분 50-70% ACN+HCL/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml ACN+HCL 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 적용하여 2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(1.43g, 5.86 mmol, 47.27% 수율)을 제공하였다.

[3512] ^{1}H NMR(DMSO, 400 MHz): 0.88 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.62 (m, 1H).

[3513] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 243.1; 관측치 244.2; Rt = 2.063분.

[3514] **6AA. 2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3515] 

[3516] *단계 1: tert-부틸 6-(3-클로로-4-메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3517] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.48 mmol), (3-클로로-4-메틸-페닐)보론산(2.47g, 14.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.60g, 43.44 mmol, 1.82 mL)을 다이옥산(45 mL)과 물(15 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시

채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)_2Cl_2$*DCM(723.93 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸 6-(3-클로로-4-메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 12.43 mmol, 85.84% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3518] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 265.1; 관측치 266.2; Rt = 1.827분.

[3519] *단계 2: 6-(3-클로로-4-메틸-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3520] 트라이플루오로아세트산(28.34g, 248.57 mmol, 19.15 mL) 중 tert-부틸 6-(3-클로로-4-메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 12.43 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3-클로로-4-메틸-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2g, 9.02 mmol, 72.58% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

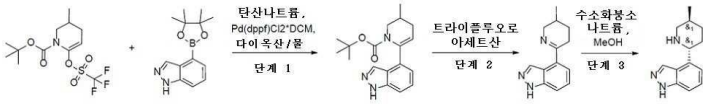
[3521] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 221.1; 관측치 222.0; Rt = 0.999분.

[3522] *단계 3: 2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3523] 수소화붕소나트륨(682.51 mg, 18.04 mmol, 637.86 μL)을 MeOH(50 mL) 중 6-(3-클로로-4-메틸-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2g, 9.02 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼, 이동상으로서 헥산-MeOH 50-50, 유량 12 mL/분)에 적용하여, 2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-피페리딘(513.6 mg, 2.30 mmol, 25.45% 수율)을 제공하였다.

[3524] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 223.1; 관측치 224.4; Rt = 2.606분.

[3525] **6BB. 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸의 합성**

[3526] 

[3527] *단계 1: tert-부틸 6-(1H-인다졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3528] 탄산나트륨(7.82g, 73.74 mmol, 3.09 mL)을 다이옥산(90 mL) 및 물(30 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.34g, 27.04 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸(6g, 24.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl2*DCM(1.00g, 1.23 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 14시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 조질의 생성물(25g)을 제공하였으며, 이것을 구배 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1H-인다졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.2g, 13.40 mmol, 54.52% 수율)를 제공하였다.

[3529] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 1.337분.

[3530] *단계 2: 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[3531] tert-부틸 6-(1H-인다졸-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2g, 6.38 mmol)에 트라이플루오로아세트산(7.28g, 63.82 mmol, 4.92 mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TFA를 증발시켰다. 잔사를 클로로폼으로 희석시키고, 건조 상태로 증발시켜 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(0.9g, 4.22 mmol, 66.12% 수율)을 1시간 제공하였다.

[3532] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.53 (d, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.55 (s, 1H).

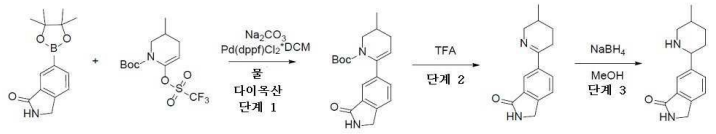
[3533] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 0.608분.

[3534] *단계 3: 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸의 합성*

[3535] MeOH(10 mL) 중 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(0.9g, 4.22 mmol)의 사전-냉각된(0 ℃)의 용액에 수소화붕소나트륨(191.56 mg, 5.06 mmol, 179.03 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시키고, 잔사를 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 다이옥산*HCl(5 ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 조질의 고체 생성물을 제공하였으며, 이것을 THF(2*10 ml)로 세척하고, 진공중 건조시켜 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(1.7g, 조질물, HCl)을 제공하였다.

[3536] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 215.2; 관측치 216.0; Rt = 0.773분.

[3537] **6CC. 6-(5-메틸피페리딘-2-일)아이소인돌린-1-온의 합성**

[3538] 

[3539] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3540] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(10.00g, 28.96 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소인돌린-1-온(7.50g, 28.96 mmol) 및 탄산나트륨(9.21g, 86.87 mmol, 3.64 mL)을 다이옥산(90 mL)과 물(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(1.18g, 1.45 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(9g, 27.41 mmol, 94.64% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3541] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.51 (s, 1H).

[3542] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 1.375분.

[3543] *단계 2: 6-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)아이소인돌린-1-온의 합성*

[3544] TFA(31.25g, 274.05 mmol, 21.11 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(9g, 27.41 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소인돌린-1-온(6g, 26.28 mmol, 95.90% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3545] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).

[3546] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 0.514분.

[3547] **단계 3: 6-(5-메틸피페리딘-2-일)아이소인돌린-1-온의 합성**

[3548] 수소화붕소나트륨(1.99g, 52.56 mmol, 1.86 mL)을 MeOH(60 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소인돌린-1-온(6g, 26.28 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 이 용액을 실온까지 가온시켰다. 10시간 후, 이것을 진공중 증발시켰다. 잔사에 물(20 ml)을 첨가하고, 여과시켰다. 회색 고체로서의 얻어진 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소인돌린-1-온(1g,

4.34 mmol, 16.52% 수율)은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3549] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d,3H), 1.12 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.49 (m, 1H).

[3550] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 230.2; 관측치 231.2; Rt = 0.761분.

[3551] **6DD. *rac*-(*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘의 합성**

[3552] 

[3553] *단계 1: 2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란의 합성*

[3554] 다이옥산(300 mL) 중 1-브로모-3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)벤젠(19.9g, 76.70 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(29.22g, 115.05 mmol) 및 KOAc(22.58g, 230.10 mmol, 14.38 mL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 그 다음에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1g, 1.22 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산으로 처리하고, SiO_2의 박층을 통해서 여과시키고, 건조 상태로 증발시켰다. 조질의 생성물을 SiO_2(헥산:$CHCl_3$)상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(8.1g, 26.43 mmol, 34.45% 수율)을 제공하였다.

[3555] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.12 (s, 12H), 7.92 (m, 3H).

[3556] GCMS: 계산치 306.2; 관측치 306.2; Rt = 7.597분.

[3557] *단계 2: tert-부틸 6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3558] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(6.76g, 19.57 mmol), 2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(7.5g, 24.47 mmol) 및 탄산나트륨(6.22g, 58.72 mmol, 2.46 mL)을 1,4-다이옥산(22.5 mL) 및 물(7.5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(798.65 mg, 978.74 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물로 처리하고, 필요한 생성물을 DCM으로 추출하고, 이어서 증발시켰다. *tert*-부틸 6-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 조질물)를 얻었다.

[3559] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

[3560] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 1.752분.

[3561] *단계 3: 6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3562] *tert*-부틸 6-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 18.63 mmol)(이전의 단계로부터의 조질의 생성물)를 트라이플루오로아세트산, 99%(22.20g, 194.70 mmol, 15 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 건조 상태로 증발시켜 6-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(10g, 조질물)을 제공하였다.

[3563] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 8.25 (m, 3H).

[3564] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 0.958분.

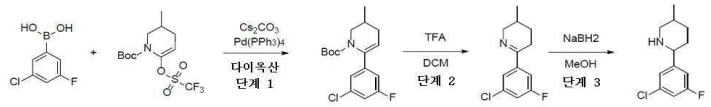
[3565] *단계 4: rac-(2R,5S)-2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘*

[3566] 6-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(10g, 36.27 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 이어서 수소화붕소나트륨(2.5g, 66.08 mmol, 2.34 mL)을 첨가하였다. 격렬한 교반(pH>7) 1시간 후 용매를 증발시키고, 조질의 생성물을 물로 처리하고, 이어서 DCM(2*75 ml)으로 추출하고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH, 구배)에 의해 정제하였다. (*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(1g, 3.60 mmol, 9.93% 수율)을 얻었다.

[3567] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 2.28 (t, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (s, 1H).

[3568] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 277.2; 관측치 278.2; Rt = 0.929분.

[3569] **6EE.** *2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의* **합성**

[3570] 

[3571] *단계 1: tert-부틸 6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3572] (3-클로로-5-플루오로-페닐)보론산(3g, 17.21 mmol) 및 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5.94g, 17.21 mmol)를 다이옥산(30 mL)에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 철저히 탈기시키고 나서; 탄산세슘(22.42g, 68.82 mmol) 및 팔라듐(0) 테트라키스(트라이페닐포스핀)(198.82 mg, 172.05 μmol)를 연속하여 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고; 반응이 완결된 후, 유기 용매를 감압하에 증발시키고, 조질의 혼합물을 EtOAc와 H_2O 간에 분배시켰다. 수층을 추가로 EtOAc로 2회 추출하고; 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 6-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3573] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.05 (s, 1H).

[3574] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 1.815분.

[3575] *단계 2: 6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3576] *tert*-부틸 6-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 17.19 mmol)를 DCM(50 mL)에 용해시키고 나서, TFA(9.80g, 85.94 mmol, 6.62 mL)를 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 6-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.5g, 15.51 mmol, 90.22% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3577] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

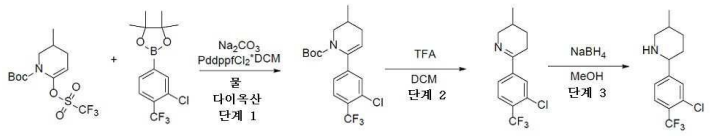
[3578] *단계 3: 2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[3579] 6-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.5g, 15.51 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(1.17g, 31.02 mmol, 1.10 mL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH = 2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH = 10으로 염기성화시키고, DCM(40 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 (*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘을 생성시킨다.

[3580] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

[3581] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 0.752분.

[3582] **6FF. 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘의 합성**

[3583] 

[3584] *단계 1: tert-부틸 6-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3585] 2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(9g, 29.36 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(8.11g, 23.49 mmol), 탄산나트륨(9.34g, 88.09 mmol, 3.69 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(23.98g, 29.36 mmol)을 1,4-다이옥산(100 mL)과 물(50 mL)의 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피(헥산-MTBE 용리 혼합물로서)에 적용하여, *tert*-부틸 6-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 높은 순도를 지니지 않았지만 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3586] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.76 (d, 1H).

[3587] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 1.826분.

[3588] *단계 2: 6-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3589] DCM(5 mL) 중 조질의 *tert*-부틸 6-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2g, 5.32 mmol)의 교반된 용액에 TFA(7.40g, 64.90 mmol, 5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 NaOH 용액으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 6-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.4g, 조질물)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

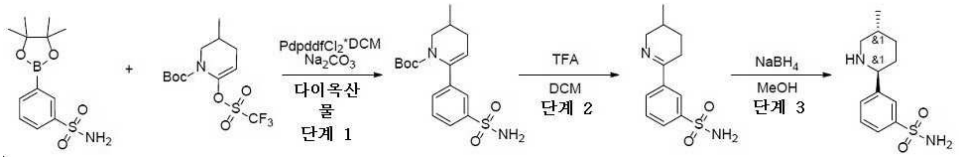
[3590] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 0.953분.

[3591] *단계 3: 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[3592] MeOH(15 mL) 중 6-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.4g, 4.72 mmol)의 교반된 용액에, 수소화붕소나트륨(232.27 mg, 6.14 mmol, 217.07 μL)을 3부분으로 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(15 mL)에 용해시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 회전 증발기상에서 농축시켜 2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(1.8g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3593] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 277.2; 관측치 278.2; Rt = 0.748분.

[3594] **6GG.** *rac-3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤젠설폰아마이드*의 합성

[3595] 

[3596] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(3-설파모일페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3597] 탄산나트륨(1.87g, 17.66 mmol, 739.77 μL)을 다이옥산(20 mL) 및 물(7.5 mL) 중 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠설폰아마이드(2g, 7.06 mmol) 및 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2.56g, 7.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $PdCl_2$dppf*DCM(230.73 mg, 282.53 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 얻어진 용액을 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 감압하 증발시켜, affording *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-설파모일페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.58g, 조질물)를 제공하였다.

[3598] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.87 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.68 (m, 2H).

[3599] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 252.4; 관측치 253.2; Rt = 1.354분.

[3600] *단계 2: 3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤젠설폰아마이드의 합성*

[3601] 트라이플루오로아세트산(22.20g, 194.70 mmol, 15 mL)을 DCM(30 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-설파모일페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.58g, 12.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(40 ml)로 희석시켰다. 불용성 타르를 탈지면의 패드를 통해서 여과 제거하였다. 여과액을 20% 수성 K_2CO_3 용액으로 pH≈10-11로 염기성화시켰다. 석출된 백색 고체를 여과시키고, 건조시켜, 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤젠설폰아마이드(968 mg, 3.84 mmol, 29.52% 수율)를 제공하였다.

[3602] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

[3603] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.4; 관측치 253.2; Rt = 0.593분.

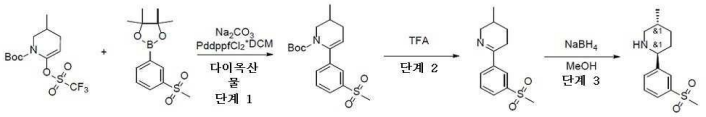
[3604] *단계 3: rac-3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤젠설폰아마이드의 합성*

[3605] 수소화붕소나트륨(217.69 mg, 5.75 mmol, 203.44 μL)을 MeOH(20 mL) 중 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤젠설폰아마이드(968 mg, 3.84 mmol)의 용액에 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(20 ml)과 에틸 아세테이트(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, 3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]벤젠설폰아마이드(980 mg, 조질물)를 제공하였다.

[3606] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.54 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.85 (s, 1H).

[3607] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.4; 관측치 255.2; Rt = 0.766분.

[3608] **6HH. *rac*-(2R,5S)-5-메틸-2-(3-(메틸설포닐)페닐)피페리딘의 합성**

[3609] 

[3610] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(3-(메틸설포닐)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3611] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(18g, 52.12 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)-1,3,2-다이옥사보롤란(15g, 53.16 mmol) 및 탄산나트륨(17g, 160.39 mmol, 6.72 mL)을 1,4-다이옥산(270 mL) 및 물(90 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(2.13g, 2.61 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*50 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 클로로폼/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-메틸설포닐페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(8.5g, 24.18 mmol, 46.40% 수율)를 황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3612] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.89 (d, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.44 (d, 1H), 3.02 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 (s, 1H).

[3613] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 251.4; 관측치 252.2; Rt = 1.360분.

[3614] *단계 2: 3-메틸-6-(3-(메틸설포닐)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3615] 트라이플루오로아세트산(29.20g, 256.08 mmol, 19.73 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(3-메틸설포닐페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 8.54 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(50 mL)로 희석시키고, pH = 10이 될 때까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2x50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-메틸-6-(3-메틸설포닐페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2g, 7.96 mmol, 93.22% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다.

[3616] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

[3617] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 251.4; 관측치 252.2; Rt = 0.584분.

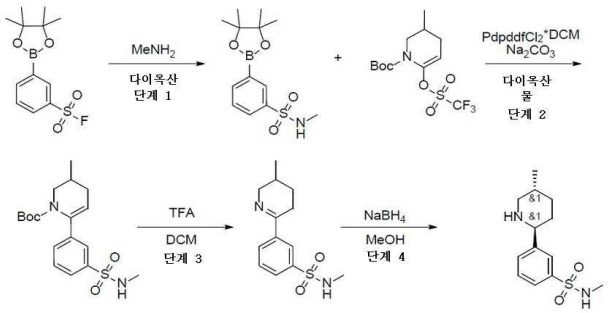
[3618] *단계 3: rac-(2R,5S)-5-메틸-2-(3-(메틸설포닐)페닐)피페리딘의 합성*

[3619] MeOH(50 mL) 중 3-메틸-6-(3-메틸설포닐페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2g, 7.96 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(0.9g, 23.79 mmol, 841.12 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 25℃까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)피페리딘(1.8g, 7.10 mmol, 89.28% 수율)을 연황색 고체로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3620] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.87 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.17 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

[3621] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 253.4; 관측치 254.2; Rt = 0.626분.

[3622] **6II. rac-*N*-메틸-3-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)벤젠설폰아마이드의 합성**

[3623] 

[3624] *단계 1: N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠설폰아마이드의 합성*

[3625] 메틸아민, 40% w/w 수용액(2.71g, 34.95 mmol, 3.02 mL, 40% 순도)을 다이옥산(10 mL) 중 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠설포닐 플루오라이드(2g, 6.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(15 ml)로 희석시켰다. 얻어진 백색 석출물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, *N*-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠설폰아마이드(1.75g, 5.89 mmol, 84.25% 수율)를 제공하였다.

[3626] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.32 (s, 12H), 2.62 (d, 3H), 4.48 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

[3627] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 297.4; 관측치 298.2; Rt = 1.323분.

[3628] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(3-(N-메틸설파모일)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3629] 탄산나트륨(1.56g, 14.72 mmol, 616.74 μL)을 다이옥산(17 mL) 및 물(6.5 mL) 중 *N*-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠설폰아마이드(1.75g, 5.89 mmol) 및 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2.14g, 6.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $PdCl_2$dppf*DCM(192.36 mg, 235.55 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 얻어진 용액을 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 감압하에 증발시켜, *tert*-부틸 3-메틸-6-[3-(메틸설파모일)페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.98g, 조질물)를 제공하였다.

[3630] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.36 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.38 (d, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (m, 2H).

[3631] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 266.4; 관측치 267.2; Rt = 1.302분.

[3632] *단계 3: N-메틸-3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤젠설폰아마이드의 합성*

[3633] 트라이플루오로아세트산(22.20g, 194.70 mmol, 15 mL)을 DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-[3-(메틸설파모일)페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.97g, 10.83 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(40 ml)로 희석시켰다. 불용성 타르를 탈지면의 패드를 통해서 여과 제거하였다. 여과액을 20% 수성 K_2CO_3 용액으로 pH ≈ 10-11로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(2x25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, *N*-메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤젠설폰아마이드(1.34g, 5.03 mmol, 46.44% 수율)를 제공하였다.

[3634] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.38 (d, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).

[3635] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 266.4; 관측치 267.2; Rt = 0.693분.

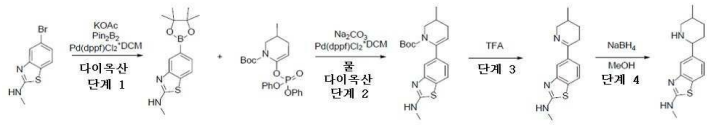
[3636] *단계 4: rac-N-메틸-3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤젠설폰아마이드의 합성*

[3637] 수소화붕소나트륨(285.49 mg, 7.55 mmol, 266.82 μL)을 MeOH(20 mL) 중 *N*-메틸-3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤젠설폰아마이드(1.34g, 5.03 mmol)의 용액에 15분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(20 ml)과 에틸 아세테이트(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, *N*-메틸-3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]벤젠설폰아마이드(1.07g, 3.99 mmol, 79.25% 수율)를 제공하였다.

[3638] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.38 (d, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.55 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

[3639] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 268.4; 관측치 269.2; Rt = 0.848분.

[3640] **6JJ. *N*-메틸-5-(5-메틸피페리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸-2-아민의 합성**

[3641] 

[3642] *단계 1: N-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 합성*

[3643] 아세트산칼륨(8.88g, 90.49 mmol, 5.66 mL)을 다이옥산(150 mL) 중 5-브로모-*N*-메틸-1,3-벤조티아졸-2-아민(11g, 45.24 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(13.21g, 52.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.85g, 2.26 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 28시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, 다이옥산(700 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MTBE-클로로폼 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(3.5g, 12.06 mmol, 26.66% 수율)을 제공하였다.

[3644] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.29 (s, 12H), 2.96 (d, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.89 (bds, 1H).

[3645] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 291.2; Rt = 1.201분.

[3646] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3647] 다이옥산(45 mL) 및 물(15 mL) 중 *tert*-부틸 6-다이페녹시포스포릴옥시-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.76g, 9.09 mmol), *N*-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(2.9g, 9.99 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로메탄;다이클로로팔라듐;철(370.96 mg, 454.25 μmol) 및 탄산나트륨(2.89g, 27.26 mmol, 1.14 mL)의 혼합물을 90℃에서 아르곤 분위기하에 24시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(300 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MTBE-헥산 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메틸-6-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.17 mmol, 45.93% 수율)를 제공하였다.

[3648] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.96 (d, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.76 (m, 1H).

[3649] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 359.2; 관측치 360.2; Rt = 1.341분.

[3650] *단계 3: N-메틸-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 합성*

[3651] TFA(10.15g, 89.02 mmol, 6.86 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2g, 5.56 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N*-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(1.5g, 조질물)을 황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3652] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.94 (d, 3H), 3.33 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.96 (m, 1H).

[3653] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 260.2; Rt = 0.803분.

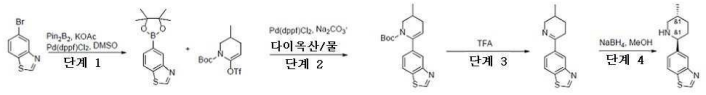
[3654] *단계 4: N-메틸-5-(5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 합성*

[3655] 수소화붕소나트륨(328.17 mg, 8.67 mmol, 306.70 μL)을 MeOH(40 mL) 중 *N*-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(1.5g, 5.78 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N*-메틸-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(1.5g, 5.74 mmol, 99.23% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3656] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.85 (m, 1H).

[3657] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 261.2; 관측치 262.2; Rt = 0.787분.

[3658] **6KK. 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸의 합성**

[3659] 

[3660] *단계 1: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[3661] 아세트산칼륨(13.75g, 140.13 mmol, 8.76 mL)을 DMSO(100 mL) 중 5-브로모-1,3-벤조티아졸(15g, 70.07 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(20.46g, 80.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 PdC12DPPF*CH2C12(2.86g, 3.50 mmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 28시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, MTBE(100 mL)로 희석시키고, 물(2x40 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 0 내지 100 퍼센트 $CHCl_3$-EA 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(8.6g, 32.93 mmol, 47.00% 수율)을 제공하였다.

[3662] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.36 (s, 12H), 7.82 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)

[3663] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 261.1; 관측치 261.2; Rt = 1.375분.

[3664] *단계 2: tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3665] 다이옥산(120 mL) 및 물(40 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-

2H-피리딘-1-카복실레이트(7.72g, 22.36 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(7.3g, 27.95 mmol), 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(913.12 mg, 1.12 mmol) 및 탄산나트륨(7.11g, 67.09 mmol, 2.81 mL)의 혼합물을 80℃에서 아르곤 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(500 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MTBE-헥산 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.9g, 17.85 mmol, 79.84% 수율)를 제공하였다.

[3666] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ 0.95 - 1.03 (m, 12H), 1.86 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.0 (t, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.41 (s, 1H). 7.37 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.27 (s, 1H)

[3667] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 1.435분.

[3668] *단계 3: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[3669] TFA(32.57g, 285.68 mmol, 22.01 mL) 중 tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.9g, 17.85 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(10g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(4.1g, 17.80 mmol, 99.70% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3670] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ 0.95 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.87 (d, 1H), 3.19 (t, 1H). 3.95 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)

[3671] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.1; 관측치 231.2; Rt = 0.828분.

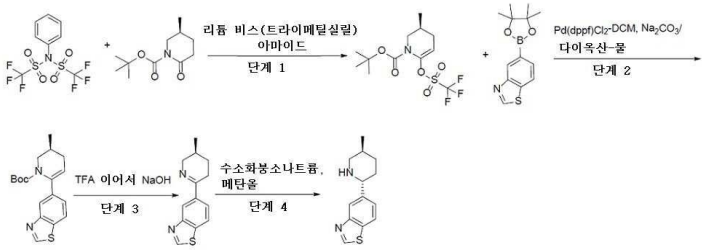
[3672] *단계 4: 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[3673] 수소화붕소나트륨(1.01g, 26.70 mmol, 944.02 μL)을 메탄올(90 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(4.1g, 17.80 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(4.1g, 17.65 mmol, 99.13% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3674] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 0.82(d, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.26 (t, 1H), 3.00 (d, 1H). 3.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 9.31 (s, 1H)

[3675] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 232.1; 관측치 233.0; Rt = 0.691분.

[3676] **6LL. 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성**

[3677] 

[3678] *단계 1. tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3679] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(102.00g, 121.91 mmol, 113.33 mL, 20% 순도)(THF/에틸벤젠 중 1.08M)을 0.5시간 동안 아르곤하에 THF(200 mL) 중 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(20g, 93.78

mmol)의 -78℃ 냉각 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 1,1,1-트라이플루오로-N-페닐-N-(트라이플루오로메틸설포닐)메탄설폰아마이드(41.88g, 117.22 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 서서히 가온되게 하고(냉각욕을 제거하지 않고!), 12시간 동안 교반하고, 이어서 물(50 ml) 및 MTBE(250 ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가로 MTBE(50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 수산화나트륨 용액(3*15 ml)으로 세척하고, 탄산칼륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/MTBE 혼합물(3/1,200 ml, 8회 반복)로 희석시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 탁한 용액을 유성 잔사로부터 따라내고, 실리카겔(40 ml의 건조 실리카겔)의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 진공중 증발시켜 조질의 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(32g, 92.66 mmol, 98.81% 수율)를 연황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3680] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.99 (d, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H), 3.88 (d, 1H), 5.25 (t, 1H).

[3681] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 345.0; 관측치 290.0; Rt = 1.710분.

[3682] *단계 2. tert-부틸(3S)-6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3683] 다이옥산(525 mL) 및 물(175 mL) 중 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(32g, 83.40 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(23.96g, 91.74 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로메탄;다이클로로팔라듐;철(3.41g, 4.17 mmol) 및 탄산나트륨(26.52g, 250.19 mmol, 10.48 mL)의 혼합물을 90℃에서 아르곤 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(300 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 헥산-MTBE 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸(3S)-6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(14g, 42.37 mmol, 50.80% 수율)를 제공하였다.

[3684] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.03 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.03 (t, 1H), 4.13 (d, 1H). 5.42 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)

[3685] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 330.1; 관측치 331.2; Rt = 1.596분.

[3686] *단계 3. 5-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[3687] TFA(79.22g, 694.82 mmol, 53.53 mL) 중 tert-부틸(3S)-6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(14.35g, 43.43 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(70g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸(10g, 43.42 mmol, 99.98% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3688] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ 0.95 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.87 (d, 1H), 3.19 (t, 1H). 3.95 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)

[3689] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.1; 관측치 231.2; Rt = 0.828분.

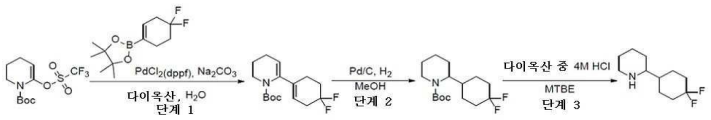
[3690] *단계 4. 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[3691] 수소화붕소나트륨(2.46g, 65.12 mmol, 2.30 mL)을 메탄올(200 mL) 중 5-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸(10.00g, 43.42 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(100 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*80 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(10g, 43.04 mmol, 99.13% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3692] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 0.91 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.30 - 1.60 (m, 6H), 2.47 (t, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 7.52 (d, 1H). 7.88 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

[3693] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 232.1; 관측치 233.0; Rt = 0.691분.

[3694] **6MM. 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘의 합성**

[3695] 

[3696] *단계 1: tert-부틸 6-(4,4-다이플루오로사이클로헥센-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3697] 1,4-다이옥산(75 mL) 및 물(25 mL) 중 *tert*-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(8g, 24.15 mmol), 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(6.48g, 26.56 mmol) 및 탄산나트륨(5.12g, 48.29 mmol, 2.02 mL)의 교반 용액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$(985.95 mg, 1.21 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75 ℃에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과 케이크를 1.4-다이옥산(2×25 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 물(100 mL)과 MTBE(150 mL)의 혼합물에 장입하였다. 유기층을 분리시켰다. 수성층을 MTBE(100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(4,4-다이플루오로사이클로헥센-1-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.40g, 11.36 mmol, 47.04% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3698] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 244.0 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.668분.

[3699] *단계 2: tert-부틸 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

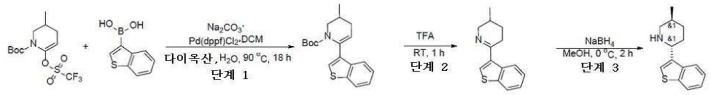
[3700] 메탄올(120 mL) 중 *tert*-부틸 6-(4,4-다이플루오로사이클로헥센-1-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.40g, 11.36 mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(483.48 mg, 4.54 mmol) 위에서 수소 분위기하에 (30 atm) 실온에서 48시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켜 *tert*-부틸 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘-1-카복실레이트(2.83g, 9.33 mmol, 82.13% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다. 조질의 생성물은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3701] GCMS: m/z: 계산치 303.2; 관측치 246.1; Rt = 9.752분

[3702] *단계 3: 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘의 합성*

[3703] MTBE(50 mL) 중 *tert*-부틸 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘-1-카복실레이트(2.83g, 9.33 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M HCl(1.36g, 37.31 mmol, 1.70 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. LCMS는 반응의 진행이 없는 것을 나타내었다. 잔사를 MeOH(15 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M HCl(15 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켜 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘(2.6g, 조질물, HCl)을 적색 검으로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[3704] **6NN. 2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-피페리딘의 합성**

[3705] 

[3706] *단계 1: tert-부틸 6-(벤조티오펜-3-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3707] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8g, 20.85 mmol), 벤조티오펜-3-일보론산(4.45g, 25.02 mmol) 및 탄산나트륨(7.29g, 68.80 mmol, 2.88 mL)을 1,4-다이옥산(100 mL)과 물(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(851.32 mg, 1.04 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼

합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*30 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(벤조티오펜-3-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.2g, 12.75 mmol, 61.14% 수율)를 적색 검으로서 제공하였다.

[3708] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (s, 9H), 1.22 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.80 (m, 2H).

[3709] LCMS(ESI): $[M-t\text{-Bu}]^+$ m/z: 계산치 273.0; 관측치 274.1; Rt = 1.608분.

[3710] *단계 2: 6-(벤조티오펜-3-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3711] 트라이플루오로아세트산(29.60g, 259.60 mmol, 20 mL) 중 tert-부틸 6-(벤조티오펜-3-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.20g, 12.75 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(50 mL)로 희석시키고, pH 10이 될 때까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(3*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 생성물 6-(벤조티오펜-3-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.20g, 9.59 mmol, 75.25% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물은 다음 단계 반응을 위하여 사용하였다.

[3712] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.80 (m, 1H).

[3713] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.1; 관측치 230.2; Rt = 0.839분.

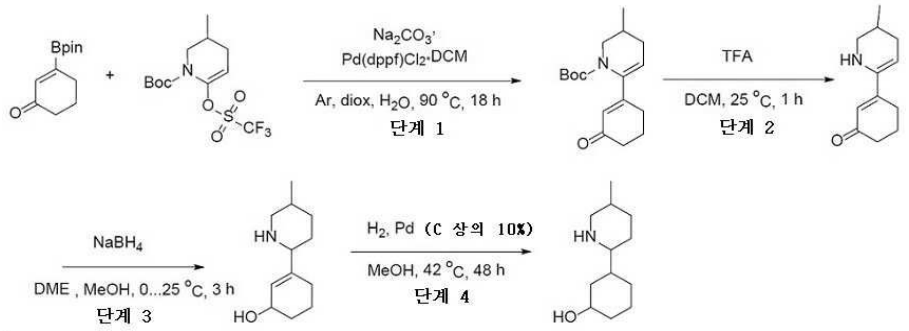
[3714] *단계 3: 2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3715] 메탄올(60 mL) 중 6-(벤조티오펜-3-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.20g, 9.59 mmol)의 교반된 용액에, 수소화붕소나트륨(544.38 mg, 14.39 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 적색 검 잔사를 얻었다. 얻어진 잔사를 물(30 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-피페리딘(2.20g, 조질물)을 적색 검으로서 얻었다. 조질의 생성물은 다음 단계 반응을 위하여 사용하였다. 조질의 생성물은 대략 10 내지 11%의 시스-불순물을 함유한다.

[3716] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.87 (m, 2H).

[3717] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.1; 관측치 232.2; Rt = 0.977분

[3718] **600. 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올의 합성**

[3719] 

[3720] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소사이클로헥센-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3721] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(16.5g, 47.78

mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-2-엔-1-온(10.61g, 47.78 mmol) 및 탄산나트륨(15.19g, 143.34 mmol, 6.00 mL)을 1,4-다이옥산(180 mL)과 물(60 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(1.56g, 1.91 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(5-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소사이클로헥센-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9g, 30.89 mmol, 64.64% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다.

[3722] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.06 (s, 1H).

[3723] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 235.2; 관측치 236.2; Rt = 1.358분.

[3724] *단계 2: 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로헥스-2-엔-1-온의 합성*

[3725] 트라이플루오로아세트산(150g, 1.32 mol, 101.35 mL)을 tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소사이클로헥센-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9g, 30.89 mmol)에 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 조질의 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로헥스-2-엔-1-온(15g, 조질물)을 오렌지색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3726] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 2.11 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.73 (s, 1H).

[3727] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 191.1; 관측치 192.2; Rt = 0.535분.

[3728] *단계 3: 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥스-2-엔-1-올의 합성*

[3729] 수소화붕소나트륨(6g, 158.60 mmol, 5.61 mL)을 0.2시간에 걸쳐서 DME(300 mL) 중 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로헥스-2-엔-1-온(15g, 78.42 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 메탄올(100 mL)을 0℃에서 서서히 첨가하여 반응을 중지시켰다(발포!). 얻어진 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(200 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 탁한 용액을 다이클로로메탄(2*150 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 100 ml의 MTBE로 재증발시켜 조질의 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥스-2-엔-1-올(4.5g, 23.04 mmol, 29.38% 수율)을 연황색 발포물로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3730] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (m, 3H), 1.77 (m, 10H), 1.79 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.71 (m, 1H).

[3731] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 195.2; 관측치 196.2; Rt = 0.327분.

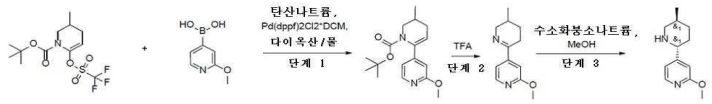
[3732] *단계 4: 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올의 합성*

[3733] 메탄올(100 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥스-2-엔-1-올(4.5g, 23.04 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(0.5g, 23.04 mmol)의 혼합물을 수소 분위기하 42℃에서 48시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 증발시켜 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올(4g, 20.27 mmol, 87.98% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3734] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (d, 3H), 1.14 (m, 6H), 1.68 (m, 5H), 1.93 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.08 (m, 1H).

[3735] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 197.2; 관측치 198.2; Rt = 0.512분.

[3736] **6PP. 2-메톡시-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성**



[3737]

[3738] *단계 1: tert-부틸 6-(2-메톡시-4-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3739] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.48 mmol), (2-메톡시-4-피리딜)보론산(2.21g, 14.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.60g, 43.44 mmol, 1.82 mL)을 물(15 mL)과 다이옥산(45 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)2Cl2*DCM(723.93 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸 6-(2-메톡시-4-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 9.86 mmol, 68.07% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3740] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.2; Rt = 1.437분.

[3741] *단계 2: 2-메톡시-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘의 합성*

[3742] TFA(11.24g, 98.56 mmol, 7.59 mL) 중 tert-부틸 6-(2-메톡시-4-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 9.86 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-메톡시-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(2g, 9.79 mmol, 99.34% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

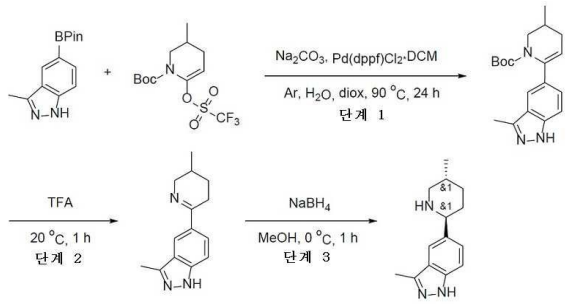
[3743] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 206.2; 관측치 207.2; Rt = 0.628분.

[3744] *단계 3: 2-메톡시-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[3745] 수소화붕소나트륨(740.84 mg, 19.58 mmol, 692.38 μL)을 MeOH(50 mL) 중 2-메톡시-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(2g, 9.79 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC에 적용하여 2-메톡시-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(720.2 mg, 3.49 mmol, 35.66% 수율)을 제공하였다.

[3746] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 206.2; 관측치 207.4; Rt = 1.697분.

[3747] **6QQ. rac-3-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성**



[3748]

[3749] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3750] 다이옥산(150 mL) 및 물(50 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.86g, 28.55 mmol), $C_{14}H_{19}BN_2O_2 \cdot HCl$(9.25g, 31.40 mmol, HCl), 다이클로로메탄과 복합체화된 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(1.17g, 1.43 mmol) 및 탄산나트륨

(9.08g, 85.64 mmol, 3.59 mL)의 혼합물을 90℃에서 아르곤 분위기하에 24시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(400 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 $CHCl_3$-EtOAc 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(10g, 조질물)를 제공하였다.

[3751] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 1.133분.

[3752] *단계 2: 3-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[3753] TFA(55.72g, 488.67 mmol, 37.65 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(10g, 30.54 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(10g)을 첨가하고, 수산화나트륨의 10% 수성 용액을 이용해서 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 3-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(8g, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3754] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (d, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.04 (s, 1H).

[3755] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 0.801분.

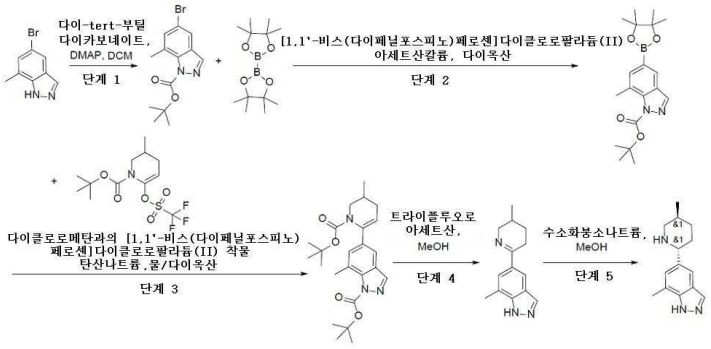
[3756] *단계 3: rac-3-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성*

[3757] 수소화붕소나트륨(2.00g, 52.79 mmol, 1.87 mL)을 메탄올(200 mL) 중 3-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(8g, 35.20 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 rac-3-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(4g, 17.44 mmol, 49.56% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3758] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (d, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 12.47 (s, 1H).

[3759] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 0.830분.

[3760] **6RR. 7-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성**



[3761]

[3762] *단계 1: tert-부틸 5-브로모-7-메틸-인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[3763] 다이-tert-부틸 다이카보네이트(8.99g, 41.21 mmol, 9.46 mL)를 DCM(100 mL) 중 5-브로모-7-메틸-1H-인다졸(8.53g, 40.40 mmol) 및 DMAP(49.36 mg, 404.00 μmol)의 교반된 현탁액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 물(100ml)에 붓고, DCM(2x50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 tert-부틸 5-브로모-7-메틸-인다졸-1-카복실레이트(12g, 38.56 mmol, 95.45% 수율)를 제공하였다.

[3764] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.69 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

[3765] LCMS(ESI): $[M-Boc+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 211.0; Rt = 1.487분.

[3766] *단계 2: tert-부틸 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[3767] tert-부틸 5-브로모-7-메틸-인다졸-1-카복실레이트(10.3g, 33.10 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(8.41g, 33.10 mmol)을 다이옥산(150 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(1.35g, 1.66 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 17시간 동안, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(150ml)에 붓고, EtOAc(2x80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 13g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 13g을 헥산/EtOAc 구배(10-100% EtOAc)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(4.3g, 12.00 mmol, 36.26% 수율)를 제공하였다.

[3768] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.34 (s, 12H), 1.70 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

[3769] LCMS(ESI): $[M-C_4H_8]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 302.2; Rt = 1.727분.

[3770] *단계 3: tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-7-메틸-인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[3771] tert-부틸 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(4.3g, 12.00 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.15g, 12.00 mmol)를 물(1 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(1 mL) 중 탄산나트륨(1.27g, 12.00 mmol, 502.85 μL) 및 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(439.14 mg, 600.16 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 80시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(120ml)에 붓고, EtOAc(2x90 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 8g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 8g을 헥산/IPA 구배(10-100% IPA)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-7-메틸-인다졸-1-카복실레이트(3.4g, 7.95 mmol, 66.25% 수율)를 제공하였다.

[3772] LCMS(ESI): $[M+H-Boc]^+$ m/z: 계산치 427.5; 관측치 328.2; Rt = 1.478분.

[3773] *단계 4: 7-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[3774] MeOH(30 mL) 및 트라이플루오로아세트산(24.00g, 210.51 mmol, 16.22 mL) 중 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-7-메틸-인다졸-1-카복실레이트(3g, 7.02 mmol)의 용액을 25℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 10% 중탄산나트륨의 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 7-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(1g, 4.40 mmol, 62.70% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3775] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.3; 관측치 228.2; Rt = 1.207분.

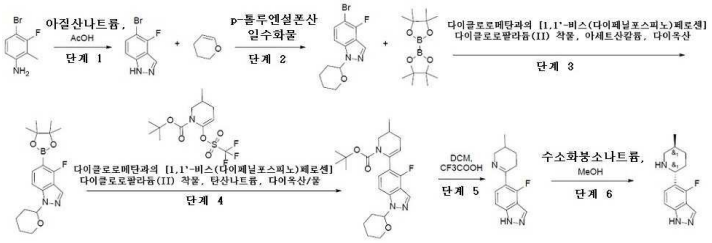
[3776] *단계 5: 7-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성*

[3777] 수소화붕소나트륨(366.17 mg, 9.68 mmol, 342.21 μL)을 MeOH(20 mL) 중 7-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(1.1g, 4.84 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 4시간 동안, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜

7-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.7g, 3.05 mmol, 63.08% 수율)을 제공하였다.

[3778] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.3; 관측치 230.2; Rt = 1.263분.

[3779] **6SS. 4-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성**

[3780] 

[3781] *단계 1: 5-브로모-4-플루오로-1H-인다졸의 합성*

[3782] 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-아닐린(10g, 49.01 mmol)을 AcOH(200 mL)에 용해시키고, 아질산나트륨(4.06g, 58.81 mmol, 1.87 mL)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(500 ml)에 붓고, 형성된 석출물을 여과 제거하고, 물(2*200 ml)로 세척하였다. 석출물을 DCM(400 ml)에 용해시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 5-브로모-4-플루오로-1H-인다졸(8.54g, 39.71 mmol, 81.02% 수율)을 얻었다.

[3783] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.9; 관측치 215.0; Rt = 1.086분.

[3784] *단계 2: 5-브로모-4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸의 합성*

[3785] 5-브로모-4-플루오로-1H-인다졸(8.54g, 39.72 mmol) 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(4.18g, 49.65 mmol, 4.51 mL)을 DCM(170 mL)에 용해시키고, p-톨루엔설폰산 일수화물(377.74 mg, 1.99 mmol, 304.63 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(진한) 용액에 붓고, 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 5-브로모-4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸(11.76g, 39.30 mmol, 98.95% 수율)을 얻었다.

[3786] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): 1.43 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 8.23 (s, 1H).

[3787] LCMS(ESI): [M+2H]+ m/z: 계산치 298.03; 관측치 300.8; Rt = 1.244분.

[3788] *단계 3: 4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[3789] 5-브로모-4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸(11.25g, 37.62 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(9.55g, 37.62 mmol) 및 아세트산칼륨(7.38g, 75.24 mmol, 4.70 mL)를 다이옥산(225 mL)에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 배기시키고, 3회 아르곤으로 다시 채웠다. 여기에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(1.54g, 1.88 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 농축시키고 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(9.22g, 26.63 mmol, 70.79% 수율)을 얻었다.

[3790] ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz): 1.31 (s, 12H), 1.60 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.11 (s, 1H).

[3791] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.0; Rt = 1.505분.

[3792] *단계 4: tert-부틸 6-(4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3793] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.02g, 14.55 mmol), 4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(5.54g, 16.00 mmol) 및 탄산나트륨(3.08g, 29.09 mmol, 1.22 mL)을 다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(594.00 mg, 727.37 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(120 ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*100 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 tert-부틸 6-(4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.92g, 조질물)를 얻었다.

[3794] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 0.92 (m, 12H), 1.54 (m, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.14 (s, 1H).

[3795] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.3; 관측치 416.2; Rt = 1.745분.

[3796] *단계 5: 4-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[3797] tert-부틸 6-(4-플루오로-1-테트라하이드로피란-2-일-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.92g, 19.06 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시키고, 여기에 CF_3COOH(30 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 잔사를 수성 K_2CO_3 용액으로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 4-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(6.75g, 조질물)을 얻었다.

[3798] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) 0.94 (d, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 13.42 (s, 1H).

[3799] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.1; 관측치 232.2; Rt = 0.482분.

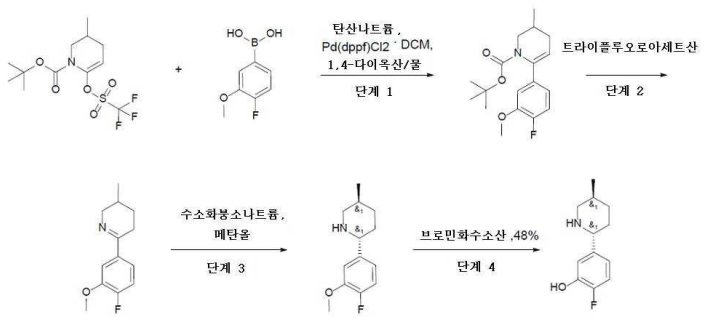
[3800] *단계 6: 4-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸의 합성*

[3801] 4-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(6.75g, 29.19 mmol)을n MeOH(50 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(3.31g, 87.56 mmol, 3.10 mL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 DCM(100 ml)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 수성 $NaHSO_4$ 용액(2*50 ml)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 DCM(3*100 ml)으로 세척하고, 이어서 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*100ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 4-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(2.13g, 9.13 mmol, 31.28% 수율)을 얻었다.

[3802] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 0.81 (d, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 13.23 (s, 1H).

[3803] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.2; Rt = 0.642분.

[3804] <u>6TT. 2-플루오로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성</u>

[3805] 

[3806] *단계 1: tert-부틸 6-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3807] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(20g, 52.12 mmol), (4-플루오로-3-메톡시-페닐)보론산(9.74g, 57.34 mmol) 및 탄산나트륨(18.23g, 172.01 mmol, 7.21 mL)을 1,4-다이옥산(240 mL)과 물(80 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2 DCM(2.13g, 2.61 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*50 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 제1 정제를 위하여 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE) 및 제2 정제를 위하여 헥산/클로로폼 구배(5-100% 클로로폼)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 2회 정제하여 tert-부틸 6-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.2g, 19.29 mmol, 37.01% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였다.

[3808] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): 0.92 (d, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.81 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H).

[3809] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 321.4; 관측치 344.0; Rt = 1.659분.

[3810] *단계 2: 6-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3811] 트라이플루오로아세트산(65.99g, 578.74 mmol, 44.59 mL) 중 tert-부틸 6-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.2g, 19.29 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(50 mL)로 희석시키고, pH = 10이 될 때까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 생성물인 6-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.5g, 15.82 mmol, 81.99% 수율)을 연황색 검으로서 얻었다.

[3812] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.10 (d, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.56 (d, 1H).

[3813] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 221.3; 관측치 222.0; Rt = 0.699분.

[3814] *단계 3: (2R,5S)-2-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[3815] 메탄올(60 mL) 중 6-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.5g, 15.82 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(897.58 mg, 23.73 mmol, 838.86 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물(2R,5S)-2-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-5-메틸-피페리딘(3.3g, 14.78 mmol, 93.43% 수율)을 연황색 검으로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3816] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 0.92 (d, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (m, 1H), 7.00 (m, 2H).

[3817] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 223.3; 관측치 224.2; Rt = 0.687분.

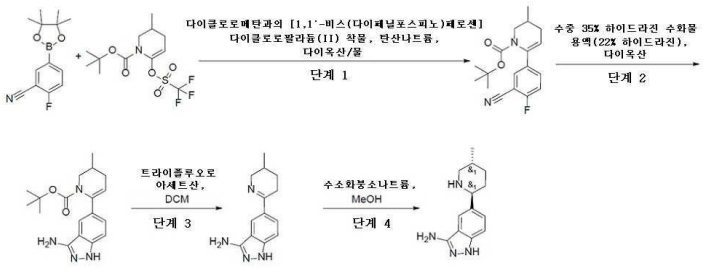
[3818] *단계 4: 2-플루오로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성*

[3819] 브로민화수소산, 48%(35g, 432.57 mmol, 23.49 mL) 중 (2R,5S)-2-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-5-메틸-피페리딘(1.60g, 7.17 mmol)의 용액을 환류 응축기로 110℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 추가로 진공중(1 mm. Hg) 건조시켜 2-플루오로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(2.2g, 조질물, HBr)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3820] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) 0.92 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 9.00 (m, 2H), 10.09 (s, 1H).

[3821] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.783분.

[3822] **6UU. 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민의 합성**

[3823] 

[3824] *단계 1: tert-부틸 6-(3-사이아노-4-플루오로-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3825] 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴(5g, 20.24 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.39g, 24.28 mmol)를 물(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(5 mL) 중 탄산나트륨(4.29g, 40.47 mmol, 1.70 mL) 및 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(826.31 mg, 1.01 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(120ml)에 붓고, EtOAc(2x60 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 6g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 6-(3-사이아노-4-플루오로-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.7g, 18.02 mmol, 89.03% 수율)를 제공하였다.

[3826] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.4; 관측치 317.2; Rt = 1.586분.

[3827] *단계 2: tert-부틸 6-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3828] 수중 35% 하이드라진 수화물 용액(22% 하이드라진)(2.56g, 51.21 mmol, 2.49 mL)을 다이옥산(50 mL) 중 tert-부틸 6-(3-사이아노-4-플루오로-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.7g, 8.53 mmol)의 교반된 용액에 100℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 tert-부틸 6-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2g, 6.09 mmol, 71.36% 수율)를 제공하였다.

[3829] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.4; 관측치 329.2; Rt = 1.262분.

[3830] *단계 3: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-아민의 합성*

[3831] DCM(10 mL) 및 트라이플루오로아세트산(10g, 87.70 mmol, 6.76 mL) 중 tert-부틸 6-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.13 mmol)의 용액을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(30g)을 첨가하고, 10% 중탄산나트륨의 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-아민(0.3g, 1.31 mmol, 61.65% 수율)을 제공하였다.

[3832] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 228.3; 관측치 229.2; Rt = 0.528분.

[3833] *단계 4: 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민의 합성*

[3834] 수소화붕소나트륨(139.20 mg, 3.68 mmol, 130.10 μL)을 MeOH(20 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-아민(0.42g, 1.84 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(30 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민(0.34g, 1.48 mmol, 80.24% 수율)을 제공하였다.

[3835] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.3; 관측치 231.0; Rt = 0.776분.

[3836] **6VV. (2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)피페리딘의 합성**

[3837] 

[3838] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(4-메틸설포닐페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3839] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(20g, 57.91 mmol), (4-메틸설포닐페닐)보론산(15.8g, 78.99 mmol) 및 탄산나트륨(24.55g, 231.66 mmol, 9.70 mL)을 1,4-다이옥산(350 mL)과 물(110 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2 DCM(2.36g, 2.90 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*50 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 클로로폼/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(4-메틸설포닐페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(11.3g, 32.15 mmol, 55.52% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3840] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.92 (d, 3H), 1.18 (m, 9H), 1.93 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.87 (d, 2H).

[3841] LCMS(ESI): $[M+Na]^+$ m/z: 계산치 351.5; 관측치 374.2; Rt = 1.345분.

[3842] *단계 2: 3-메틸-6-(4-메틸설포닐페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3843] 트라이플루오로아세트산(29.20g, 256.08 mmol, 19.73 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(4-메틸설포닐페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3g, 8.54 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(50 mL)로 희석시키고, pH 10이 될 때까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-메틸-6-(4-메틸설포닐페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.05g, 8.16 mmol, 95.55% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[3844] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): 1.01 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.95 (m, 4H).

[3845] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 251.3; 관측치 252.0; Rt = 0.746분.

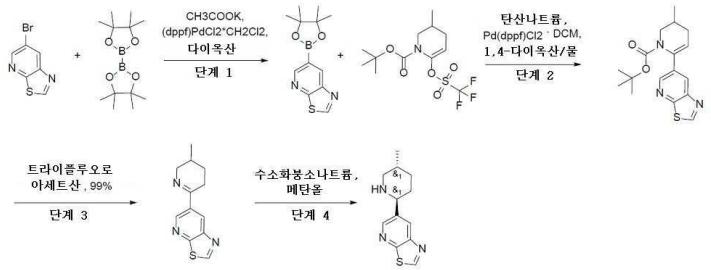
[3846] *단계 3: (2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)피페리딘의 합성*

[3847] 메탄올(50 mL) 중 3-메틸-6-(4-메틸설포닐페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.05g, 8.16 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(900 mg, 23.79 mmol, 841.12 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 25℃까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물(2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)피페리딘(1.9g, 7.50 mmol, 91.95% 수율)을 백색 고체로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3848] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.01 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

[3849] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 253.4; 관측치 254.0; Rt = 0.610분.

[3850] **6WW. 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸로[5,4-b]피리딘의 합성**

[3851] 

[3852] *단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)티아졸로[5,4-b]피리딘의 합성*

[3853] 다이옥산(10 mL) 중 6-브로모티아졸로[5,4-b]피리딘(3g, 13.95 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.31g, 20.92 mmol) 및 CH3COOK(4.11g, 41.85 mmol, 2.62 mL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에 (dppf)PdCl2*CH2Cl2(1.14g, 1.39 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 SiO2상의 플래시 크로마토그래피(구배 $CHCl_3$:아세토나이트릴)에 의해 정제하여 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)티아졸로[5,4-b]피리딘(2.6g, 9.92 mmol, 71.11% 수율)을 제공하였다.

[3854] LCMS(ESI): $[M-4Me]^+$ m/z: 계산치 180.2; 관측치 181.2; Rt = 0.698분.

[3855] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3856] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.54g, 7.35 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)티아졸로[5,4-b]피리딘(2.41g, 9.19 mmol) 및 탄산나트륨(2.34g, 22.06 mmol, 924.02 μL)을 1,4-다이옥산(30 mL)과 물(10 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이어서 Pd(dppf)Cl2 DCM(299.97 mg, 367.61 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물로 처리하고, 필요한 생성물을 DCM으로 추출하고, 이어서 증발시켰다. 조질의 생성물을 SiO2상의 플래시 크로마토그래피(구배 MTBE:메탄올)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.55g, 4.68 mmol, 63.61% 수율)를 얻었다.

[3857] ^1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): 0.96 (s, 11H), 1.85 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

[3858] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 1.493분.

[3859] *단계 3: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)티아졸로[5,4-b]피리딘의 합성*

[3860] tert-부틸 3-메틸-6-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.55g, 4.68 mmol)를 트라이플루오로아세트산, 99%(22.20g, 194.70 mmol, 15 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 잔사를 40 ml의 DCM에 용해시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)티아졸로[5,4-b]피리딘(0.8g, 3.46 mmol, 73.95% 수율)을 제공하였다.

[3861] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.01 (d, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.11 (s, 2H).

[3862] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.1; 관측치 232.2; Rt = 0.582분.

[3863] *단계 4: 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸로[5,4-b]피리딘의 합성*

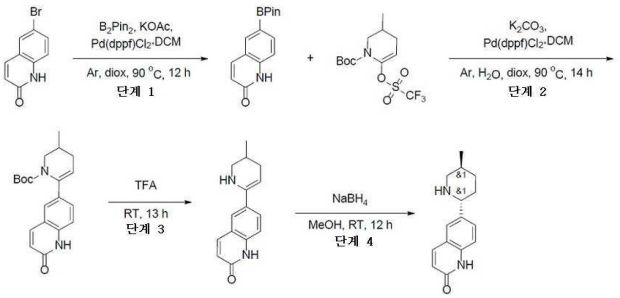
[3864] 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)티아졸로[5,4-b]피리딘(0.8g, 3.46 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용

해시키고, 수소화붕소나트륨(196.26 mg, 5.19 mmol, 183.42 μL)을 여러 부분으로 첨가하였다. 1시간 후에 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 이어서 DCM에 용해시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고. 진공중 농축시켜 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸로[5,4-b]피리딘(0.65g, 2.79 mmol, 80.55% 수율)을 제공하였다

[3865] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) 0.93 (d, 3H), 1.18 (로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

[3866] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.1; 관측치 234.2; Rt = 0.561분.

[3867] **6XX. rac-6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온의 합성**



[3868]

[3869] *단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-퀴놀린-2-온의 합성*

[3870] 아세트산칼륨(7.88g, 80.34 mmol, 5.02 mL)을 다이옥산(200 mL) 중 6-브로모-1H-퀴놀린-2-온(9g, 40.17 mmol)의 용액에 첨가하고 나서 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(10.20g, 40.17 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.64g, 2.01 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 얻어진 조질의 석출물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/MTBE)에 의해 정제하여 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-퀴놀린-2-온(10.54g, 조질물)을 얻었다.

[3871] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (s, 12H), 6.48 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.99 (d, 1H).

[3872] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 271.2; 관측치 272.2; Rt = 1.106분.

[3873] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3874] 물(5 mL) 중 탄산칼륨(7.65g, 55.33 mmol, 3.34 mL)Pd(dppf)Cl_2*DCM(753.02 mg, 922.11 μmol)의 용액에 다이옥산(5 mL) 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-퀴놀린-2-온(5g, 18.44 mmol)의 용액을 첨가하고 나서 3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.01g, 20.29 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(753.02 mg, 922.11 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 물(2x40ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.3g, 조질물)를 얻었다.

[3875] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.2; 관측치 341.2; Rt = 1.239분.

[3876] *단계 3: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-퀴놀린-2-온의 합성*

[3877] TFA(40 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.3g, 24.38 mmol)의 용액을 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 이 용액(50 ml)에 탄산칼륨 포화 수성 용액을 첨가하고, 이어서 DCM(2x50 ml)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 증발시켜, 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-퀴놀린-2-온(6.3g, 조질물)을 얻었다.

[3878] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 240.2; 관측치 241.2; Rt = 0.593분.

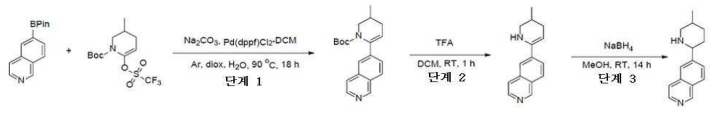
[3879] *단계 4: rac-6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온의 합성*

[3880] 수소화붕소나트륨(1.98g, 52.43 mmol, 1.85 mL)을 메탄올(100 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-퀴놀린-2-온(6.3g, 26.22 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(50 ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x50 ml)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 rac-6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온(1.1g, 4.54 mmol, 17.32% 수율)을 얻었다.

[3881] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (d, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 11.64 (m, 1H).

[3882] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 242.2; 관측치 243.0; Rt = 0.714분.

[3883] **6YY. 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린의 합성**

[3884] 

[3885] *단계 1: tert-부틸 6-(6-아이소퀴놀릴)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[3886] 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린(5.3g, 20.77 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.17g, 20.77 mmol) 및 탄산나트륨(2.20g, 20.77 mmol, 870.32 μL)을 다이옥산(45 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 H_2O(15 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 3회 아르곤으로 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 Pd(dppf)Cl2 DCM(20.77 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(150ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 물(100 ml) 및 EtOAc(200 ml)로 헹구었다. 여과액을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(2*200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 CC에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(6-아이소퀴놀릴)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.3g, 16.34 mmol, 78.64% 수율)를 얻었다.

[3887] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 324.2; 관측치 325.4; Rt = 1.189분.

[3888] *단계 2: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소퀴놀린의 합성*

[3889] tert-부틸 6-(6-아이소퀴놀릴)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.3g, 16.34 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(18.63g, 163.37 mmol, 12.59 mL)을 DCM(18 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 수성 Na_2CO_3에 용해시키고, DCM을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소퀴놀린(2.3g, 10.25 mmol, 62.77% 수율)을 얻었다.

[3890] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).

[3891] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 224.2; 관측치 225.2; Rt = 0.676분.

[3892] *단계 3: 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린의 합성*

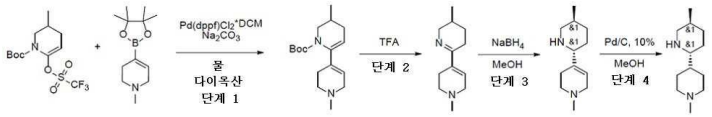
[3893] 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소퀴놀린(2.3g, 10.25 mmol)을 메탄올(25 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(775.88 mg, 20.51 mmol, 725.12 μL)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 DCM(150ml)에

용해시키고, 얻어진 혼합물을 시트르산 용액(2*100 mL)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 DCM(3*50 mL)으로 세척하고, 이어서 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*200 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다.

[3894] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (d, 3H), 1.18 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.18 (s, 1H).

[3895] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 226.2; 관측치 227.2; Rt = 0.607분.

[3896] **6ZZ. *rac*-(*2R,5S*)-1',5-다이메틸-2,4'-바이피페리딘의 합성**

[3897] 

[3898] *단계 1: tert-부틸 1',5-다이메틸-1',2',3',5,6,6'-헥사하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1(4H)-카복실레이트의 합성*

[3899] 다이옥산(225 mL) 및 물(75 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(22.17g, 54.56 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘(14g, 62.75 mmol), DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(2.23g, 2.73 mmol) 및 탄산나트륨(17.35g, 163.69 mmol, 6.86 mL)의 혼합물을 90℃에서 아르곤 분위기하에 28시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(500 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 MeOH-MTBE 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메틸-6-(1-메틸-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(6g, 20.52 mmol, 37.61% 수율)를 제공하였다.

[3900] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.73 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.48 (m, 1H).

[3901] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 292.2; 관측치 293.2; Rt = 1.118분.

[3902] *단계 2: 1',5-다이메틸-1',2',3,3',4,5,6,6'-옥타하이드로-2,4'-바이피리딘의 합성*

[3903] TFA(37.43g, 328.30 mmol, 25.29 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(1-메틸-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(6g, 20.52 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(10g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 1-메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘(3g, 15.60 mmol, 76.03% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3904] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 6.19 (m, 1H).

[3905] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 192.2; 관측치 193.2; Rt = 0.198분.

[3906] *단계 3: rac-1-메틸-4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘의 합성*

[3907] 수소화붕소나트륨(885.26 mg, 23.40 mmol, 827.34 μL)을 MeOH(90 mL) 중 1-메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘(3g, 15.60 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(100 mL)로 희석시키고, DCM(2*200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 1-메틸-4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘(2.6g, 13.38 mmol, 85.77% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3908] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 (d, 3H), 1.06 (m, 4H), 1.37 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 5.47 (m, 1H).

[3909] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 194.2; 관측치 195.2; Rt = 0.151분.

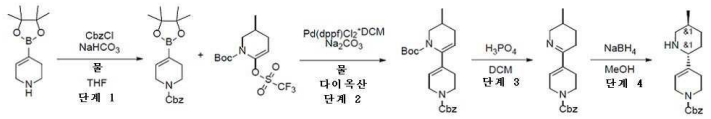
[3910] *단계 4: rac-(2R,5S)-1',5-다이메틸-2,4'-바이피페리딘의 합성*

[3911] MeOH(300 mL) 중 1-메틸-4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘(2.60g, 13.38 mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐(1.42g, 13.38 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 수소 분위기(1 bar)하에 놓고 45℃에서 격렬하게 교반하였다. 24시간 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켜 1-메틸-4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘(2.6g, 13.24 mmol, 98.97% 수율)을 제공하였다.

[3912] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.73 (d, 3H), 0.78 (m, 1H), 0.89 (m, 1H), 1.15 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.71 (m, 7H), 2.09 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.86 (m, 1H).

[3913] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 196.2; 관측치 197.2; Rt = 0.112분.

[3914] **6AAA. *rac*-벤질 4-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(*2H*)-카복실레이트의 합성**

[3915] 

[3916] *단계 1: 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3917] THF(700 mL) 및 물(350 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(36g, 146.61 mmol, HCl) 및 탄산수소나트륨(30.79g, 366.53 mmol, 14.26 mL)의 용액에, 벤질 카보노클로리데이트(32.51g, 190.59 mmol)를 10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(300 mL)로 처리하고, EtOAc(2x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 생성물인 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(45g, 131.11 mmol, 89.43% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[3918] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.15 (s, 12H), 2.06 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 7.32 (m, 5H).

[3919] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 1.676분.

[3920] *단계 2: 1'-벤질 1-tert-부틸 5-메틸-5,5',6,6'-테트라하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1,1'(2'H,4H)-다이카복실레이트의 합성*

[3921] 다이옥산(420 mL) 및 물(140 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(30.79g, 89.15 mmol), 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(45g, 111.44 mmol), DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(3.64g, 4.46 mmol) 및 탄산나트륨(28.35g, 267.46 mmol, 11.20 mL)의 혼합물을 90℃에서 아르곤 분위기하에 28시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과 제거하였다. 여과 케이크를 다이옥산(600 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 EtOAc-헥산 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(1-벤질옥시카보닐-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(9.1g, 22.06 mmol, 24.74% 수율)를 제공하였다.

[3922] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.35

(m, 5H).

[3923] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 1.634분.

[3924] *단계 3: 벤질 5-메틸-3,4,5,5',6,6'-헥사하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성*

[3925] 인산(21.38g, 218.17 mmol, 12.58 mL)을 DCM(100 mL) 중 *tert*-부틸 6-(1-벤질옥시카보닐-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-4-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(9g, 21.82 mmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하고, 잔사에 분쇄된 얼음(25g)을 첨가하고, 5% Na_2CO_3 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 벤질 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 조질물)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3926] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.29 (m, 5H), 2.12 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.29 (m, 5H).

[3927] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 1.039분.

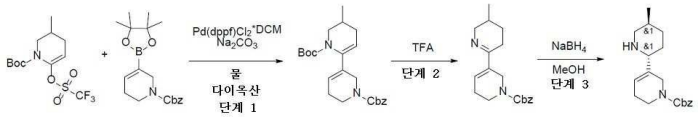
[3928] *단계 4: rac-벤질 4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3929] 수소화붕소나트륨(1.27g, 33.61 mmol, 1.19 mL)을 MeOH(150 mL) 중 벤질 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 22.41 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(150 mL)로 희석시키고, DCM(2*200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 벤질 4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 조질물)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3930] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.74 (d, 3H), 0.96 (m, 1H), 1.06 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 2.12 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.29 (m, 5H).

[3931] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 315.2; Rt = 1.076분.

[3932] **6BBB. *rac*-벤질 3-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(*2H*)-카복실레이트의 합성**

[3933] 

[3934] *단계 1: 1'-벤질 1-tert-부틸 5-메틸-5,5',6,6'-테트라하이드로-[2,3'-바이피리딘]-1,1'(2'H,4H)-다이카복실레이트의 합성*

[3935] 다이옥산(100 mL) 및 물(30 mL) 중 벤질 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(12g, 34.96 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(14.49g, 41.96 mmol), 탄산나트륨(11.12g, 104.89 mmol, 4.39 mL)의 용액을 배기시키고, Ar로 3회 재충전시켰다. 이 혼합물에, DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(1.43g, 1.75 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 물(200 ml)과 합하고, MTBE(3*200 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(150 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, SiO_2의 박층을 통해서 여과시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 6-(1-벤질옥시카보닐-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(15g, 조질물)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[3936] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.21 (s, 9H), 2.16 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.77 (m, 1H), 7.32 (m, 5H).

[3937] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 1.749분.

[3938] *단계 2: 벤질 5-메틸-3,4,5,5',6,6'-헥사하이드로-[2,3'-바이피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트의 합성*

[3939] TFA(62.19g, 545.43 mmol, 42.02 mL) 중 *tert*-부틸 6-(1-벤질옥시카보닐-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(15g, 36.36 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 잔사를 물(150 ml)과 합하고, NaOH 용액으로 pH를 8 내지 9로 조정하고, DCM(3*100)으로 추출하였다. 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 진공중 제거하여 벤질 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(11g, 조질물)를 갈색 검으로서 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[3940] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.35 (m, 5H).

[3941] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 0.901분.

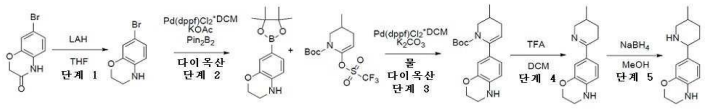
[3942] *단계 3: rac-벤질 3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3943] MeOH(100 mL) 중 벤질 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(11g, 35.21 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(2.00g, 52.82 mmol, 1.87 mL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물(150 ml)과 합하고, DCM(3*100 ml)으로 추출하고, 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 벤질 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(10g, 조질물)를 제공하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3944] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.82 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.33 (m, 5H).

[3945] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 315.2; Rt = 0.941분.

[3946] **6CCC. 7-(5-메틸피페리딘-2-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-벤조[*b*][*1,4*]옥사진의 합성**

[3947] 

[3948] *단계 1: 7-브로모-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성*

[3949] THF(10 mL) 중 LAH(1.21g, 31.85 mmol)의 현탁액에 THF(100 mL) 중 7-브로모-*4H*-1,4-벤즈옥사진-3-온(6.05g, 26.54 mmol)을 아르곤하에 조심하여 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후 1 ml의 수중 50% 용액 KOH를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 석출물을 여과시키고, THF(2x5 ml)로 세척하고, 폐기하였다. 얻어진 용매를 배합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 7-브로모-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(5.9g, 조질물)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3950] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.38 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 5.28 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (s, 1H).

[3951] GCMS: 계산치 214.2; 관측치 214.2; Rt = 9.248분.

[3952] *단계 2: 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성*

[3953] 아세트산칼륨(3.97g, 40.46 mmol, 2.53 mL)을 다이옥산(40 mL) 중 7-브로모-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(3.94g, 18.39 mmol)의 용액에 첨가하고 나서, *비스*(파나콜라토) 다이보론(4.67g, 18.39 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(672.76 mg, 919.44 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어

진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 얻어진 조질의 석출물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/MTBE)에 의해 정제하여 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(710 mg, 2.72 mmol, 14.79% 수율)을 얻었다.

[3954] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.29 (s, 12), 3.42 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 7.21 (m, 2H).

[3955] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 261.2; 관측치 262.2; Rt = 1.369분.

[3956] *단계 3: tert-부틸 6-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3957] 물(10 mL) 중 탄산칼륨(1.13g, 8.16 mmol, 492.31 μL)의 용액에 다이옥산(10 mL) 중 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(710 mg, 2.72 mmol)의 용액에 첨가하고 나서, *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.03g, 2.99 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(99.48 mg, 135.95 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 물(2x40ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 6-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(900 mg, 조질물)를 얻었다.

[3958] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.17 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.81 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.64 (m, 3H).

[3959] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 1.394분.

[3960] *단계 4: 7-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성*

[3961] TFA(5 mL) 및 DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.25g, 3.78 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 용액(50 ml)에 탄산칼륨 포화 수성 용액을 첨가하고, 이어서 DCM(2x50ml)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 7-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(882 mg, 조질물)을 얻었다.

[3962] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (d, 3H), 1.72 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.98 (m, 1H).

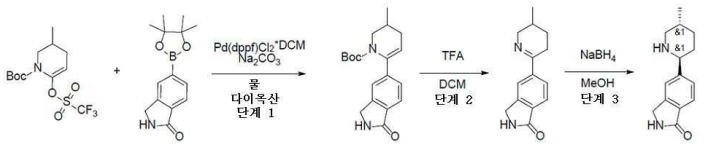
[3963] *단계 5: 7-(5-메틸피페리딘-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진의 합성*

[3964] 수소화붕소나트륨(173.87 mg, 4.60 mmol, 162.49 μL)을 MeOH(10 mL) 중 7-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(882 mg, 3.83 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x30ml)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 7-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진(0.68g, 조질물)을 얻었다.

[3965] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.76 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 6.75 (m, 2H).

[3966] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 232.2; 관측치 233.2; Rt = 0.789분.

[3967] **6DDD. *rac*-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)아이소인돌린-1-온의 합성**

[3968] 

[3969] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3970] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소인돌린-1-온(4g, 15.44 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5.86g, 16.98 mmol) 및 탄산나트륨(3.27g, 30.88 mmol, 1.29 mL)을 다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 다이클로로(1,1'-*비스*(다이페닐포스파닐)페로센)팔라듐(II)*DCM(630.12 mg, 771.88 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 형성된 고체를 여과 제거하고, 추가의 EtOAc로 세척하고, 진공중 건조시켜, *tert*-부틸 3-메틸-6-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.7g, 11.27 mmol, 72.98% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3971] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (s, 12H), 1.87 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.46 (s, 1H).

[3972] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 329.2; Rt = 3.610분.

[3973] *단계 2: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)아이소인돌린-1-온의 합성*

[3974] *tert*-부틸 3-메틸-6-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.67g, 11.18 mmol)을 DCM(11 mL)과 TFA(11 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 20% 수성 용액의 NaOH로 중화시키고, 얻어진 용액을 DCM으로 희석시키고, 유기상을 분리시키고, 수성층을 추가의 DCM으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜, 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소인돌린-1-온(1.77g, 7.73 mmol, 69.18% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3975] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.88 (m, 3H).

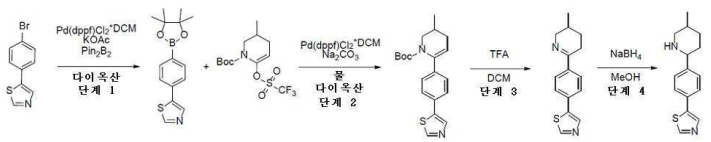
[3976] *단계 3: rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)아이소인돌린-1-온의 합성*

[3977] 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소인돌린-1-온(1.77g, 7.73 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(877.50 mg, 23.19 mmol, 820.09 μL)을 빙수로 냉각하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. NH_4Cl(수성)을 첨가하고, MeOH를 증발시키고, 수성층을 DCM(3*30ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 증발시켜 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(1.24g, 5.38 mmol, 69.64% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(1.24g, 5.38 mmol, 69.64% 수율)을 제공하였다.

[3978] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.78 (m, 1H).

[3979] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 230.2; 관측치 231.2; Rt = 0.889분.

[3980] **6EEE. 5-(4-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)티아졸의 합성**

[3981] 

[3982] *단계 1: 5-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)티아졸의 합성*

[3983] 아세트산칼륨(11.44g, 116.61 mmol, 7.29 mL)을 다이옥산(150 mL) 중 5-(4-브로모페닐)티아졸(14g, 58.30 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(16.29g, 64.13 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이어서 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(2.38g, 2.92 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 14시간 동안

불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(400 mL)로 희석시키고, 물(2x200 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 0 내지 100 퍼센트 헥산-MTBE 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]티아졸(10g, 34.82 mmol, 59.72% 수율)을 제공하였다.

[3984] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.32 (s, 12H), 7.58 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

[3985] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 1.546분.

[3986] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(4-(티아졸-5-일)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[3987] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.81g, 13.93 mmol), 5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]티아졸(4g, 13.93 mmol) 및 탄산나트륨(4.43g, 41.79 mmol, 1.75 mL)을 물(15 mL)과 다이옥산(45 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(568.72 mg, 696.42 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 3-메틸-6-(4-티아졸-5-일페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.22 mmol, 80.56% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3988] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

[3989] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.654분.

[3990] *단계 3: 5-(4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)티아졸의 합성*

[3991] TFA(19.19g, 168.31 mmol, 12.97 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(4-티아졸-5-일페닐)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.22 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]티아졸(2.8g, 10.92 mmol, 97.34% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3992] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

[3993] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 256.2; 관측치 257.2; Rt = 0.945분.

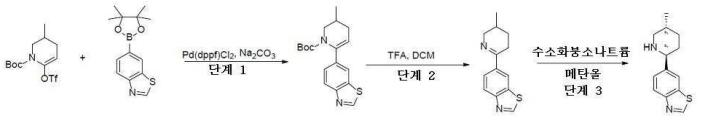
[3994] *단계 4: 5-(4-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)티아졸의 합성*

[3995] 수소화붕소나트륨(826.41 mg, 21.84 mmol, 772.34 μL)을 MeOH(50 mL) 중 5-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]티아졸(2.8g, 10.92 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, 5-[4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]티아졸(0.37g, 1.43 mmol, 13.11% 수율)을 제공하였다.

[3996] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.81 (d, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

[3997] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 258.2; 관측치 259.2; Rt = 1.410분.

[3998] **6FFF. 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성**



[3999]

[4000] *단계 1. tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-6-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4001] 탄산나트륨(4.06g, 38.29 mmol, 1.60 mL)을 다이옥산(60 mL) 및 물(20 mL) 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(5g, 19.15 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.27g, 21.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, 다이클로로(1,1'-비스(다이페닐포스파닐)페로센)팔라듐(II)*CH2Cl2(781.50 mg, 957.32 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 EA에 재용해시켰다. 불용성 고체를 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켜, tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-6-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.11g, 18.49 mmol, 96.57% 수율)를 제공하였다.

[4002] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.99 (m, 13H), 1.46 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.92 (s, 1H).

[4003] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.0; Rt = 1.542분.

[4004] *단계 2. 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[4005] tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-6-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.11g, 18.49 mmol)를 DCM(18 mL)과 TFA(18 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 NaOH의 20% 수성 용액으로 중화시키고, 얻어진 용액을 DCM으로 희석시키고, 유기상을 분리시키고, 수성층을 추가의 DCM으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(4.1g, 17.80 mmol, 96.27% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4006] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

[4007] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 230.1; 관측치 231.2; Rt = 0.581분.

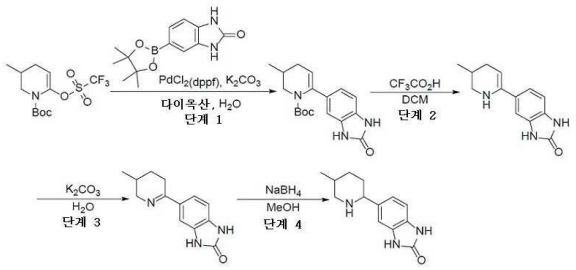
[4008] *단계 3. 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[4009] 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(4.1g, 17.80 mmol)을 메탄올(40 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(2.02g, 53.40 mmol, 1.89 mL)을 빙수로 냉각하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. NH_4Cl(수성)을 첨가하고, 메탄올을 증발시키고, 수성층을 DCM(3*30ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 증발시켜, 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(4g, 17.22 mmol, 96.71% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4010] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.90 (m, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.43 (t, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.92 (s, 1H).

[4011] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 232.1; 관측치 233.2; Rt = 0.837분.

[4012] **6GGG. *rac*-5-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온의 합성**

[4013] 

[4014] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4015] 1,4-다이옥산(50 mL) 및 물(50 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.98g, 11.53 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(3g, 11.53 mmol) 및 탄산칼륨(4.78g, 34.60 mmol, 2.09 mL)의 교반 현탁액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$(421.98 mg, 576.71 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 물(80 mL) 및 EtOAc로 희석시켰다. 두 층을 분리시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜, *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2.01g, 조질물)를 흑색 검으로서 얻었다.

[4016] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 1.231분.

[4017] *단계 2: 5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온의 합성*

[4018] DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-옥소-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.8g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 CF_3CO_2H(20 mL)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 K_2CO_3 용액(50 mL)에 조심하여 붓고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(1.92g, 조질물)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[4019] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.1; 관측치 230.2; Rt = 0.697분.

[4020] *단계 3: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온의 합성*

[4021] 물(40 mL) 중 탄산칼륨(1.74g, 12.56 mmol)의 용액을 5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(1.92g, 8.37 mmol)에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 건조 상태로 증발시켰다. DCM(50 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 여과시켰다. 얻어진 잔사를 DCM으로 세척하고, 진공하 건조시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(1.8g, 조질물)을 갈색 고체로서 얻었다.

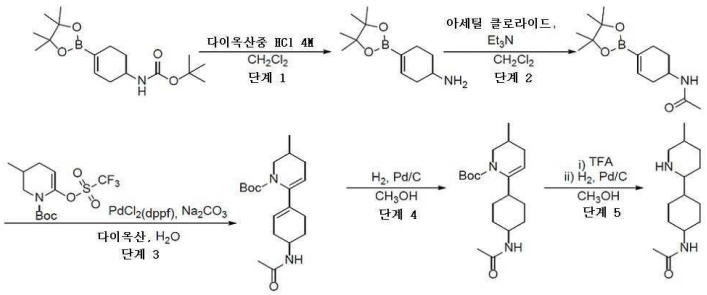
[4022] ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.92 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.41 (m, 2H).

[4023] *단계 4: rac-5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온의 합성*

[4024] 수소화붕소나트륨(593.99 mg, 15.70 mmol)을 0℃에서 MeOH(20 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(1.8g, 7.85 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(50 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC에 의해 정제하여, *rac*-5-[(*2S*,5*R*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(50.4 mg, 217.91 μmol, 2.78% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[4025] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.2; 관측치 232.2; Rt = 0.754분.

[4026] **6HHH. N-[4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥실]아세트아마이드의 합성**

[4027] 

[4028] *단계 1: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-아민의 합성*

[4029] DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]카바메이트(7.5g, 23.20 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-아민(5.9g, 22.73 mmol, 97.96% 수율, HCl 염)을 백색 고체로서 얻었다.

[4030] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 223.2; 관측치 224.2; Rt = 0.840분.

[4031] *단계 2: N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]아세트아마이드의 합성*

[4032] DCM(100 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-아민(5.9g, 22.73 mmol, HCl 염) 및 트라이에틸아민(6.90g, 68.19 mmol, 9.50 mL)의 교반된 현탁액에, 아세틸 클로라이드(2.14g, 27.27 mmol, 1.66 mL)를 적가방식으로 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 물(50 mL)을 첨가하였다. 두 층을 분리시켰다. 유기층을 염수(2 x 40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *N*-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]아세트아마이드(5.5g, 20.74 mmol, 91.26% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4033] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 265.2; 관측치 266.2; Rt = 1.109분.

[4034] *단계 3: tert-부틸 6-(4-아세트아미도사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4035] 다이옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중 *N*-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]아세트아마이드(5.5g, 20.74 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(7.16g, 20.74 mmol) 및 탄산나트륨(6.60g, 62.23 mmol, 2.61 mL)의 교반된 현탁액에 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(846.96 mg, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 아르곤하에 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(50 mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사에 물(150 mL)을 첨가하고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물(9g)을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(4-아세트아미도사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2.4g, 7.18 mmol, 34.60% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[4036] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 334.2; 관측치 279.4 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.374분.

[4037] *단계 4: tert-부틸 2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4038] MeOH(60 mL) 중 *tert*-부틸 6-(4-아세트아미도사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2.4g, 7.18 mmol)의 용액을 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(305.46 mg, 2.87 mmol) 위에서 수소 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 120시간 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에

농축시켜 *tert*-부틸 2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.3g, 6.80 mmol, 94.69% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 생성물은 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

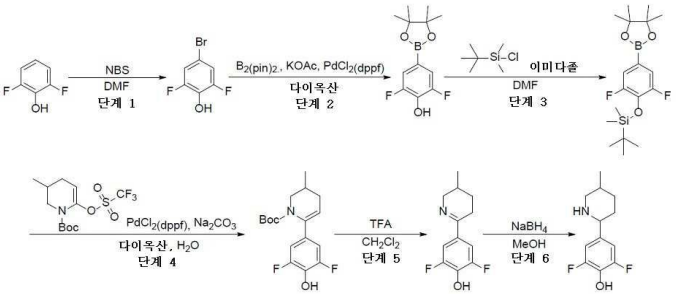
[4039] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 336.2; 관측치 337.2; Rt = 1.346분.

[4040] *단계 5: N-[4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥실]아세트아마이드의 합성*

[4041] *tert*-부틸 2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.3g, 6.80 mmol)를 트라이플루오로아세트산(14.80g, 129.80 mmol, 10 mL)에 용해시키고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물에 NaOH 용pH = 9로 종하고, 이어서 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(144.63 mg, 1.36 mmol) 위에서 수소 분위기 하에 25℃에서 추가의 24시간 동안 수소화시켰다. 이어서 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공중 증발시켜 *N*-[4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥실]아세트아마이드(0.9g, 3.78 mmol, 55.57% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[4042] GCMS: m/z: 계산치 238.2; 관측치 238.2; Rt = 10.371분.

[4043] **6III. *rac*-2,6-다이플루오로-4-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성**

[4044] 

[4045] **단계 1: 4-브로모-2,6-다이플루오로-페놀의 합성**

[4046] DMF(60 mL) 중 2,6-다이플루오로페놀(10g, 76.87 mmol)의 교반된 용액에 NBS(13.68g, 76.87 mmol, 6.51 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 4-브로모-2,6-다이플루오로-페놀(13g, 62.20 mmol, 80.92% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

[4047] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 7.32 (s, 2H), 10.41 (s, 1H).

[4048] *단계 2: 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀의 합성*

[4049] 1,4-다이옥산(200 mL) 중 4-브로모-2,6-다이플루오로-페놀(9g, 43.06 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(12.03g, 47.37 mmol) 및 KOAc(16.91g, 172.26 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.78g, 2.15 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(4g, 15.62 mmol, 36.28% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[4050] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.25 (s, 12H), 7.20 (s, 2H), 10.30 (s, 1H).

[4051] *단계 3: tert-부틸-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]-다이메틸-실란의 합성*

[4052] DMF(42 mL) 중 2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(2.88g, 11.25 mmol) 및 이미다졸(1.44g, 21.15 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸-클로로-다이메틸-실란(2g, 13.27 mmol, 2.47 mL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 18시간 동안 교반

하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 얻어진 잔사를 물(100 mL)과 DCM(100 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]-다이메틸-실란(2.4g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[4053] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.16 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.27 (s, 12H), 7.24 (s, 2H).

[4054] *단계 4: tert-부틸 6-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4055] 1,4-다이옥산(20 mL) 및 물(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2.01g, 5.83 mmol), *tert*-부틸-[2,6-다이플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]-다이메틸-실란(2.4g, 6.48 mmol) 및 탄산나트륨(2.06g, 19.44 mmol)의 교반된 용액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2(267.90 mg, 324.05 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75℃에서 14시간 동안 교반하였다. 14시간 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 용리액: 메탄올 중 0 - 100% $CHCl_3$)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.15g, 3.53 mmol, 54.54% 수율)를 제공하였다.

[4056] *단계 5: 2,6-다이플루오로-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀의 합성*

[4057] TFA(2.98g, 26.14 mmol, 2 mL)를 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(0.65g, 2.00 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켜 2,6-다이플루오로-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(0.2g, 조질물)을 갈색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

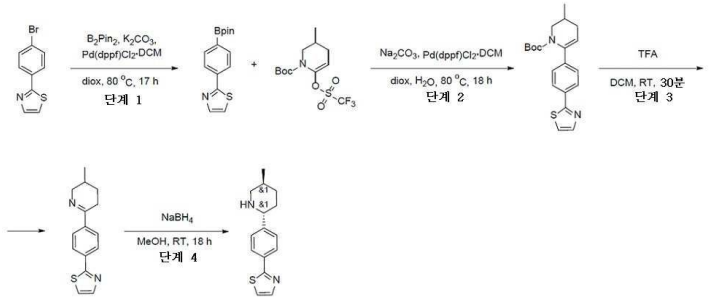
[4058] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 225.1; 관측치 226.2; Rt = 0.741분.

[4059] *단계 6: rac-2,6-다이플루오로-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성*

[4060] 수소화붕소나트륨(24.02 mg, 634.90 μmol)을 메탄올(4 mL) 중 2,6-다이플루오로-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(0.2g, 488.38 μmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 14시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(용리액: 2 - 10분, 80 - 95% 물 - MeOH+NH_3; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, MeOH + NH_3; 칼럼: TRIART C18, 100 x 20 mm, 5μM)에 의해 정제하여 *rac*-2,6-다이플루오로-4-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(0.05g, 220.02 μmol, 45.05% 수율)을 얻었다.

[4061] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.1; 관측치 228.2; Rt = 0.849분.

[4062] **6JJJ. rac-2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸의 합성**

[4063] 

[4064] *단계 1: 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]티아졸의 합성*

[4065] 2-(4-브로모페닐)티아졸(10g, 41.65 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-

2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(11.32g, 44.56 mmol), 아세트산칼륨(16.35g, 166.58 mmol, 10.41 mL) 및 Pd(dppf)Cl2 DCM(1.70g, 2.08 mmol)을 1,4-다이옥산(300 mL)에 혼합하고, 이 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 여러 번 추출하였다. 합한 추출물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]티아졸(10g, 34.82 mmol, 83.61% 수율)을 제공하였다.

[4066] 크로마토그래피 데이터: 120g SiO_2, $CHCl_3$ - MeCN 0~100%, 유량 = 100 mL/분, cv = 7

[4067] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 1.585분.

[4068] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(4-티아졸-2-일페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4069] 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]티아졸(9g, 31.34 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.66g, 25.07 mmol), Pd(dppf)Cl2 DCM(1.02g, 1.25 mmol) 및 탄산나트륨(9.96g, 94.02 mmol, 3.94 mL)을 1,4-다이옥산(105 mL)과 물(35 mL)의 혼합물에첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 tert-부틸 3-메틸-6-(4-티아졸-2-일페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.5g, 15.43 mmol, 49.23% 수율)를 제공하였다.

[4070] 크로마토그래피 데이터: Companion combiflash; 120g SiO_2, HEX-MTBE 0~100%, 유량 = 85 mL/분, cv=7

[4071] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.673분.

[4072] *단계 3: 2-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]티아졸의 합성*

[4073] DCM(15 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(4-티아졸-2-일페닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.5g, 15.43 mmol)의 교반된 용액에 TFA(10g, 87.70 mmol, 6.76 mL)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 수성 NaOH 용액으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]티아졸(3.9g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

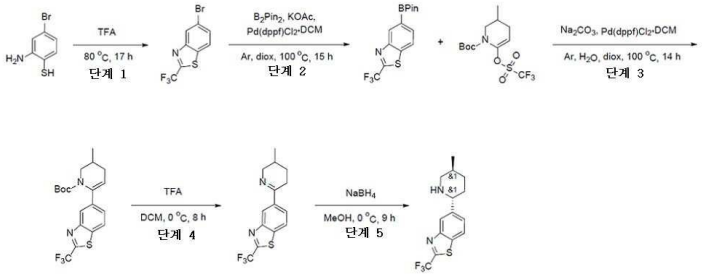
[4074] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 256.2; 관측치 257.0; Rt = 0.961분.

[4075] *단계 4: rac-2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸의 합성*

[4076] 2-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]티아졸(3.9g, 15.21 mmol)을 메탕올(50 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(805.75 mg, 21.30 mmol, 753.04 μL)을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 수성 NaOH 용액, 염수로 세척하고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸(2g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4077] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 258.2; 관측치 259.2; Rt = 0.874분.

[4078] **6KKK. rac-5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸의 합성**

[4079] 

[4080] *단계 1: 5-브로모-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[4081] 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(9.5g, 46.55 mmol)을 트라이플루오로아세트산(70g, 613.93 mmol, 47.30 mL)의 교

반된 용액에 80℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(200 mL)로 희석시키고, EtOAc(2*90 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-브로모-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(9g, 31.91 mmol, 68.54% 수율)을 제공하였다.

[4082] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

[4083] *단계 2: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[4084] 아세트산칼륨(6.26g, 63.81 mmol, 3.99 mL)을 다이옥산(250 mL) 중 5-브로모-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(9g, 31.91 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(9.72g, 38.29 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 Pd(dppf)C12*DCM(1.30g, 1.60 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였따. 이어서, 이것을 냉각시키고, MTBE(600 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜 14.5g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 14.5g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물인 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(7.5g, 22.79 mmol, 71.42% 수율)을 제공하였다.

[4085] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 12H), 7.96 (m, 2H), 8.67 (s, 1H).

[4086] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 329.0; 관측치 330.0; Rt = 1.609분.

[4087] *단계 3: tert-부틸 3-메틸-6-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4088] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(4.52g, 13.73 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.69g, 16.48 mmol)를 물(2 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(2 mL) 중 탄산나트륨(2.91g, 27.47 mmol, 1.15 mL) 및 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(502.41 mg, 686.63 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100 씨에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 증발시키고, 물(120ml)에 붓고, EtOAc(2x90 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 8g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 8g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 3-메틸-6-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 10.04 mmol, 73.10% 수율)를 제공하였다.

[4089] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (s, 9H), 1.54 (d, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.11 (s, 1H).

[4090] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 343.0; Rt = 1.685분.

[4091] *단계 4: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[4092] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 10.04 mmol)의 용액 및 트라이플루오로아세트산(22.89g, 200.78 mmol, 15.47 mL)을 0℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 분쇄된 얼음(50g)을 잔사에 첨가하고, 10% 중탄산나트륨의 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 7.71 mmol, 76.80% 수율)을 제공하였다.

[4093] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

[4094] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 298.2; 관측치 299.2; Rt = 0.965분.

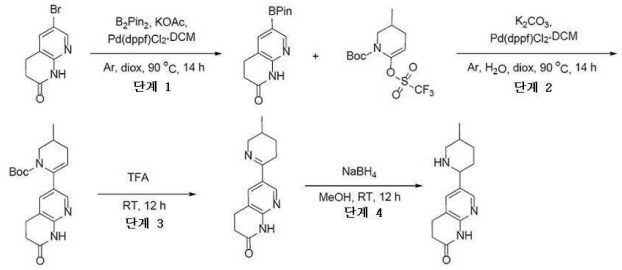
[4095] *단계 5: rac-5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[4096] 수소화붕소나트륨(583.35 mg, 15.42 mmol, 545.19 μL)을 MeOH(30 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 7.71 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 9시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(40 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 rac-5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(1.8g, 5.99 mmol, 77.74% 수율)을 제공하였다.

[4097] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (d, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.16 (s, 1H).

[4098] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.2; Rt = 0.977분.

[4099] **6LLL. rac-6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온의 합성**

[4100] 

[4101] *단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온의 합성*

[4102] 아세트산칼륨(12.53g, 127.72 mmol, 7.98 mL)을 다이옥산(250 mL) 중 6-브로모-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(14.5g, 63.86 mmol)의 용액에 첨가하고 나서, 비스(파나콜라토) 다이보론(17.84g, 70.25 mmol) 및 Pd(dppf)Cl2•DCM(2.61g, 3.19 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 얻어진 석출물을 MTBE에서 결정화시켜 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(14.7g, 53.63 mmol, 83.97% 수율)을 얻었다.

[4103] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (s, 12H), 2.67 (t, 2H), 2.94 (t 2H), 7.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

[4104] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4105] 다이옥산(200 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.70g, 28.09 mmol)의 용액에 물(50 mL) 중 탄산나트륨(8.12g, 76.61 mmol, 3.21 mL)의 용액을 첨가하고 나서, 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(7g, 25.54 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(1.04g, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 물(2x40 mL)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 tert-부틸 3-메틸-6-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.5g, 조질물)를 얻었다.

[4106] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 1.231분.

[4107] *단계 3: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온의 합성*

[4108] TFA(50 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.5g, 27.66 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 용액(200 ml)에

탄산칼륨 포화 수성 용액을 첨가하고, 이어서 DCM(2x300 mL)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(7.1.g, 조질물)을 얻었다.

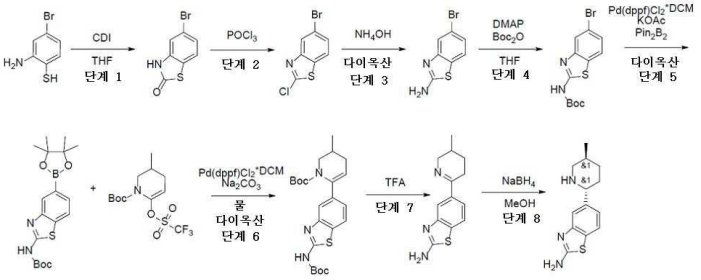
[4109] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (d, 3H), 1.01 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

[4110] *단계 4: rac-6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온의 합성*

[4111] 수소화붕소나트륨(2.21g, 58.36 mmol, 2.06 mL)을 메탄올(100 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(7.1g, 29.18 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x50 mL)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. ○얻어진 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(1.2g, 4.89 mmol, 16.76% 수율)을 얻었다.

[4112] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.2; Rt = 0.791분.

[4113] **6MMM. *rac*-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸-2-아민의 합성**

[4114] 

[4115] *단계 1: 5-브로모벤조[d]티아졸-2(3H)-온의 합성*

[4116] 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(30g, 147.00 mmol)을 건식 THF(500 mL)에 아르곤하에 용해시켰다. 상기 용액에 다이(이미다졸-1-일)메탄온(26.5g, 163.43 mmol)을 아르곤하에 한번에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다(약간 발열반응이 관찰됨). 이어서, 이 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고(발열반응이 지나간 후), 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(300 ml)로 희석시키고, 석출물을 여과시키고, 물(3*50 ml)로 세척하고, 진공중 건조시켜 5-브로모-*3H*-1,3-벤조티아졸-2-온(33.5g, 145.60 mmol, 99.05% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[4117] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.23 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 12.05 (bds, 1H).

[4118] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 230.2; 관측치 231.2; Rt = 1.083분.

[4119] *단계 2: 5-브로모-2-클로로벤조[d]티아졸의 합성*

[4120] 포스포릴 클로라이드(431.84g, 2.82 mol, 261.72 mL) 중 5-브로모-*3H*-1,3-벤조티아졸-2-온(33.5g, 145.60 mmol)의 현탁액을 환류 응축기를 이용해서 110℃에서 32시간 동안 교반하였다(8시간 후 맑은 용액이 형성되었다). 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(300g)을 첨가하고, 석출물을 여과시키고, 물(4*50 ml)로 세척하고 공기 건조시켜 5-브로모-2-클로로-1,3-벤조티아졸(34g, 136.81 mmol, 93.96% 수율)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

[4121] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.68 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

[4122] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 248.2; 관측치 249.2; Rt = 1.159분.

[4123] *단계 3: 5-브로모벤조[d]티아졸-2-아민의 합성*

[4124] 1.4-다이옥산(150 mL) 중 5-브로모-2-클로로-1,3-벤조티아졸(30g, 120.71 mmol) 및 수산화암모늄, 25%

NH_3(136.50g, 150 mL)의 혼합물을 135℃(반응 혼합물의 내부 온도)에서 40시간 동안 오토클레이브 속에서 교반하였다. 냉각 후, 오토클레이브를 개방하고, 얻어진 현탁액을 진공중 건조상태로 농축시켰다. 잔사를 물(250 ml)로 희석시키고, 석출물을 여과시키고, 물(3*50 ml), 50% 수성 에탄올(20 ml) 및 헥산(3*50 ml)으로 연속해서 세척하고, 이어서 진공중 건조시켜 5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-아민(25g, 109.12 mmol, 90.40% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[4125] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.12 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.69 (s, 2H).

[4126] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 1.023분.

[4127] *단계 4: tert-부틸(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트의 합성*

[4128] 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(5.24g, 24.01 mmol, 5.51 mL)을 THF(75 mL) 중 5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-아민(5g, 21.82 mmol) 및 *N,N*-다이메틸피리딘-4-아민(266.63 mg, 2.18 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액을 진공중 농축시켜 대략 20 ml, 이어서 헥산(50 ml)으로 희석시켰다. 석출물을 여과시키고, 헥산(2*20 ml)으로 세척하고, 공기 건조시켜 조질의 *tert*-부틸 *N*-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)카바메이트(6.2g, 18.83 mmol, 86.29% 수율)를 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[4129] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.51 (s, 9H), 7.42 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 12.02 (bds, 1H).

[4130] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 1.588분.

[4131] *단계 5: tert-부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트의 합성*

[4132] 1,4-다이옥산(120 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)카바메이트(6.2g, 18.83 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.26g, 20.72 mmol) 및 아세트산칼륨(3.70g, 37.67 mmol, 2.35 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.54g, 1.88 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, MTBE(120 ml)로 희석시키고, 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시켰다. 여과 케이크를 MTBE(2*50ml)로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 농축시켜 조질의 *tert*-부틸 *N*-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]카바메이트(12g, 조질물)을 갈색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[4133] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.12 (s, 12H), 1.46 (s, 9H), 7.48 (d, 1H), 7.93 (m, 3H).

[4134] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 376.2; 관측치 377.2; Rt = 1.601분.

[4135] *단계 6: tert-부틸 6-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[4136] *tert*-부틸 *N*-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]카바메이트(12g, 19.13 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(6.5g, 18.82 mmol) 및 탄산나트륨(6.08g, 57.40 mmol, 2.40 mL)을 1,4-다이옥산(100 mL)과 물(25 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(781.31 mg, 956.74 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 짧은 실리카겔 패드를 통해서 여과시켰다. 여과 케이크를 1.4-다이옥산(2*25 ml)으로 추가로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 농축시키고,잔사(16g)를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.8g, 4.04 mmol, 21.11% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[4137] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 2.04 (m, 1H),

2.42 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 10.25 (m, 1H).

[4138] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 1.714분.

[4139] *단계 7: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 합성*

[4140] 트라이플루오로아세트산(44.40g, 389.41 mmol, 30 mL) 중 *tert*-부틸 6-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.8g, 4.04 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(30 mL)로 희석시키고, pH=10까지 수성 10% NaOH 용액으로 중화시켰다. 석출물을 여과시키고, 물(2*10 ml)로 세척하고, 공기-건조시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.8g, 3.26 mmol, 80.72% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[4141] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.78 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (s, 1H).

[4142] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.2; Rt = 0.734분.

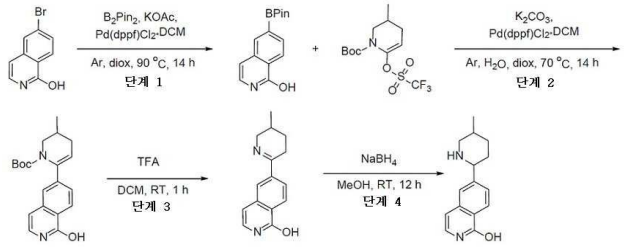
[4143] *단계 8: rac-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 합성*

[4144] MeOH(30 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.8g, 3.26 mmol)의 교반 현탁액에 수소화붕소나트륨(370.06 mg, 9.78 mmol, 345.85 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 25℃까지 가온되게 하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(80 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(700 mg, 2.83 mmol, 86.79% 수율)을 연황색 고체로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[4145] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (s, 1H).

[4146] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 247.2; 관측치 248.2; Rt = 0.766분.

[4147] **6NNN. 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린-1-올의 합성**

[4148] 

[4149] *단계 1: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-1-올의 합성*

[4150] 아세트산칼륨(8.76g, 89.26 mmol, 5.58 mL)을 다이옥산(150 mL) 중 6-브로모아이소퀴놀린-1-올(10g, 44.63 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(12.47g, 49.10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이어서 Pd(dppf)Cl2·DCM(1.82g, 2.23 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 불활성 분위기하에 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(400 mL)로 희석시키고, 물(2x200 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $CHCl_3$-MeCN 시스템으로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-1-올(9.3g, 34.30 mmol, 76.86% 수율)을 제공하였다.

[4151] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 271.2; 관측치 272.2; Rt = 1.133분.

[4152] *단계 2: tert-부틸 6-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4153] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.66g, 4.79 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-1-올(1.3g, 4.79 mmol) 및 탄산나트륨(1.52g, 14.38 mmol, 602.62 μL)을 물(5 mL)과 다이옥산(15 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2·DCM(195.79 mg, 239.75 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸 6-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.47 mmol, 30.63% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4154] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 340.2; 관측치 341.2; Rt = 1.377분.

[4155] *단계 3: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소퀴놀린-1-올*

[4156] TFA(2.51g, 22.03 mmol, 1.70 mL) 중 tert-부틸 6-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.47 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소퀴놀린-1-올(0.35g, 1.46 mmol, 99.16% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

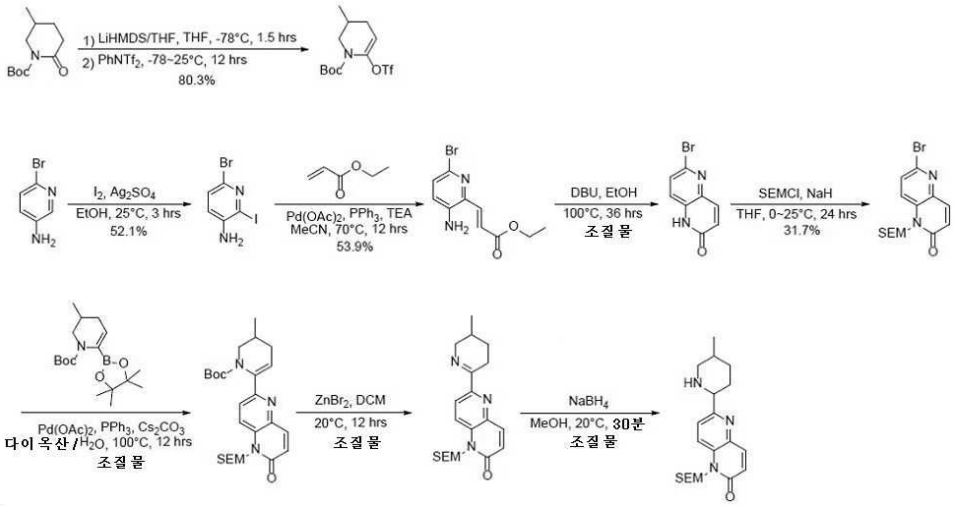
[4157] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 240.2; 관측치 241.2; Rt = 0.684분.

[4158] *단계 4: 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린-1-올의 합성*

[4159] 수소화붕소나트륨(110.21 mg, 2.91 mmol, 103.00 μL)을 MeOH(15 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아이소퀴놀린-1-올(0.35g, 1.46 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린-1-올(0.1g, 412.68 μmol, 28.33% 수율)을 제공하였다.

[4160] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 242.2; 관측치 243.2; Rt = 0.988분.

[4161] 6000 *6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*



[4162]

[4163] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합*

성

[4164] THF(200 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(10g, 46.9 mmol)의 혼합물을 밀봉시키고, 진공하에 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지시키고, 이어서 1M LiHMDS/THF(85 mL, 85 mmol)를 -78℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 1.5시간 -78℃에서 교반하고, 이어서 THF(50 mL) 중 용액 $PhNTf_2$(26g, 72.8 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)으로 세척하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~1% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 60 mL/분, I_2)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(13g, 80.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 5.25 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 12.8, 9.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.49 (m, 1H), 1.77 - 2.00 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 346.1, 관측치 290.0 (t-Bu 절단 질량).

[4165] *단계 2: 6-브로모-2-아이오도-피리딘-3-아민의 합성*

[4166] EtOH(100 mL) 중 6-브로모피리딘-3-아민(10g, 57.8 mmol)의 용액에 Ag_2SO_4(18g, 57.7 mmol) 및 I_2(16g, 63.0 mmol)를 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 EtOH를 제거하고, 이어서 조질물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(100 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 6-브로모-2-아이오도-피리딘-3-아민(9g, 52.1% 수율)을 적색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 298.9, 관측치 298.8.

[4167] *단계 3: 에틸(E)-3-(3-아미노-6-브로모-2-피리딜)프로프-2-에노네이트의 합성*

[4168] MeCN(100 mL) 중 6-브로모-2-아이오도-피리딘-3-아민(9g, 30.1 mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(1.3g, 5.79 mmol), TEA(16.5 mL, 0.118 mol), PPh_3(1.50g, 5.72 mmol) 및 에틸 프로프-2-에노에이트(3.2 mL, 29.5 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉시키고, 진공하에 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지시키고, 이어서 70℃에서 12시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 에틸(E)-3-(3-아미노-6-브로모-2-피리딜)프로프-2-에노에이트(4.4g, 53.9% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 - 7.03 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 273.0, 관측치 273.0.

[4169] *단계 4: 6-브로모-1H-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

[4170] EtOH(20 mL) 중 에틸(E)-3-(3-아미노-6-브로모-2-피리딜)프로프-2-에노에이트(2.2g, 8.11 mmol)의 용액에 EtOH(5 mL) 중 DBU(6.1 mL, 40.9 mmol)의 용액을 20℃하에 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 100℃에서 36시간 동안 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~100%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 50 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 6-브로모-1H-1,5-나프티리딘-2-온(2g, 조질물)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z: 계산치 225.0, 관측치 225.0.

[4171] *단계 6: tert-부틸 3-메틸-6-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4172] 다이옥산(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 6-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(900 mg, 2.53 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.3g, 4.02 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$(114 mg, 0.508 mmol), PPh_3(265 mg, 1.01 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.6g, 4.91 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉시키고, 진공하에 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(800 mg, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 472.3, 관측치 472.2.

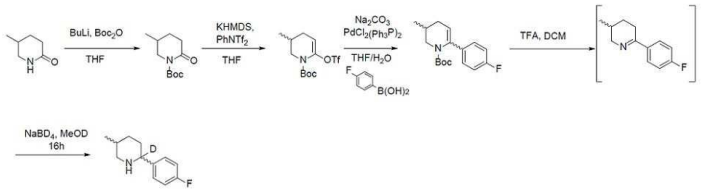
[4173] *단계 7: 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

[4174] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(800 mg, 1.70 mmol)의 용액에 $ZnBr_2$(764 mg, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~50% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 245 nm)에 의해 정제하여 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(600 mg, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.3, 관측치 372.2.

[4175] *단계 8: 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온의 합성*

[4176] MeOH(10 mL) 중 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(600 mg, 1.61 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(93.0 mg, 2.46 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(800 mg, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4177] <u>6PPP. 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-2-d의 합성</u>

[4178] 

[4179] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트*

[4180] 5-메틸피페리딘-2-온(**1**)(3.0g, 26.51 mmol)을 THF(75 mL)에 용해시키고, n-BuLi(17.7 mL의 헥산 중 1.5M 용액, 26.51 mmol)를 -78C에서 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, Boc_2O(8.7g, 9.14 mmol)의 THF(37.5 mL) 용액을 적가 방식으로 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액(30 mL) 및 EtOAc(30 mL)로 반응중지시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 CH_2Cl_2(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/

에틸아세테이트 내지 95/5)에 의해 정제하여 벤질 6- tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트(**2**)를 무색 오일로서 제공하였다(3.20 mg, 56%)

[4181] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.72 (ddd, *J* = 1.9, 4.7, 12.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 10.4, 12.6 Hz, 1H), 2.54-2.35 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.31 (m, 1H) 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 2.8H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.2H)

[4182] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[4183] 무수 THF(23 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트(**2**)(660 mg, 3.09 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. KHMDS의 1M 용액(4.64 mL의 THF 중 1M 용액, 4.64 mmol)을 5분에 걸쳐서 첨가하고, 이 혼합물을 70분 동안 교반하였다. 이어서 $PhNTf_2$의 무수 THF(6.8 mL) 용액(1.1g, 3.09 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서(2시간) 교반하였다. 포화 수성 Na_2CO_3 용액(30 mL) 및 CH_2Cl_2(30 mL)를 첨가하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2(2*30 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/에틸아세테이트 내지 85/15)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(**3**)를 무색 오일로서 제공하였다().

[4184] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.27 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 3.3, 12.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 9.2, 12.7 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 3.7, 6.1, 18.0 Hz, 1H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[4185] *단계 3: tert-부틸 6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[4186] THF(11.6 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(400 mg, 1.16 mmol)의 용액에, 질소 분위기하에, $(Ph_3P)_2PdCl_2$(41 mg, 57.9 μmol), (4-플루오로페닐)보론산(243 mg, 1.74 mmol) 및 2M 수성 Na_2CO_3 용액(9.3 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 물(10mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 다이에틸에터로 추출하고, 건조시키고(Na_2SO_4). 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/에틸아세테이트 내지 1/9)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(**4**)를 무색 오일로서 제공하였다(200 mg, 60%)

[4187] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.24 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 3.4, 12.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 9.2, 12.7 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 3.8, 6.4, 18.6 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 3.7, 8.6, 18.6 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

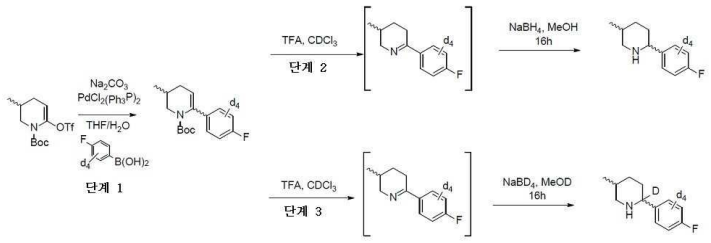
[4188] *단계 4: 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-2-d의 합성*

[4189] TFA(0.86 mL)를 tert-부틸 6-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(50 mg, 0.17 mmol)의 CH_2Cl_2(0.86 mL) 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 1시간 교반하고, 진공하 농축시켰다. 포화 수성 Na_2CO_3 용액(3 mL) 및 CH_2Cl_2(3 mL)를 첨가하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2(2x5 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하여, 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사에 메탄올-d_4(1.7 mL)를 첨가하고 나서 $NaBD_4$(11 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 CH_2Cl_2(3x5 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하여, 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-2-d를 백색 고체로서 얻었다(23 mg, 69%)

[4190] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.90-1.46 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[4191] **6QQQ. 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-2-d 및 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-**

2-d의 합성



[4192]

[4193] *단계 1: tert-부틸 6-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(5)의 합성*

[4194] THF(3.9 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(200 mg, 0.58 mmol)의 용액에, 질소 분위기하에, $(Ph_3P)_2PdCl_2$(20 mg, 29.0 μmol), (4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)보론산(243 mg, 0.58 mmol) 및 2M 수성 Na_2CO_3 용액(2.3 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(10mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 다이에틸 에터로 추출하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10/0 사이클로헥산/에틸 아세테이트 내지 1/9)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(**5**)를 황색 오일로서 제공하였다(80 mg, 47%)

[4195] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.24 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 3.4, 12.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 9.4, 12.2 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 3.9, 6.4, 18.6 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.84 (ddd, J = 3.7, 8.6, 18.6 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[4196] *단계 2: 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-2-d의 합성*

[4197] TFA(0.4 mL)를 tert-부틸 6-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(**5**)(23 mg, 78 mol)의 CH_2Cl_2(0.4 mL) 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 1시간 교반하고, 진공하 농축시켰다. 포화 수성 Na_2CO_3 용액(2 mL) 및 CH_2Cl_2(2 mL)를 첨가하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2(2x2 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하여, 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사에 메탄올(0.4 mL)을 첨가하고 나서 $NaBH_4$(4 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 CH_2Cl_2(3x5 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하여, 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘 백색 고체로서 얻었다(15 mg, 100%).

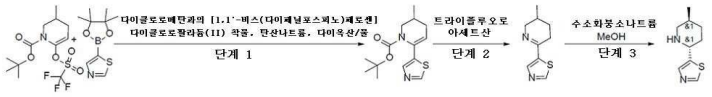
[4198] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.53 (dd, J = 2.2, 11.3 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 1.9, 3.9, 11.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.90-1.46 (m, 3H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[4199] *단계 3: 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-2-d의 합성*

[4200] TFA(2.0 mL)를 CH_2Cl_2(2.0 mL) 중tert-부틸 6-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(**5**)(120 mg, 0.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 1시간 교반하고, 진공하 농축시켰다. 포화 수성 Na_2CO_3 용액(10 mL) 및 CH_2Cl_2(10 mL)를 첨가하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2(2x10 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하여, 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사에 메탄올-d_4(2.0 mL)를 첨가하고 나서 $NaBD_4$(22 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 CH_2Cl_2(3x5 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하여, 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-2-d를 백색 고체로서 얻었다(81 mg, 100%).

[4201] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.13 (ddd, J = 2.0, 3.9, 11.5 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.90-1.46 (m, 3H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[4202] **6RRR. 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸의 합성**

[4203] 

[4204] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-티아졸-5-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[4205] 다이옥산(150 mL) 및 물(50 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-티아졸-5-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(14.61g, 52.11 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)티아졸(10g, 47.37 mmol), 탄산나트륨(15.06g, 142.12 mmol, 5.95 mL)의 용액에, 다이클로로메탄과의 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(1.55g, 1.89 mmol)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 구배 크로마토그래피(헥산-MTBE)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-티아졸-5-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.43 mmol, 3.01% 수율)를 제공하였다.

[4206] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01 (d, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.41 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.96 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

[4207] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 280.15; 관측치 281.2; Rt = 1.29분.

[4208] *단계 2: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)티아졸의 합성*

[4209] 트라이플루오로아세트산(8g, 70.16 mmol, 5.41 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-티아졸-5-일-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.43 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 $NaHCO_3$의 포화용액(50 ml)으로 희석시키고, DCM(3*30 ml)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)티아졸(0.25g, 1.39 mmol, 97.21% 수율)을 얻었다.

[4210] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.00 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

[4211] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 180.1; 관측치 181.2; Rt = 0.466분.

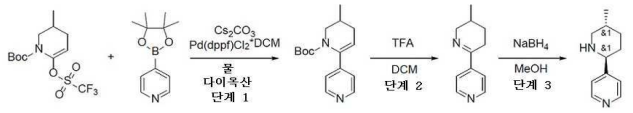
[4212] *단계 3: 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸의 합성*

[4213] MeOH(30 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)티아졸(0.25g, 1.39 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(104.93 mg, 2.77 mmol, 98.07 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 진공 배기시켰다. 잔사를 물(20 ml)로 희석시키고, DCM(3*20 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸(0.25g, 1.37 mmol, 98.89% 수율)을 얻었다.

[4214] ^{1}H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.87 (d, 3H), 1.13 - 1.20 (m, 2H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.84 (m, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.42 (t, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

[4215] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 182.1; 관측치 183.0; Rt = 0.684분.

[4216] **6SSS. rac-4-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)피리딘의 합성**

[4217] 

[4218] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-5,6-다이하이드로-[2,4'-바이피리딘]-1(4H)-카복실레이트의 합성*

[4219] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5.62g, 16.27 mmol) 및 4-피리딜보론산(2g, 16.27 mmol)을 다이옥산에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 철저히 탈기시키고; 탄

산세슘(26.51g, 81.36 mmol), H_2O 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.63 mmol)을 연속해서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시키고; 반응이 완결된 후, 유기 용매를 감압하에 증발시키고, 조질의 혼합물을 EtOAc와 H_2O 간에 분배시켰다. 수층을 추가로 EtOAc로 2회 추출하고; 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 3-메틸-6-(4-피리딜)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4220] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 5.52 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

[4221] *단계 2: 5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2,4'-바이피리딘의 합성*

[4222] *tert*-부틸 3-메틸-6-(4-피리딜)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 25.51 mmol)를 DCM(200 mL)에 용해시키고 나서 TFA(2.91g, 25.51 mmol, 1.97 mL)를 첨가하고 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 10% 수성 NaOH로 세척하고, 유기 용매를 증발시켜 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(3.5g, 20.09 mmol, 78.73% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4223] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.64 (d, 2H).

[4224] *단계 3: rac-4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)피리딘의 합성*

[4225] 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(3.5g, 20.09 mmol)을 MeOH(50 mL) 및 H_2O(10 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(759.89 mg, 20.09 mmol, 710.18 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH=2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(50 mL)로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 4-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(2.5g, 14.18 mmol, 70.61% 수율)을 생성한다.

[4226] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.18 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 8.53 (d, 2H).

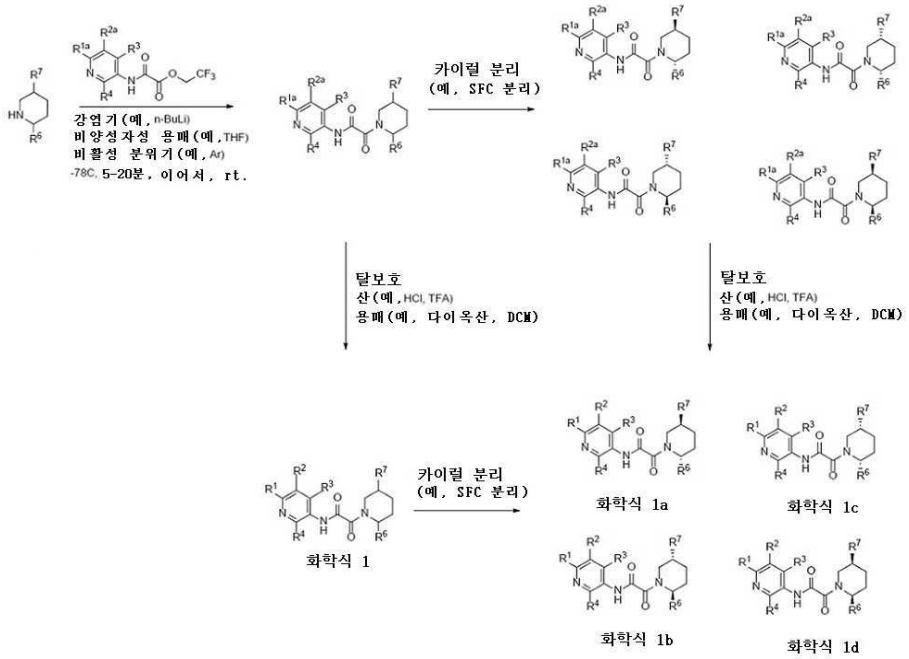
[4227] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 176.2; 관측치 177.2; Rt = 0.226분.

[4228] *반응식 A. 화학식 1의 화합물의 합성*

[4229] 화학식 1, 1a, 1b, 1c 및 1d의 화합물은, R^1, R^2 R^3, R^4, R^6, R^7 및 R^8이 본 명세서에서 정의된 바와 같고, R^1 또는 R^2 중 적어도 하나가 $-NH_2$인 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물이다,

[4230] R^{1a}가 R^1 또는 -NH-PG이고, R^{2a}가 R^2 또는 -NH-PG이다. PG는 본 명세서에 기재된바와 같은 질소 보호기(예컨대, -Boc)이다.

[4231] **일반적 절차 1**



[4232]

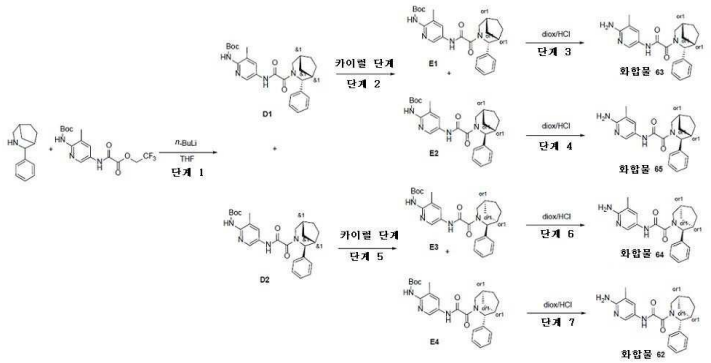
[4233] 소정의 경우에 출발 피페리딘은 이미 시스 또는 트랜스 배열에 있는 것에 주목한다. 이들 경우에, 카이럴 분리 단계는 단지 묘사된 4가지 중 2가지의 거울상이성질체를 초래한다.

[4234] 반응식 A에 나타낸 바와 같이, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 혼합물로부터 분리될 수 있고, 식 중, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 대안적으로, 화학식 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물 이들의 보호된 전구체로부터 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, R^{1a}는 R^1 및 -NH-PG로부터 선택되고, R^{2a}는 R^2 및 -NH-PG로부터 선택되되, PG는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 질소 보호기(예컨대, -Boc)이다. 소정의 실시형태에서(예컨대, R^{1a}가 NH-PG이고 R^1이 $-NH_2$인 경우 또는 R^{2a}가 NH-PG이고 R^2가 $-NH_2$인 경우), 탈보호 단계는 R^{1a}를 R^1로 또는 R^{2a}를 R^2로 전환하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 탈보호는 카이럴 분리 전 또는 후에 일어날 수 있다. 보호기 -PG(예컨대, -Boc)를 제거하기 위한 조건은, 예를 들어, 산성 조건(예컨대, 물/다이옥산, 양성자성 용매(예컨대, 메탄올) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이옥산) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 클로로폼 등) 중 TFA)을 이용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 다이옥산 중 HCl(4.0M)을 이용한다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 DCM 중 HCl(4.0M)을 이용한다.

[4235] 카이럴 분리 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 카이럴 분리는 카이럴 HPLC 정제(칼럼: AD-H III (250*20 mm, 5 μm)의 사용을 통해서 달성될 수 있다. 예시적인 용리액은, 헥산, IPA, MeOH, MeCN 및 H_2O, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[4236] 반응식 A에 나타낸 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물의 제조는 아마이드 결합 커플링 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아마이드 결합 커플링은 강염기(예컨대, 알킬 리튬 염기)의 존재하에 비양성자성 용매(예컨대, THF) 중에서 불활성 분위기하에(예컨대, 아르곤하에) 피페리딘을 2,2,2-트라이플루오로에틸 에스터에 커플링시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 -100℃ 내지 -60℃의 온도에서 발생한다. 일부 실시형태에서, 반응은 -78℃ 부근의 온도에서 발생한다. 일부 실시형태에서 아마이드 결합 커플링은 -78℃에서 THF 중 *n*-BuLi의 사용을 포함한다.

[4237] **실시예 1. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세트아마이드(화합물 63, 화합물 62, 화합물 64, 화합물 65)의 합성**



[4238]

[4239] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-옥소-2-(2-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[4240] THF(50 mL) 중 4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄(0.5g, 2.67 mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(1.01g, 2.67 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(2.60g, 9.34 mmol, 3.76 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(LC 11 60-60-70% 0-1-6분 물-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올), 목표 질량 464 칼럼: SunFire C18 100x19mm, 5um)에 적용하였다. 정제 후 3개 분획이 관찰되었다: 제1 분획(부분입체이성질체의 쌍): 181 mg, 제2 분획(혼합물): 127 mg, 제3 분획(부분입체이성질체의 쌍): 65 mg. 배열은 임의로 배정된다. 분획 1 및 3을 카이럴 분리에 적용하였다. **D1:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 464.5; 관측치 465.2; Rt = 4.122분. **D2:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 464.5; 관측치 465.2; Rt = 4.326분.

[4241] *단계 2: 카이럴 분리(E1 및 E2)*

[4242] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 80-10-10, 12 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 700 mkl. 181 mg의 라세미체로부터 79 mg 및 76 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4243] **E1:** 체류 시간: 33.56분. LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.5; 관측치 365.2; Rt = 5.463분.

[4244] **E2:** 체류 시간: 18.49분. LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.5; 관측치 365.2; Rt = 5.462분.

[4245] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1S,4R,5R)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 63**)의 합성*

[4246] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(*1S,4R,5R*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(79 mg, 170.06 μmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.60g, 43.88 mmol, 2 mL)에 용해시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시키고, 건조시켜 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(LC 11 40-40-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올), 목표 질량 364 칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*1S,4R,5R*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세트아마이드(23 mg, 63.11 μmol, 37.11% 수율)를 얻었다. LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.4; 관측치 365.2; Rt = 2.661분.

[4247] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1S,4S,5R)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 65**)의 합성*

[4248] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(*1S,4S,5R*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(76 mg, 163.60 μmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.60g, 43.88 mmol, 2 mL)에 용해시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시키고, 건조시켜 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(LC 11 40-40-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올), 목표 질량 364 칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*1S,4S,5R*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세트아마이드(21 mg, 57.62 μmol, 35.22% 수율)를

얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.36 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.97 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.4; 관측치 365.2; Rt = 2.640분.

[4249] *단계 5: 카이럴 분리(E3 및 E4)*

[4250] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 40 mkl. 65 mg의 라세미체로부터, 14 mg 및 12 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4251] **E3:** 체류 시간: 27.78분. LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.5; 관측치 365.2; Rt = 5.640분.

[4252] **E4:** 체류 시간: 14.46분. LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.5; 관측치 365.2; Rt = 5.753분.

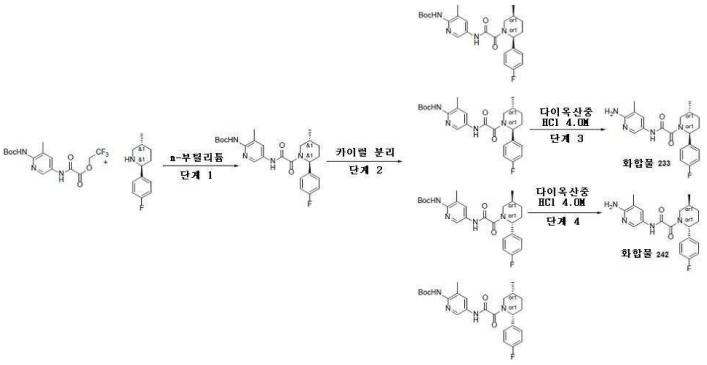
[4253] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1R,4S,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 64**)의 합성*

[4254] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(*1R,4S,5S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(14 mg, 30.14 μmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)에 용해시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시키고, 건조시켜 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(LC 11 40-40-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올), 목표 질량 364 칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*1R,4S,5S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세트아마이드(8 mg, 21.95 μmol, 72.84% 수율)를 얻었다. LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.4; 관측치 365.2; Rt = 2.619분

[4255] *단계 7: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1R,4R,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 62**)의 합성*

[4256] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(*1R,4R,5S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(12 mg, 25.83 μmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)에 용해시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시키고, 건조시켜 조질의 생성물을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(LC 11 40-40-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올), 목표 질량 364 칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*1R,4R,5S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[*3.2.1*]옥탄-3-일]아세트아마이드(7 mg, 19.21 μmol, 74.36% 수율)를 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.36 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.75 (d, 3H), 1.93 (d, 1H), 2.16 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 9.00 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 364.4; 관측치 365.2; Rt = 2.608분.

[4257] **실시예 2. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 233) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 242)의 합성**



[4258]

[4259] *단계 1. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[4260] THF(15 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(585.71 mg, 1.55 mmol)2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.55 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(1.30g, 4.66 mmol, 1.87 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 15분 후에, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(585.71 mg, 1.55 mmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(50-75% ACN, 30ml/분, sunfire C18 19*100, 5uM)에 적용하였다. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(181.7 mg, 386.16 μmol, 24.88% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[4261] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 (d, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.65 - 1.97 (m, 4H), 2.17 - 2.31 (m, 4H), 2.92 - 3.33 (m, 1H, 회전이성체체의 2개의 별개의 신호), 4.19 - 4.76 (m, 1H, 회전이성체체의 2개의 별개의 신호), 5.73 - 6.39 (m, 1H, 회전이성체체의 2개의 별개의 신호), 6.83 (brs, 1H), 7.04 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.39 (s, 1H).

[4262] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 470.5; 관측치 471.2; Rt = 1.495분.

[4263] *단계 2. tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[4264] 입체이성질체의 혼합물을 다음 조건에서 분리시켰다: IC (250*30, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 13 ml/분.

[4265] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 피크 1(P1)에 대한 RT = 23.601분

[4266] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 피크 2(P2)에 대한 RT = 30.270분

[4267] 미량 시스 분획은 실온에서 20.5분 및 28.5분이다.

[4268] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 피크 1(P1)은 **화합물 242**의 제조에 사용하였다. 이 분획에 대한 분석 데이터는 아래에 부여된다:

[4269] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 470.5; 관측치 472.0; Rt = 5.536분.

[4270] RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 27.123분

[4271] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 피크 2(P2)는 **화합물 233**의 제조에 사용하였다.

[4272] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 470.5; 관측치 472.0; Rt = 5.529분.

[4273] RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 36.392분

[4274] *단계 3. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 233**)의 합성*

[4275] 다이옥산(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(32.43 mg, 68.92 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(12.56 mg, 344.61 μmol, 15.71 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(C18, H_2O-ACN, 33-50%ACN, 30ml/분)에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.7 mg, 36.99 μmol, 53.66% 수율)를 베이지색 고체로서 얻었다.

[4276] ^{1}NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.03 (m, 4H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 2.67 - 3.19 (m, 1H), 3.41 - 4.02 (m, 1H), 5.10 - 5.56 (m, 1H), 5.57 - 5.65 (m, 2H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 1H), 10.43 - 10.53 (m, 1H).

[4277] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.2; Rt = 2.774분.

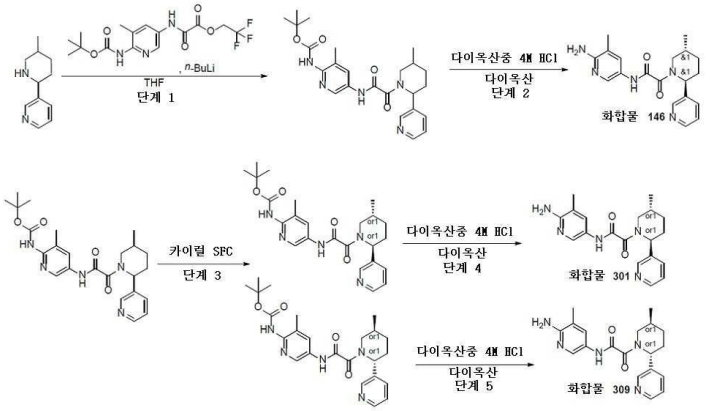
[4278] *단계 3. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 242**)의 합성*

[4279] 다이옥산(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(34.38 mg, 73.07 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(13.32 mg, 365.33 μmol, 16.65 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(C18, H_2O-ACN, 34-51%ACN, 30ml/분)에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.5 mg, 44.54 μmol, 60.96% 수율)를 베이지색 고체로서 얻었다.

[4280] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.69 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 4H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.66 - 3.18 (m, 1H), 3.41 - 4.03 (m, 1H), 5.05 - 5.56 (m, 1H), 5.57 - 6.08 (m, 2H), 6.94 - 7.24 (m, 2H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.62 - 8.08 (m, 1H), 9.69 - 10.55 (m, 1H).

[4281] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 2.787분.

[4282] **실시예 3. 2-(5,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 146), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 301)의 합성 및 단계 5: *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 309)의 합성**



[4283]

[4284] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[4285] THF(10 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.2g, 1.13 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(948.04 mg, 3.40 mmol, 1.37 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 15분 후, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(428.14 mg, 1.13 mmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(2-7 30-55% ACN, 30 ML/분; SUNFIRE C18, 100*19)에 적용하였다. tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.1277g, 281.57 μmol, 24.81% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다.

[4286] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.063분.

[4287] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(**화합물 146**)의 합성*

[4288] 다이옥산(1 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(97.7 mg, 215.42 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(78.54 mg, 2.15 mmol, 98.18 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반되게 두었다. 반응 진행은 HNMR에 의해 모니터링하였다. 석출물을 여과 제거하고, MTBE로 세척하고, 고진공(0.3 mbar)하에 건조시켜 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 22.64 μmol, 10.51% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[4289] ^1H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.84 (m, 1H), 1.08 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 4.60 (m, 3H), 6.15 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 9.18 (m, 1H)

[4290] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 353.4; 관측치 354.4; Rt = 0.710분.

[4291] *단계 3: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 정제*

[4292] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(**화합물 146**, 75.8 mg)를 카이럴 HPLC(칼럼: AD, 250 x 30 mm, 20 um; 용리액: MeOH; 유량: 32 mL/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(17.25 mg) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(17.9 mg)를 백색 고체로서 제공하였다.

[4293] ***tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트**

[4294] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 354.2; Rt = 3.905분.

[4295] 카이럴 HPLC: Rt = 10.33분 (칼럼: IC; 용리액: CO_2/MeOH, 60/40; 유량: 2 mL/분).

[4296] ***tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트**

[4297] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 354.2; Rt = 3.908분.

[4298] 카이럴 HPLC: Rt = 12.42분 (칼럼: IC; 용리액: CO_2/MeOH, 60/40; 유량: 2 mL/분).

[4299] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 301**)의 합성*

[4300] 다이옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(17.25 mg, 38.03 μmol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소(6.93 mg, 190.17 μmol, 8.67 μL)를 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC(용리액: 30 - 80%, 물 - MeOH(NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, MeOH; 칼럼: X-Bridge 19*100 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 301**, 6.9 mg, 19.52 μmol, 51.33% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[4301] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.98 - 1.10 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.72 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 2.05 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.32 (m, 1H), 2.73 - 3.25 (m, 1H), 3.48 - 4.08 (m, 1H), 5.22 - 5.68 (m, 3H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.66 - 7.81 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 1H), 8.46 - 8.53 (m, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 1H), 10.48 - 10.61 (m, 1H).

[4302] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 0.783분.

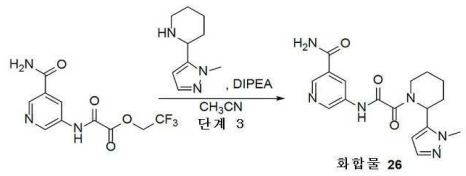
[4303] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 309**)의 합성*

[4304] 다이옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(17.9 mg, 39.47 μmol)의 교반 용액에 다이옥산 중 4M 염화수소(7.20 mg, 197.34 μmol, 8.99 μL)를 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC(용리액: 30 - 80%, 물 - MeOH(NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, MeOH; 칼럼: X-Bridge 19*100 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 309**, 6.8 mg, 19.24 μmol, 48.75% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[4305] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.01 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.70 (m, 1H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.13 - 2.32 (m, 2H), 2.72 - 3.20 (m, 1H), 3.38 - 4.10 (m, 1H), 5.24 - 5.67 (m, 3H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 1H), 8.46 - 8.53 (m, 1H), 8.53 - 8.60 (m, 1H), 10.40 - 10.60 (m, 1H).

[4306] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 0.783분.

[4307] **실시예 4. 5-[[2-[2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 26)의 합성**

[4308] 

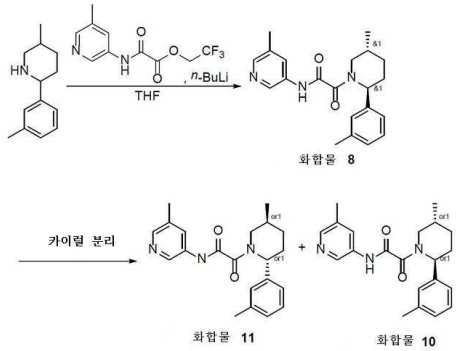
[4309] *단계 1: 5-[[2-[2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 26**)의 합성*

[4310] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(0.2g, 549.48 μmol), 2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘(55.41 mg, 274.74 μmol, HCl) 및 DIPEA(53.26 mg, 412.11 μmol, 71.78 μL)를 CH_3CN(2 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC(용리액: CH_3CN 10-30%, 0 - 5분, 물-CH_3CN, 유량: 30 mL/분, 로딩 펌프: 4 mL/분 CH_3CN; 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5um)에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜 순수한 생성물인 5-[[2-[2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(3.9 mg, 10.94 μmol, 3.98% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[4311] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.82 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 4.68 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 6.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.69 (m, 1H).

[4312] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 0.858분.

[4313] **실시예 5. 5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 29)의 합성**



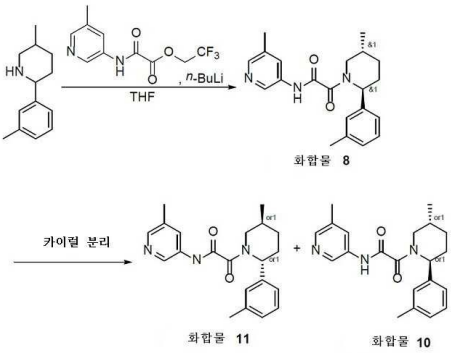
[4314]

[4315] 화합물은 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[4316] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[4317] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.3; 관측치 353.2; Rt = 1.147분.

[4318] **실시예 6. *rac*-2-[(2*R*,5S)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 8)의 합성 및 2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 11) 및 2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 10)에 대한 분리**



[4319]

[4320] *단계 1. rac-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 8**)의 합성*

[4321] THF(20 mL) 중 5-메틸-2-(*m*-톨릴)피페리딘(0.2g, 1.06 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 135.35 mg, 2.11 mmol, 0.84 mL)을 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 동일 온도에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 이 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(277.01 mg, 1.06 mmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수성 용액으로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 얻어진 잔사(0.8g)를 HPLC에 의해 정제하여, *rac*-2-[(2*R*,5S)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 8**, 0.045g, 128.04 μmol, 12.12% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4322] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.21 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.62 (m, 7.6H), 2.98 (t, 0.4H), 3.63 (d, 0.6H), 4.30 (d, 0.4H), 5.10 (s, 0.4H), 5.64 (s, 0.6H), 7.24 (m, 4H), 7.89 (s, 0.4H), 7.97 (s, 0.6H), 8.15 (s, 0.4H), 8.20 (s, 0.6H), 8.55 (s, 0.4H), 8.64 (s, 0.6H), 11.06 (s, 0.4H), 11.08 (s, 0.6H).

[4323] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.4; Rt = 3.361분.

[4324] *단계 2: 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 **11** 및 화합물 **10**)의 카이럴 분리*

[4325] *rac*-2-[(2*R*,5S)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 8**)를 카이럴 크로마토그래피(칼럼: OJ-H 250*20 mm, 5 um, 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15, 유량: 12 mL/분)에 적용하여 2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 11**) 및 2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 10**)를 황색 고체로서 제공하였다.

[4326] **2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 11)**

[4327] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.10 (m, 3H), 1.41 (t, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (m, 6H), 2.82 (d, 0.35H), 3.29 (d, 0.65H), 3.60 (d, 0.65H), 4.09 (d, 0.35H), 5.21 (s, 0.35H), 5.65 (s, 0.65H), 7.03 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.94 (s, 0.35H), 7.99 (s, 0.65H), 8.05 (s, 0.35H), 8.09 (s, 0.65H), 8.52 (s, 0.35H), 8.59 (s, 0.65H), 10.86 (s, 0.35H), 10.91 (s, 0.65H).

[4328] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.0; Rt = 4.962분.

[4329] 카이럴 HPLC: Rt = 23.37분 (칼럼: OJ-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4330] **2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 10)**

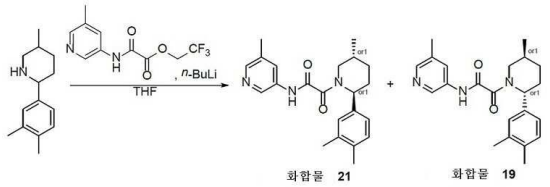
[4331] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.11 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.11 (m,

1H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (m, 6H), 2.83 (d, 0.35H), 3.28 (d, 0.65H), 3.60 (d, 0.65H), 4.10 (d, 0.35H), 5.21 (s, 0.35H), 5.65 (s, 0.65H), 7.03 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.94 (s, 0.35H), 7.99 (s, 0.65H), 8.05 (s, 0.35H), 8.09 (s, 0.65H), 8.52 (s, 0.35H), 8.59 (s, 0.65H), 10.86 (s, 0.35H), 10.91 (s, 0.65H).

[4332] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.0; Rt = 4.966분.

[4333] 카이럴 HPLC: Rt = 9.77분 (칼럼: OJ-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4334] **실시예 7. 2-[(2*S*,5*R*)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 21 및 화합물 19)의 합성**



[4335]

[4336] THF(10 mL) 중 2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-피페리딘(0.7g, 3.44 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 661.59 mg, 10.33 mmol, 4.13 mL)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 이 반응 혼합물에 THF(10 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(902.65 mg, 3.44 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일한 온도에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, MeOH(5 mL)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 진공중 증발시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 역상 HPLC(50%, 물-아세토나이트릴, 0.5-6.5분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um) 및 카이럴 칼럼 크로마토그래피(칼럼: OJ-H 250*20 mm, 5um, 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15, 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하여, 2-[(2*S*,5*R*)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 21**, 48 mg, 131.34 μmol, 3.81% 수율) 및 2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 19**, 55 mg, 150.49 μmol, 4.37% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[4337] **[(2*S*,5*R*)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 21):**

[4338] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 2.29 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 9.65 (m, 1H).

[4339] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 365.2; 관측치 366.2; Rt = 1.397분.

[4340] 카이럴 HPLC: Rt = 6.57분 (칼럼: OJ-3; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.155 mL/분).

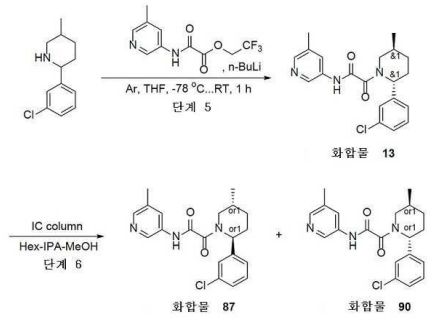
[4341] **2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 19:**

[4342] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 2.30 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.65 (m, 1H).

[4343] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 365.2; 관측치 366.2; Rt = 1.397분.

[4344] 카이럴 HPLC: Rt = 33.27분 (칼럼: OJ-3; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.155 mL/분

[4345] **실시예 8. 2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 13화합물 13), 2-((2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 90) 및 2-((2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 87)의 합성**



[4346]

[4347] THF(10 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 [(5-메틸피리딘-3-일)아미노](옥소)아세테이트(625.10 mg, 2.38 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(1.33g, 4.77 mmol, 1.92 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 15분 후, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.5g, 2.38 mmol)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(2-7분 50-100% MeOH(0.1% 수산화암모늄), 30 mL/분; 칼럼: YMC-ACTUS TRIAT C18 100*20 5 마이크로M)에 적용하였다. 2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(6.7 mg, 18.02 μmol, 7.56e-1% 수율)를 연황색 검으로서 얻었으며, 이것은 서서히 결정화되었다.

[4348] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.48 (m, 1H).

[4349] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 371.2; 관측치 372.2; Rt = 1.236분.

[4350] 카이럴 분리는 IC chiralpak (250*20, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 Hex-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분; 주입 용적 5 mkL)를 사용해서 수행하여 2-((2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 90**)(56.84 mg, 152.85 μmol, 32.80% 수율) 및 2-((2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 87**)(40.55 mg, 109.05 μmol, 23.40% 수율)를 제공하였다.

[4351] **2-((2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 87:**

[4352] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 11.06 (m, 1H).

[4353] LCMS(ESI): $[M+4H]^+$ m/z: 계산치 371.2; 관측치 375.3; Rt = 5.04분.

[4354] RT (IC, Hex-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 30.688분.

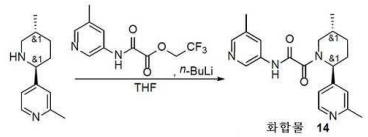
[4355] **2-((2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 90:**

[4356] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 11.06 (m, 1H).

[4357] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 371.2; 관측치 372.3; Rt = 5.03분.

[4358] RT (IC, Hex-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 20.398분.

[4359] **실시예 9. 2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 (화합물 14)의 합성**

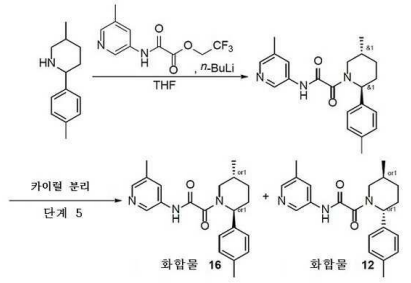
[4360] 

[4361] THF(20 mL) 중 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.187g, 982.74 μmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 125.90 mg, 1.97 mmol, 0.78 mL)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(257.66 mg, 982.74 μmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, 진공중 증발시켰다. 조질의 생성물(1g)을 역상 HPLC에 의해 정제하여 생성물인 2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.058g, 164.57 μmol, 16.75% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4362] ^{1}H NMR (DMSO-d_6+CCl_4, 400 MHz): δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.79 (m, 0.4H), 3.25 (m, 0.6H), 3.89 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 10.93 (m, 1H).

[4363] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 1.923분.

[4364] **실시예 10. 2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 16 및 2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 12)의 합성**

[4365] 

[4366] *단계 1: rac-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(p-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[4367] THF(25 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 [(5-메틸피리딘-3-일)아미노](옥소)아세테이트(1.39g, 5.28 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 2.94g, 10.57 mmol, 4.25 mL)을 아르곤 분위기하에 적가 방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 동일 온도에서 15분 동안 교반하였다. 15분 후, 이 용액에 5-메틸-2-(*p*-톨릴)피페리딘(1g, 5.28 mmol)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수성 용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC (용리액: CH_3CN, 50 - 55%, 2 - 7분, 유량: 30 mL/분; 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5uM)에 의해 정제하여, *rac*-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.0731g, 208.00 μmol, 3.94% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[4368] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 3.269분.

[4369] *단계 2: 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(p-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(p-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 16** 및 **화합물 12**)의 카이럴 분리*

[4370] *rac*-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.0621g, 176.70 μmol)를 카이럴 크로마토그래피(칼럼: Chiralcel OJ-H 250*20 mm, 5 um, 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15, 유량: 15 mL/분)에 적용하여, 2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 16,** 30.5 mg) 및 2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아

세트아마이드(**화합물 12**, 23.4 mg)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[4371] **2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드화합물 16:**

[4372] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.12 (m, 6H), 1.40 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.37 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.90 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.57 (m, 1H).

[4373] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 1.218분.

[4374] 카이럴 HPLC: Rt = 13.72분 (칼럼: OJ-3; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.15 mL/분).

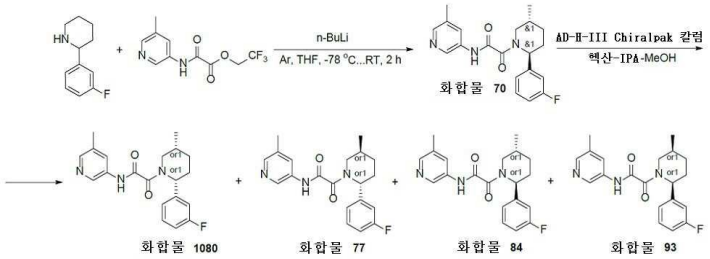
[4375] **2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(*p*-톨릴)-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 12:**

[4376] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.12 (m, 6H), 1.41 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.37 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.57 (m, 1H).

[4377] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.0; Rt = 1.218분.

[4378] 카이럴 HPLC: Rt = 40.48분 (칼럼: OJ-3; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.15 mL/분).

[4379] **실시예 11. rac-2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 70), 2-[(2S,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1080), 2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 77), 2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 84), 및 2-[(2R,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 93)의 합성**

[4380] 

[4381] *단계 1: rac-2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 70**)의 합성*

[4382] THF(50 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 [(5-메틸피리딘-3-일)아미노](옥소)아세테이트(406.99 mg, 1.55 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(864.64 mg, 3.10 mmol, 1.25 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 15분 후, 2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.55 mmol)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(SunFira C18 19*100 mm 5mkm 칼럼; 2-7분 40-65% MeCN, 유량 30 mL/분)에 적용하였다. HPLC 후, 2개 분획을 얻었다: 2-[2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(81.6 mg, 229.60 μmol, 14.79% 수율)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 그리고 2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(9.9 mg, 27.86 μmol, 1.79% 수율).

[4383] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 11.04 (m, 1H).

[4384] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 355.1; 관측치 356.4; Rt = 3.052분.

[4385] *단계 2: 2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 카이럴 분리*

[4386] 2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 카이럴 분리는 AD-H-III(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 ml/분을 사용해서 수행하여 **화합물 1080** - 2-[(2S,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(4.77 mg, 5.85%; RT = 21.76분), **화합물 77** - 2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(27.41 mg, 33.62%; RT = 33.70분), **화합물 84** - 2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(3.18 mg, 3.90%; RT = 39.42분), 및 화합물 **93** - 2-[(2R,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(32.62 mg, 39.98%; RT = 27.90분)를 제공하였다.

[4387] **2-[(2S,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 1080:**

[4388] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 21.760분.

[4389] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 9.63 (m, 1H).

[4390] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 4.859분.

[4391] **2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 77:**

[4392] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 33.704분.

[4393] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.11 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 10.91 (m, 1H).

[4394] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 4.808분.

[4395] **2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 84**

[4396] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 39.426분.

[4397] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 500 MHz): δ (ppm) 0.88 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 9.66 (m, 1H).

[4398] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.0; Rt = 4.705분.

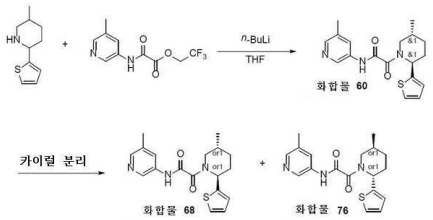
[4399] **2-[(2R,5R)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 93:**

[4400] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 27.991분.

[4401] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 2.80 (m, OH), 3.28 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 10.91 (m, 1H).

[4402] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 4.821분.

[4403] **실시예 12. 2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 60, 화합물 68, 화합물 76)의 합성**

[4404] 

[4405] *단계 1:. rac-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 (**화합물 60**)의 합성*

[4406] THF(15 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 [(5-메틸피리딘-3-일)아미노](옥소)아세테이트(433.85 mg, 1.65 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(921.70 mg, 3.31 mmol, 1.33 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 15분 후, 5-메틸-2-(2-티엔일)피페리딘(0.3g, 1.65 mmol)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(2-7 35-60%acn, 30ml/분; sunfire C18 100*19, 5uM)에 적용하였다. HPLC 후에 2개 분획의 *N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(84.5 mg, 246.04 μmol, 14.87% 수율)를 얻었다: 49.8 mg(98.98% 순도) 및 34.7mg(96.38% 순도).

[4407] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

[4408] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.4; 관측치 344.2; Rt = 3.273분.

[4409] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 68** 및 **화합물 76**)*

[4410] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 5 mkl. 39 mg의 라세미체로부터, 17.01 mg 및 17.38 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4411] ***2-((2R,5S)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 68:***

[4412] **체류 시간: 17.81분**

[4413] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 11.03 (s, 1H).

[4414] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.4; 관측치 344.2; Rt = 4.460분.

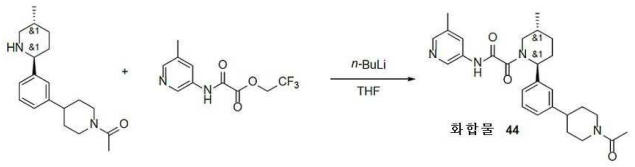
[4415] ***2-((2S,5R)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 76:***

[4416] **체류 시간: 22.70분**

[4417] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 11.03 (m, 1H).

[4418] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.4; 관측치 344.2; Rt = 4.475분.

[4419] **실시예 13. *rac*-2-((*2R,5S*)-2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 44)의 합성**



화합물 44

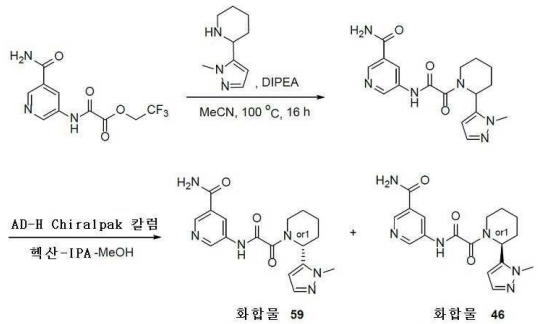
[4420]

[4421] THF(50 mL) 중 1-[4-[3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-1-피페리딜]에탄온(500.00 mg, 1.66 mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(479.97 mg, 1.83 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(1.16g, 4.16 mmol, 1.67 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(19_R1+FA 1-6분 55-55% 물-MeOH+FA, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH+FA))에 적용하여 2-[(*2S,5R*)-2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(7 mg, 15.13 μmol, 9.09e-1% 수율)를 얻었다.

[4422] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.12 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 8.06 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 10.91 (m, 1H).

[4423] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 462.6; 관측치 463.2; Rt = 1.206분.

[4424] **실시예 14. rel-(R)-5-(2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 59) 및 rel-(S)-5-(2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 46)의 합성**



화합물 59 화합물 46

[4425]

[4426] *단계 1: 5-[[2-[2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4427] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(0.5g, 1.72 mmol), 2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘(283.73 mg, 1.41 mmol, HCl) 및 dipea(443.85 mg, 3.43 mmol, 598.19 μL)를 아세토나이트릴(5 mL)에 혼합하고, 밀봉된 튜브에서 100℃에서 격렬하게 교반하면서 가열하였다. 16 시간 후, 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 증발시키고, 조질의 생성물을 HPLC(용매 혼합물로서 H_2O/MeOH + NH_3; YMC-ACTUS TRIART C18, 100*20 mm, 5 um 칼럼)에 적용하여 5-[[2-[2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24 mg, 67.34 μmol, 3.92% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.82 (m, 3H), 2.12 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), NH_2는 관찰되지 않는다. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 2.056분.

[4428] *단계 2: rel-(R)-5-(2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 59**) 및 rel-(S)-5-(2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 46**)의 합성*

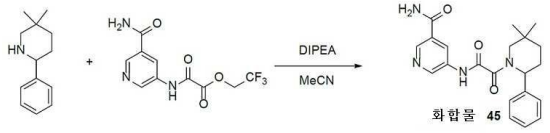
[4429] 5-[[2-[2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24.0 mg, 67.34 μmol)를 AD-HII Chiralpak 칼럼 및 이동상으로서 50-25-25 헥산-IPA-MeOH, 유량 12 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 59** - rel-(R)-5-(2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마

이드(8.04 mg, 22.56 μmol; 33.5% 수율; RT (AD-HII, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량 12 mL/분) = 32.552분) 및 화합물 **46** - rel-(S)-5-(2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(8.8 mg, 24.69 μmol; 36.67% 수율; RT (AD-HII, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분) = 18.482분)를 제공하였다.

[4430] **화합물 46:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 22.757분. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.86 (m, 3H), 2.12 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.11 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 9.83 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 356.9; Rt = 3.484분.

[4431] **화합물 59:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 38.353분. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.83 (m, 3H), 2.12 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.12 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 9.75 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 356.9; Rt = 3.480분.

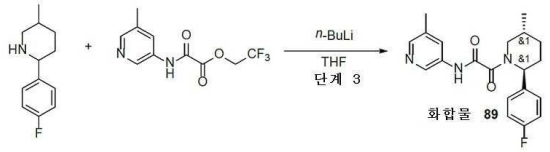
[4432] **실시예 15. 5-(2-(5,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 45)의 합성**

[4433] 

[4434] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(150 mg, 515.14 μmol), 5,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(97.51 mg, 515.14 μmol) 및 DIPEA(66.58 mg, 515.14 μmol, 89.73 μL)를 아세토나이트릴(1 mL)에 혼합하고, 100℃에서 16시간 동안 격렬하게 교반하면서 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 여과시키고, 진공중 증발시키고, HPLC(칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um 및 이동상으로서 MeOH+NH_3)에 적용하여, 5-[[2-(5,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(3.9 mg, 10.25 μmol, 1.99% 수율)를 얻었다.

[4435] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (m, 3H), 1.03 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 6.11 (m, 3H), 7.26 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.95 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 1.192분.

[4436] **실시예 16. *rac*-2-((*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 89)의 합성**

[4437] 

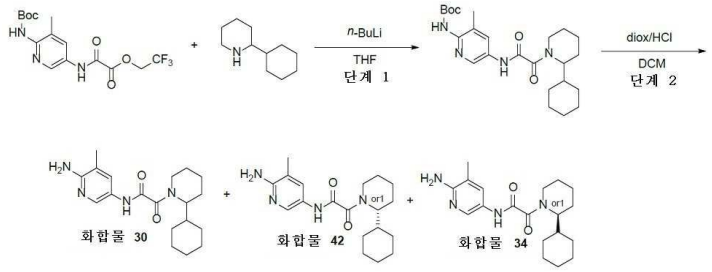
[4438] THF(15 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 [(5-메틸피리딘-3-일)아미노](옥소)아세테이트(406.99 mg, 1.55 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(864.64 mg, 3.10 mmol, 1.25 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 15분 후, 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.55 mmol)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온시키고, NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시키고, HPLC(칼럼 SunFire 100*19mm 5 um, ACN+FA(0.01%) 용리액으로서 혼합물)에 적용하였다. 2-[(*2S,5R*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(13.1 mg, 36.86 μmol, 2.37% 수율)를 두 분획으로 얻었다: 7.4mg(LCMS로 98.21%, 단일 부분입체이성질체) 및 5.7mg(LCMS로 100%, 부분입체이성질체의 혼합물). 담황색 검, 이것은 서서히 결정화됨.

[4439] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.90 (m, 1H),

8.16 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 11.02 (m, 1H).

[4440] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 355.4; 관측치 356.2; Rt = 3.033분.

[4441] **실시예 17. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 30, 화합물 42, 화합물 34)의 합성**



[4442]

[4443] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[4444] THF(15 mL) 중 2-사이클로헥실피페리딘(306.90 mg, 1.19 mmol)의 용액에 헥산 중 2.5M *n*-부틸리튬 용액(458.37 mg, 7.16 mmol, 3 mL)을 적가방식으로 -70℃에서 Ar하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -70℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.45g, 1.19 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -70℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(수성)(50 ml)으로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로헥실-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 조질물)를 제공하였다.

[4445] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (m, 6H), 1.26 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.69 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 9.06 (m, 1H), 9.65 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 444.5; 관측치 445.2; Rt = 1.572분.

[4446] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 30**, **화합물 42**, **화합물 34**)의 합성*

[4447] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(732.27 mg, 2.81 mmol, 697.40 μL, 14% 순도)을 DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로헥실-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 281.17 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 0.5g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 55%; 0-5분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여 **화합물 30** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-사이클로헥실-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33 mg)를 제공하였다. 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5%)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 34** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S*)-2-사이클로헥실-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12 mg, 34.84 μmol, 24.78% 수율) 및 화합물 **42** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R*)-2-사이클로헥실-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12.1 mg, 35.13 μmol, 24.99% 수율)를 제공하였다.

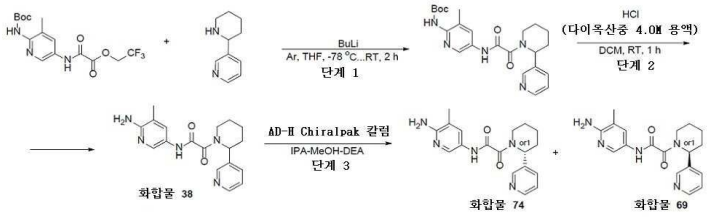
[4448] **화합물 30:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (m, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.64 (m, 5H), 1.80 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.13 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 2.912분.

[4449] **화합물 42: 체류 시간: 32.70분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.78 (m, 4H), 2.08 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 10.13 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt =

1.103분.

[4450] **화합물 34: 체류 시간: 24.50분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (m, 3H), 1.20 (m, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.63 (m, 5H), 1.78 (m, 4H), 2.08 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 10.13 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 4.052분.

[4451] **실시예 18. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 74) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 69)의 합성**

[4452] 

[4453] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[4454] THF(29 mL) 중 3-(2-피페리딜)피리딘(300.97 mg, 1.86 mmol)의 용액에 부틸리튬(392.19 mg, 6.12 mmol, 2.45 mL)을 -78℃에서 Ar하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.7g, 1.86 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(수성)(30 ml)으로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.51g, 1.16 mmol, 62.55% 수율)를 제공하였다.

[4455] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 439.2; 관측치 440.2; Rt = 1.058분.

[4456] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 38**)의 합성*

[4457] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)을 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.51g, 1.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.3 g을 분취 HPLC(100% 메탄올-물, 유량 30ml/분)에 의해 정제하여, 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.0381g, 101.37 μmol, 8.74% 수율, HCl)를 제공하였다

[4458] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.43 (s, 1H).

[4459] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 0.622분.

[4460] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 74**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 69**)의 합성*

[4461] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: AD-H (250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼, 이동상으로서 IPA-MeOH-DEA, 50-50-0.2, 0.5 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 74** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.01467g, 39.03 μmol, 36.67% 수율, HCl; RT = 80.477분) 및 화합물 **69** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(8.15 mg, 21.68 μmol, 20.37% 수율, HCl; RT = 51.702분)를 제공하였다.

[4462] **화합물 74** RT (AD-H, IPA-MeOH-DEA, 50-50-0.2, 0.5 ml/분) = 80.789분.

[4463] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.41 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.66 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.57 (m, 1H),10.59 (s, 1H)

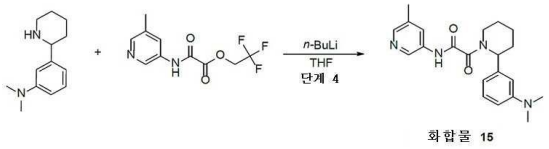
[4464] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 2.562분.

[4465] **화합물 74** RT (AD-H, IPA-MeOH-DEA, 50-50-0.2, 0.5 ml/분) = 51.702분.

[4466] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.41 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.49 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 10.59 (s, 1H)

[4467] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 2.570분.

[4468] **실시예 19. 2-(2-(3-(다이메틸아미노)페닐)피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 15)의 합성**



화합물 15

[4469]

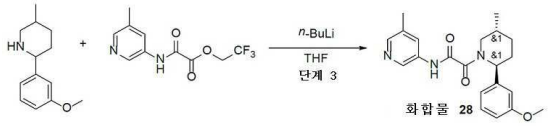
[4470] *단계 1: 2-(2-(3-(다이메틸아미노)페닐)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 15**)의 합성*

[4471] *n*-부틸리튬(250.82 mg, 3.92 mmol)(헥산 중 2.5M)을 THF(20 mL) 중 *N,N*-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(0.4g, 1.96 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(513.31 mg, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 이 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 여기에 NH_4Cl(0.6g) 수성 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사(1g)를 HPLC(이동상, 칼럼): 16_ACN 36% 0.5-6.5분; 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 366; 칼럼 SunFire 100*19mm 5 um)에 적용하여 2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.054g, 147.36 μmol, 7.53% 수율)를 얻었다.

[4472] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.89 (m, 6H), 3.08 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.62 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 11.09 (m, 1H).

[4473] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.5; 관측치 367.2; Rt = 2.518분.

[4474] **실시예 20. *rac*-2-((*2R,5S*)-2-(3-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 28)의 합성**



화합물 28

[4475]

[4476] 부틸리튬(187.21 mg, 2.92 mmol)(헥산 중 2.5M)을 THF(20 mL) 중 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.46 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(383.13 mg, 1.46 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 그 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 여기에 NH_4Cl(0.6g) 수성 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사(4g)를 HPLC(칼럼 SunFire 100*19mm 5 um, 물-

MeCN 용리액으로서 혼합물)에 의해 정제하여, 2-[(*2S,5R*)-2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(130.90 mg, 356.25 μmol, 24.38% 수율)를 얻었다.

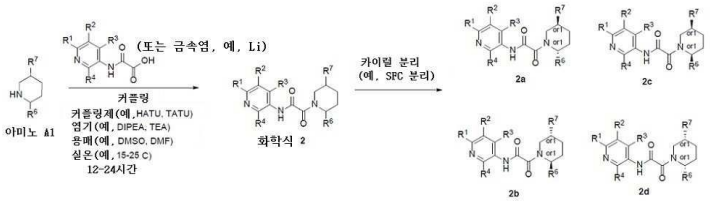
[4477] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 6.88 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 11.06 (m, 1H).

[4478] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 367.4; 관측치 368.2; Rt = 1.193분.

[4479] *반응식 B. 화학식 2의 화합물의 합성*

[4480] 화학식 2, 2a, 2b, 2c 및 2d의 화합물은, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 및 R^8이 본 명세서에 기재된 바와 같은 것인 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물이다.

[4481] **일반적 절차 2**

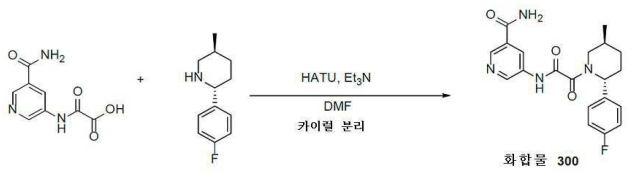
[4482] 

[4483] 분리 단계는 선택적이고, 상세히 설명된 절차에 기재된 바와 같이, 소정의 경우에 시스/트랜스 부분입체이성질체를 분리하는 데, 소정의 경우에 별개의 거울상이성질체를 분리하는 데 사용되는 것에 유의한다. 소정의 경우에, 출발 피페리딘은 정의된 시스 또는 트랜스 배치에 있고 - 이러한 경우에, 카이럴 분리 단계는 묘사된 4개 중 2개의 거울상이성질체로만 얻는다.

[4484] 카이럴 분리 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 카이럴 분리는 카이럴 HPLC 정제(칼럼: AD-H III(250*20 mm, 5 μm)의 사용을 통해서 달성될 수 있다. 예시적인 용리액은, 헥산, IPA, MeOH, MeCN 및 H_2O, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[4485] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 아마이드 결합 커플링을 포함하는 방법을 통해서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아마이드 결합 커플링은 피페리딘 및 카복실산을 이용한다. 아마이드 결합 커플링을 용이하게 하는 것으로 알려진 조건의 예는 커플링제, 예컨대, CDI, HATU, HOBT, HBTU 또는 PyBOP, 염기, 예컨대, 수소화물 염기, 예컨대, NaH 또는 KH, 아민 염기, 예컨대, DBU, NEt_3 및 $NEt(^iPr)_2$ 또는 탄산염 염기, 예컨대, Na_2CO_3, K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3를 포함하는 것 및 일 실시형태에서는, 반응물을 0℃에서 내지 실온에서 교반하는 것 또는 다른 실시형태에서는 70℃ 또는 그 초과의 온도에서, 예를 들어, 70℃ 내지 110℃의 범위 또는 70℃ 내지 80℃의 범위의 온도에서 또는 80℃에서 교반하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 반응은, 제한되지 않지만, DMF 및 MTBE와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, Et_3N 및 DMF를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, Et_3N 및 MeCN의 이용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 TATU, Et_3N 및 DMF의 이용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 이용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, DIPEA 및 DMF의 이용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, TEA 및 DMSO의 이용을 포함한다.

[4486] **실시예 21. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 300)의 합성**

[4487] 

[4488] DMF(70 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(HCl salt, 5.34g, 21.73 mmol) 및 (2*R*,5*S*)-

2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(4.2g, 21.73 mmol)(중간체 4A)의 교반된 용액에 HATU(8.26g, 21.73 mmol) 및 Et_3N(8.80g, 86.93 mmol, 12.12 mL)을 0℃에서 각각 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 9시간 동안 교반하였다. 9시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(300 mL)에 부었다. 수성층을 EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 x 40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물(8g)을 얻었다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 용리액: MTBE 중 10 - 100% CH_3OH)에 의해 정제하여, (5.2g, 13.53 mmol, 62.25% 수율) 생성물을 얻었다. 생성물을 카이럴 HPLC 정제(칼럼: AD-H III (250*20 mm, 5 um), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 mL/분)에 적용하였다. 2가지 상이한 분획을 혼합하고, MeOH로 희석시키고, 회전 증발기에서 30℃에서 증발시키고, 이어서 오일 펌프(0.5 mm Hg)하에서 35℃에서 8시간 동안 건조시켜, 순수한 생성물인 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 300_3**, 3.6g, 9.37 mmol, 52.94% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.22 (m, 1H).

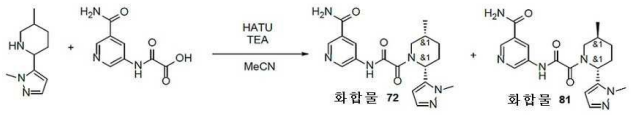
[4489] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.0; Rt = 3.021분.

[4490] 카이럴 HPLC: Rt = 35.17분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4491] $_{\alpha}^{21}$D = + 98.75 (EtOH, 0.25M)

[4492] mp = 100 - 122℃

[4493] **실시예 22. 5-(2-(5-메틸-2-(1-메틸-*1H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 72, 화합물 81)의 합성**

[4494] 

[4495] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트;트라이에틸암모늄(0.25g, 805.55 μmol), HATU(336.92 mg, 886.10 μmol) 및 트라이에틸아민(244.54 mg, 2.42 mmol, 336.83 μL)을 건식 ACN(20 mL)에 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 여기에 5-메틸-2-(1-메틸-*1H*-피라졸-5-일)피페리딘(203.15 mg, 805.55 μmol, 2HCl)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(2-7분15-30% acn, 30 ml/분; 칼럼: SunFire C18 100*19 5마이크로M)에 적용하였다. 3개 분획을 얻었다: 7.5 mg(LCMS에 의해 95.65%)의5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(7.5 mg, 20.25 μmol, 2.51% 수율) 및 23mg(LCMS에 의해 100%)+99mg(LCMS에 의해 95.17%)의 5-[[2-[(*2S,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(122.9 mg, 331.80 μmol, 41.19% 수율).

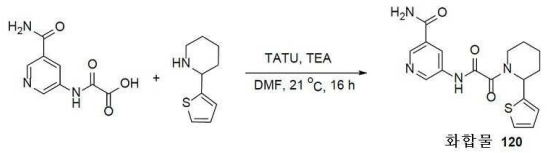
[4496] **화합물 72:** ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.83 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.93 (m, 2H), 9.68 (m, 1H).

[4497] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 370.4; 관측치 371.2; Rt = 2.432분.

[4498] **화합물 81:** ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.15 (m, 5H), 3.40 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.89 (m, 2H), 9.60 (m, 1H).

[4499] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 370.4; 관측치 371.2; Rt = 2.432분.

[4500] **실시예 23. 5-[[2-옥소-2-[2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 120)의 합성**

[4501] 

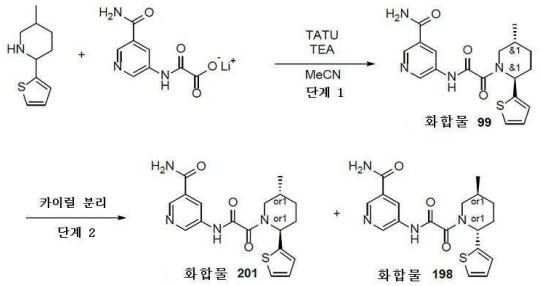
화합물 120

[4502] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(991.96 mg, 4.74 mmol, Et_3N), TATU(1.68g, 5.22 mmol) 및 트라이에틸아민(959.81 mg, 9.49 mmol, 1.32 mL)을 건식 DMF(50 mL)에 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 여기에 2-(2-티엔일)피페리딘(1.06g, 5.22 mmol, HCl)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 CC(SiO_2, 이동상으로서 Hex-EtOAc)에 의해 정제하여, 5-[[2-옥소-2-[2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.26g, 725.42 μmol, 15.30% 수율): 0.26g(LCMS에 의해 96.9%) 및 0.6g(LCMS에 의해 84.77%)의 2개 분획을 제공하였다.

[4503] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ 1.51 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[4504] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.1; 관측치 359.2; Rt = 1.029분.

[4505] **실시예 24. 5-(2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 99, 화합물 198, 화합물 201)의 합성**

[4506] 

[4507] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[4508] 5-메틸-2-(2-티엔일)피페리딘(0.3g, 1.65 mmol), 2-(7-Aza벤조트라이아졸e-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(532.94 mg, 1.65 mmol) 및 트라이에틸아민(334.89 mg, 3.31 mmol, 461.28 μL)을 건식 MeCN(25 mL) 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 여기에 리튬 [(5-카바모일피리딘-3-일)아미노](옥소)아세테이트(355.92 mg, 1.65 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, HPLC(20-45% MeCN, 30 ml/분; SUNFIRE C18, 100*19,5 μM)에 적용하였다. 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10.5 mg, 28.19 μmol, 1.70% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[4509] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.09 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.24 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 9.90 (s, 1H).

[4510] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.4; 관측치 373.2; Rt = 1.213분.

[4511] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 198** 및 **화합물 201**)*

[4512] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 2 mkl. 46 mg의 라세미체로부터, 23 mg 및 23 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4513] **rel-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드화합물 198:**

[4514] **체류 시간: 31.34분**

[4515] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.21 (m, 1H).

[4516] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.4; 관측치 373.2; Rt = 4.479분.

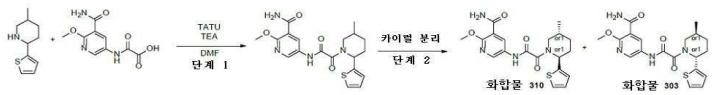
[4517] **rel-5-(2-((2S,5R)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드화합물 201:**

[4518] **체류 시간: 21.28분**

[4519] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.21 (m, 1H).

[4520] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.4; 관측치 373.2; Rt = 4.478분.

[4521] **실시예 25. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 310, 화합물 303)의 합성**

[4522] 

[4523] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[4524] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.47 mmol, Et_3N), TATU(567.73 mg, 1.76 mmol) 및 트라이에틸아민(148.64 mg, 1.47 mmol, 204.74 μL)을 건식 DMF(25 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 5-메틸-2-(2-티엔일)피페리딘(266.32 mg, 1.47 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(40-40-80% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올); 칼럼: XBridge C18 100x20mm, 5um)에 적용하였다. 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(258.7 mg, 642.79 μmol, 43.76% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4525] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.07 (m, 1H), 1.28 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 9.09 (m, 1H), 10.07 (m, 1H).

[4526] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.4; 관측치 403.2; Rt = 3.394분.

[4527] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 310** 및 **화합물 303***

[4528] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 80-10-10, 25 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 5 mkl. 250 mg의 라세미체로부터, 107.68 mg 및 111.65 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4529] **rel-2-메톡시-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 화합물 310:**

[4530] **체류 시간: 23.85분**

[4531] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.29 - 1.48 (m, 1H), 1.82 - 2.00 (m, 2H), 2.01 - 2.22 (m, 2H), 2.87 - 3.27 (m, 1H), 3.50 - 4.07 (m, 4H), 5.42 - 5.89 (m, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 2H), 8.44 - 8.52 (m, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 1H), 11.00 - 11.07 (m, 1H).

[4532] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.4; 관측치 403.2; Rt = 3.297분.

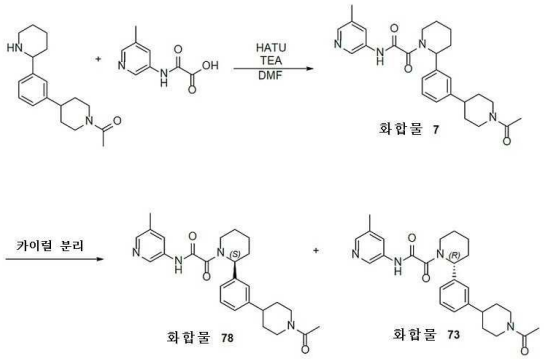
[4533] **rel-2-메톡시-5-(2-((2S,5R)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 화합물 303:**

[4534] **체류 시간: 29.57분**

[4535] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.11 (m, 3H), 1.26 - 1.46 (m, 1H), 1.66 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.34 (m, 2H), 2.87 - 3.28 (m, 1H), 3.48 - 4.06 (m, 4H), 5.44 - 5.89 (m, 1H), 6.95 - 7.11 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 2H), 8.44 - 8.51 (m, 1H), 8.53 - 8.64 (m, 1H), 11.03 (s, 1H).

[4536] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.4; 관측치 403.2; Rt = 3.295분.

[4537] **실시예 26. 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 (화합물 7, 화합물 78, 화합물 73)의 *합성***



[4538]

[4539] *단계 1 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 7**)의 합성*

[4540] DMF(3 mL) 중 1-[4-[3-(2-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(0.4g, 1.40 mmol), 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(392.93 mg, 1.40 mmol, Et_3N) 및 HATU(584.13 mg, 1.54 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(423.96 mg, 4.19 mmol, 583.97 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(LC 09 40-40-75% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 448 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, 2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.395g, 880.60 μmol, 63.05% 수율)를 얻었다.

[4541] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.63 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.13 (m, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 9.46 (m, 1H).

[4542] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 448.6; 관측치 449.2; Rt = 3.090분.

[4543] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 78** 및 **화합물 73**)*

[4544] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 40 mkl. 38.82 mg의 라세미체로부터, 15.34 mg 및 14.79 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4545] **rel-(R)-2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 피크 2 화합물 78:**

[4546] **체류 시간: 38.02분**

[4547] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.41 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 2.27 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 7.15 (m, 3H),

7.33 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 11.08 (m, 1H).

[4548] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 448.6; 관측치 449.2; Rt = 3.909분.

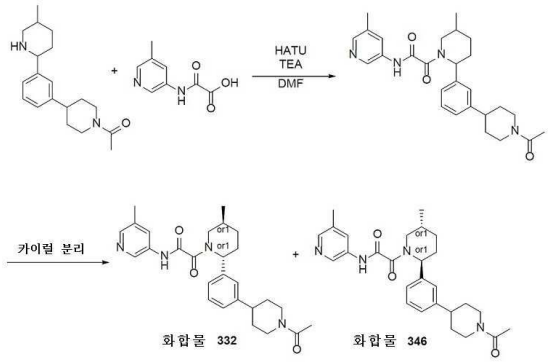
[4549] **rel-(S)-2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 피크 1 화합물 73:**

[4550] **체류 시간: 27.22분**

[4551] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.41 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 2.27 (m, 3H), 2.69 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 11.08 (m, 1H).

[4552] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 448.6; 관측치 449.2; Rt = 3.910분.

[4553] **실시예 27. 5-(2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 346, 화합물 332)의 *합성***

[4554] 

[4555] *단계 1: 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[4556] DMF(5 mL) 중 1-[4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(0.3g, 998.54 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(245.26 mg, 998.54 μmol, HCl) 및 트라이에틸아민(101.04 mg, 998.54 μmol, 139.18 μL)의 현탁액에, HATU(379.68 mg, 998.54 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 교반하고, HPLC: 20-20-65% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 491 칼럼: XBridge C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.150g, 305.14 μmol, 30.56% 수율)를 얻었다.

[4557] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.75 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 11.31 (m, 1H).

[4558] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 491.6; 관측치 492.2; Rt = 3.016분.

[4559] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 332** 및 **화합물 346**)*

[4560] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 70-5-15, 12 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 900 mkl. 150 mg의 라세미체로부터, 57 mg 및 69 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4561] **rel-5-(2-((2R,5S)-2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 피크 1**

[4562] **체류 시간: 18.32분**

[4563] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.87 (m,

1H), 1.99 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.23 (m, 1H).

[4564] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 491.6; 관측치 492.2; Rt = 2.867분.

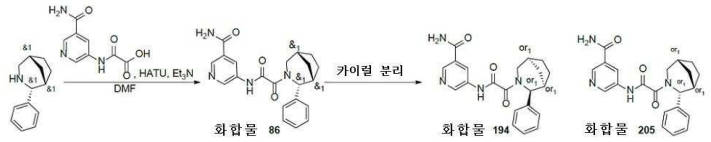
[4565] **rel-5-(2-((2R,5S)-2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 피크 2 화합물 346:**

[4566] **체류 시간: 31.56분**

[4567] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.23 (m, 1H).

[4568] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 491.6; 관측치 492.2; Rt = 2.865분.

[4569] **실시예 28. rac-5-[[2-옥소-2-[(1R,4R,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 86), 5-[[2-옥소-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 205 및 화합물 194)*의 합성***

[4570] 

[4571] *단계 1: rac-5-[[2-옥소-2-[(1R,4R,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 86**)의 합성*

[4572] DMF(3 mL) 중 *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(200.00 mg, 1.07 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(Et_3N salt, 331.43 mg, 1.07 mmol) 및 HATU(446.66 mg, 1.17 mmol)의 교반된 현탁액에 트라이에틸아민(540.31 mg, 5.34 mmol, 744.23 μL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 5시간 후, 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(이동상: 물 - MeOH+0.1% NH_3, 0 - 5분, 15 - 65%, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, MeOH+0.1% NH_3; 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 생성물인 *rac*-5-[[2-옥소-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 396.38 μmol, 37.12% 수 율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[4573] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 378.2; 관측치 379.2; Rt = 2.755분.

[4574] *단계 2: 5-[[2-옥소-2-[(1R,4R,5S)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-옥소-2-[(1S,4S,5R)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 205** 및 **화합물 194**)의 카이럴 분리*

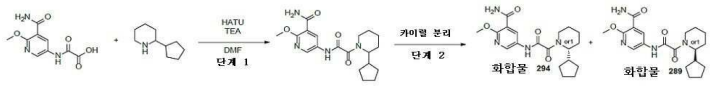
[4575] *rac*-5-[[2-옥소-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(100 mg, 264.25 μmol)를 카이럴 크로마토그래피(칼럼: YMC 250*20 mm, 5 um, 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-옥소-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(46 mg, **화합물 205**) 및 5-[[2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-페닐-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48 mg, **화합물 194**)를 얻었다.

[4576] **화합물 205:** ^{1}H NMR (DMSO, 600 MHz): δ (ppm) 1.24 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.31 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 10.73 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 378.2;

관측치 379.0; Rt = 4.240분. 카이럴 HPLC: Rt = 16.26분 (칼럼: IC; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 40-30-30; 유량: 0.6 mL/분).

[4577] **화합물 194:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.24 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 10.74 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 378.2; 관측치 379.0; Rt = 4.237분. 카이럴 HPLC: Rt = 38.56분 (칼럼: IC; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 40-30-30; 유량: 0.6 mL/분).

[4578] **실시예 29. 5-(2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 289, 화합물 294)의 *합성***

[4579] 

[4580] *단계 1: 5-(2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[4581] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.47 mmol, Et_3N), TATU(567.73 mg, 1.76 mmol) 및 TEA(148.65 mg, 1.47 mmol, 204.75 μL)를 건식 DMF(15 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 2-사이클로펜틸피페리딘(225.14 mg, 1.47 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(40-90% 0.5-5분; 물-MeOH(+NH_3); 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분; 칼럼 xbridge 20*100mm)에 적용하였다. 5-[[2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(251.3 mg, 671.15 μmol, 45.69% 수율)를 황색 검으로서 얻었다.

[4582] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.61 (m, 15H), 3.21 (t, 1H), 3.56 (t, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.46 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 10.89 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 374.4; 관측치 375.2; Rt = 1.257분.

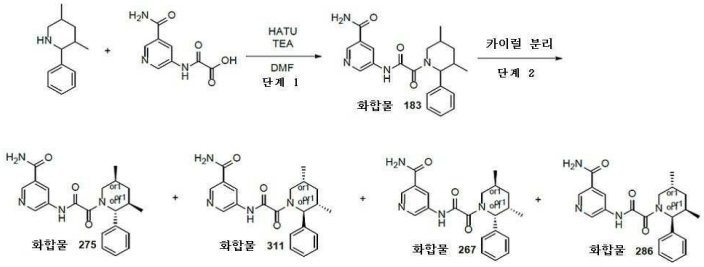
[4583] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 289, 화합물 294**)*

[4584] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 1 mkl. 251.3 mg의 라세미체로부터, 112.88 mg 및 109.48 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4585] **화합물 289: 체류 시간: 22.02분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.26 (m, 2H), 1.37 - 1.80 (m, 13H), 2.78 - 3.19 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.19 - 4.27 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.42 - 8.49 (m, 1H), 8.50 - 8.58 (m, 1H), 10.81 - 10.93 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 3.305분.

[4586] **화합물 294: 체류 시간: 30.45분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.23 (m, 2H), 1.31 - 1.80 (m, 13H), 2.77 - 3.17 (m, 1H), 3.56 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.16 - 4.27 (m, 1H), 7.70 - 7.85 (m, 2H), 8.43 - 8.48 (m, 1H), 8.50 - 8.58 (m, 1H), 10.80 - 10.93 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 3.313분.

[4587] **실시예 30. 5-(2-(3,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 183, 화합물 275, 화합물 311, 화합물 267, 화합물 286)의 *합성***



[4588]

[4589] *단계 1: 5-(2-(3,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 183**)의 합성*

[4590] DMF(4 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.4g, 1.29 mmol, Et_3N), 3,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(268.38 mg, 1.42 mmol) 및 HATU(539.08 mg, 1.42 mmol)의 현탁액에, TEA(652.11 mg, 6.44 mmol, 898.22 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 20-45% 0-5분 물-0.1%FA-ACN 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 0.1% FA-ACN); 목표 질량 380.45 칼럼: SunFire C18 100x18mm 5 um)에 적용하여, 5-[[2-(3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(120 mg, 315.42 μmol, 24.47% 수율)를 제공하였다.

[4591] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.82 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 4.616분.

[4592] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 275**, **화합물 311**, **화합물 267** 및 **화합물 286**)*

[4593] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 2 mkl. 120 mg의 라세미체로부터, 8.5 mg, 14 mg, 37 mg 및 40 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

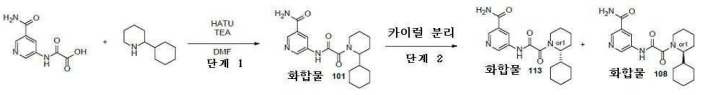
[4594] **화합물 275: 체류 시간: 26.07분** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 4.834분.

[4595] **화합물 311: 체류 시간: 38.08분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 - 0.87 (m, 3H), 0.94 - 0.99 (m, 3H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.25 (m, 1H), 3.45 - 3.61 (m, 1H), 3.79 - 3.92 (m, 1H), 4.46 - 4.66 (m, 1H), 7.11 - 7.43 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 8.12 - 8.29 (m, 1H), 8.38 - 8.62 (m, 1H), 8.67 - 8.88 (m, 2H), 10.61 - 11.17 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 4.838분.

[4596] **화합물 267: 체류 시간: 32.12분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.64 - 0.76 (m, 3H), 1.00 - 1.10 (m, 3H), 1.35 - 1.43 (m, 1H), 1.87 - 2.00 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 1H), 2.25 - 2.36 (m, 1H), 3.37 - 3.96 (m, 2H), 4.97 - 5.43 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.48 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.77 (m, 1H), 8.79 - 8.86 (m, 1H), 10.89 - 11.23 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 4.841분.

[4597] **화합물 286: 체류 시간: 23.06분** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 4.840분.

[4598] **실시예 31. 5-(2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 101, 화합물 113, 화합물 108)의 *합성***



[4599]

[4600] *단계 1: 5-(2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 101**)의 합성*

[4601] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(507.49 mg, 1.39 mmol) 및 2-사이클로헥실피페리딘(246.67 mg, 958.59 μmol)을 DMF(10 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(728.97 mg, 1.92

mmol)에 이어서 TEA(582.00 mg, 5.75 mmol, 801.65 μL)를 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 36시간 동안 교반하고, 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 잔사(1.5g)를 RP-HPLC(칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 40-70%, 0-5분, 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 101** 5-[[2-(2-사이클로헥실-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(68.5 mg, 191.11 μmol, 19.94% 수율)를 제공하였다.

[4602] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.59 (m, 8H), 1.77 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.68 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 358.4; 관측치 359.2; Rt = 3.222분.

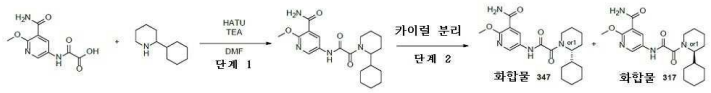
[4603] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 113**, **화합물 108**)*

[4604] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 1 mkl. 30 mg의 라세미체로부터, 14.2 mg 및 14.5 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4605] **화합물 113: 체류 시간: 15.27분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.64 (m, 7H), 1.86 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 11.06 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 4.677분.

[4606] **화합물 108: 체류 시간: 11.84분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.68 (m, 11H), 2.86 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 11.06 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 4.676분.

[4607] **실시예 32. 5-(2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 347, 화합물 317)의 *합성***

[4608] 

[4609] *단계 1: 5-(2-(2-사이클로헥실피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[4610] 2-사이클로헥실피페리딘(0.25g, 1.49 mmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(508.66 mg, 1.49 mmol, Et_3N) 및 TEA(1.51g, 14.94 mmol, 2.08 mL)를 DMF(5 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(852.33 mg, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(20ml)에 붓고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*40ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*20ml), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(2-10분 60-85% MeOH/H_2O, 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, 5-[[2-(2-사이클로헥실-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(76.90 mg, 197.96 μmol, 13.25% 수율)를 얻었다.

[4611] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (m, 2H), 1.08 (m, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.58 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.53 (m, 2H), 10.86 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 388.4; 관측치 389.2; Rt = 1.436분.

[4612] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 347**, **화합물 317**)*

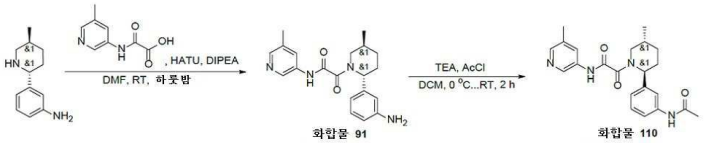
[4613] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 CO_2-MeOH, 50-50, 2 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 1 mkl. 76.9 mg의 라세미체로부터, 28.47 mg 및 27.6 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[4614] **화합물 347: 체류 시간: 6.93분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.62 (m, 9H), 1.84 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 7.74 (m, 2H),

8.46 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.85 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 5.449분.

[4615] **화합물 317: 체류 시간: 5.78분** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 (m, 2H), 1.14 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.65 (m, 9H), 1.83 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 10.84 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 5.454분.

[4616] **실시예 33. 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 91) 및 2-[(2S,5R)-2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 110)의 *합성***

[4617] 

[4618] *단계 1: 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 91**)의 합성*

[4619] 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(297.00 mg, 1.37 mmol, HCl)을 DMF(5 mL)에 용해시키고 나서, DIPEA(1.07g, 8.24 mmol, 1.44 mL) 및 HATU(626.82 mg, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 교반하고(색 변화가 관찰되었고), 3-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(0.5g, 1.65 mmol, TFA)을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 용매의 증발 및 HPLC(27% 0.5-6.5분; 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 목표 질량 352; 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)에 의한 정제는 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.035g, 99.31 μmol, 6.02% 수율)를 제공하였다. 트랜스-배치는 2D NMR에 의해 확인되었다.

[4620] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 5.17 (m, 3H), 6.44 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.99 (m, 1H).

[4621] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 2.214분.

[4622] *단계 2: 2-[(2S,5R)-2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 110**)의 합성*

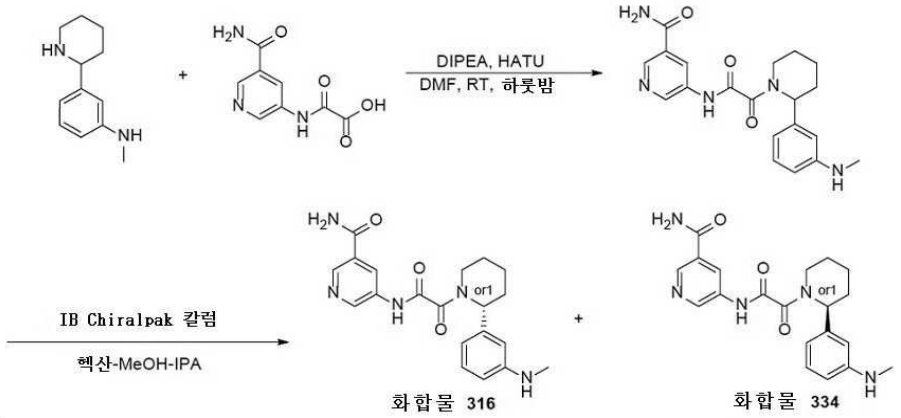
[4623] 2-[(2S,5R)-2-(3-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(15.00 mg, 42.56 μmol)를 DCM에 용해시키고, TEA(4.31 mg, 42.56 μmol, 5.93 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(3.34 mg, 42.56 μmol, 2.59 μL)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔사를 HPLC(40-90% 0.5-6.5분; 물-MeOH; 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 MeOH); 목표 질량 394; 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)를 이용해서 정제하여 2-[(2S,5R)-2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(13 mg, 32.96 μmol, 77.43% 수율)를 제공하였다.

[4624] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (dd, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.95 (m, 1H), 10.98 (m, 1H).

[4625] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 2.671분.

[4626] **실시예 34. 5-[[2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 316) 및 5-[[2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마**

이드(화합물 334)의 *합성*



[4627]

[4628] N-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.2g, 6.37 mmol) 및 N-메틸-3-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)아닐린(1.2g, 6.37 mmol)을 MeOH(20 mL) 및 H_2O (20 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃까지 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(482.28 mg, 12.75 mmol, 450.73 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응 완결 후, 이 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH=10으로 염기성화시키고, DCM(50 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 N-메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(0.9g, 4.73 mmol, 74.21% 수율)를 생성하였다.

[4629] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74 (m, 8H), 2.82 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H).

[4630] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.1; 관측치 191.2; Rt = 0.539분.

[4631] *단계 1: 5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4632] DIPEA(368.33 mg, 2.85 mmol, 496.41 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 814.27 μmol, HCl) 및 N-메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(154.94 mg, 814.27 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(340.57 mg, 895.69 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 0-85% MeOH-H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeOH; SunFire 100*19 mm, 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.15g, 393.26 μmol, 48.30% 수율)를 제공하였다.

[4633] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.81 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.52 (m, 1H), 6.15 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.02 (m, 1H), 10.05 (m, 1H).

[4634] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 2.061분.

[4635] *단계 2: 5-[[2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 316**) 및 5-[[2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 334**)의 합성*

[4636] 5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리는 IB(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여 **화합물 316** - 5-[[2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(61.9 mg, 41.27% 수율; RT = 11.456분) 및 화합물 **334** - 5-[[2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(58.4 mg, 38.93% 수율; RT = 15.476분)를 제공하였다.

[4637] **화합물 316:**

[4638] RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 16.409분.

[4639] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 5.98 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.96 (m, 1H), 9.88 (m, 1H).

[4640] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 3.376분.

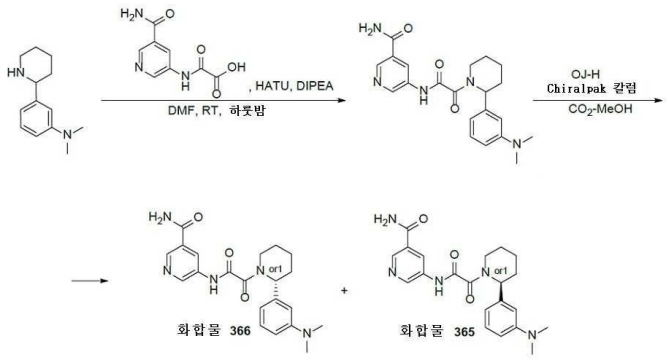
[4641] **화합물 334:**

[4642] RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 11.846분.

[4643] ^{1}H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 1.55 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.97 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.91 (m, 1H).

[4644] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 3.375분.

[4645] **실시예 35. 5-[[2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 366) 및 5-[[2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 365)의 *합성***

[4646] 

[4647] *단계 1: 5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4648] DIPEA(336.76 mg, 2.61 mmol, 453.86 μL)를n DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.16g, 651.41 μmol, HCl) 및 N,N-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(133.09 mg, 651.41 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(272.46 mg, 716.56 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분, 35-60% H_2O-MeCN; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Triart C18 100*20 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.12g, 303.45 μmol, 46.58% 수율)를 제공하였다.

[4649] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 6.08 (m, 2H), 6.72 (m, 3H), 8.54 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 9.87 (m, 1H).

[4650] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 0.993분.

[4651] *단계 2: 5-[[2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 366**) 및 5-[[2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 365**)의 합성*

[4652] 5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리

를 OJ-H(250*30, 20 mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40; 유량 80 mL/분을 사용하여 수행하여, **화합물 366** - 5-[[2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40.3 mg, 33.58% 수율; RT = 10.140분) 및 화합물 **365** - 5-[[2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(41.1 mg, 34.25% 수율; RT = 4.335분)를 제공하였다.

[4653] **화합물 366:** RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 7.26분.

[4654] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 - 1.56 (m, 2H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 1.76 - 1.94 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.61 - 2.67 (m, 0H), 2.84 - 2.88 (m, 6H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 3.63 - 4.29 (m, 1H), 5.08 - 5.63 (m, 1H), 6.59 - 6.64 (m, 3H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.90 (m, 1H), 11.23 - 11.39 (m, 1H).

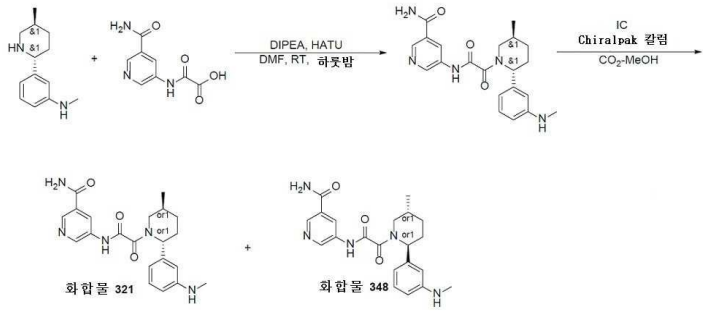
[4655] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 0.932분.

[4656] **화합물 365:** RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 4.07분.

[4657] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 - 1.54 (m, 2H), 1.56 - 1.68 (m, 2H), 1.77 - 1.94 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.59 - 2.67 (m, 0.3H), 2.84 - 2.89 (m, 6H), 3.02 - 3.12 (m, 0.7H), 3.64 - 4.33 (m, 1H), 5.07 - 5.64 (m, 1H), 6.58 - 6.67 (m, 3H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 8.11 - 8.23 (m, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 1H), 11.22 - 11.35 (m, 1H).

[4658] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 0.931분.

[4659] **실시예 36. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 321) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 348)의 *합성***

[4660] 

[4661] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4662] DIPEA(331.50 mg, 2.56 mmol, 446.77 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.18g, 732.84 μmol, HCl) 및 N-메틸-3-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(149.73 mg, 732.84 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(306.51 mg, 806.12 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 0-85% MeCN-H_2O, 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeCN; SunFire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.17g, 429.89 μmol, 58.66% 수율)를 제공하였다.

[4663] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 6.28 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 9.89 (m, 1H).

[4664] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 2.354분.

[4665] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 321**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 348**)의 합성*

[4666] 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리는 IC(250*20, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 55-45; 유량 40 mL/분을 사용해서 수행하여 **화합물 321** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(65.2 mg, 38.35% 수율; RT = 16.522분) 및 화합물 **348** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(59.8 mg, 35.18% 수율; RT = 10.591분)를 제공하였다.

[4667] **화합물 321:**RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 7.03분.

[4668] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.19 (m, 1H).

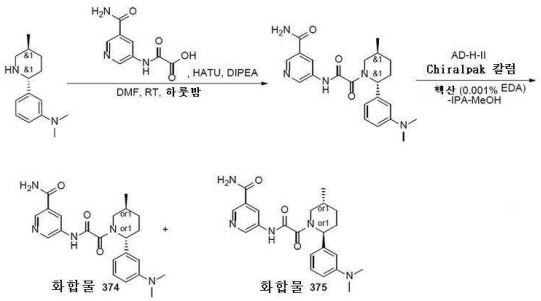
[4669] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 3.582분.

[4670] **화합물 348** RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 5.40분.

[4671] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.49 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 11.19 (m, 1H).

[4672] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 3.575분.

[4673] **실시예 37. 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 374) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 375)의 *합성***

[4674] 

[4675] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4676] DIPEA(315.72 mg, 2.44 mmol, 425.49 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.15g, 610.70 μmol, HCl) 및 N,N-다이메틸-3-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(133.34 mg, 610.70 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(255.43 mg, 671.77 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 85-100% H_2O-MeOH-NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeOH; Triart C18 100*20 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1g, 244.21 μmol, 39.99% 수율)를 제공하였다.

[4677] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (m, 2H), 1.41 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.84 (m, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.82 (m, 2H), 10.12 (m, 1H).

[4678] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 2.354분.

[4679] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 374**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 375**)의 합성*

[4680] 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리는 AD-H-II(250*20, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산(0.001% EDA)-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여 **화합물 374** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(42.8 mg, 42.8% 수율; RT = 14.388분) 및 화합물 **375** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(47.2 mg, 47.20% 수율; RT = 19.902분)를 제공하였다.

[4681] **화합물 374:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 14.74분.

[4682] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.66 - 1.80 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.78 - 3.06 (m, 7H), 3.41 - 4.05 (m, 1H), 5.06 - 5.57 (m, 1H), 6.52 - 6.66 (m, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 1H), 7.52 - 7.67 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.06 - 11.35 (m, 1H).

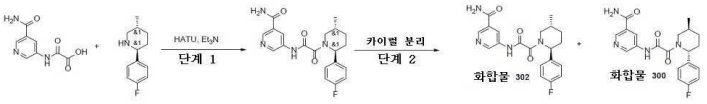
[4683] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 3.721분.

[4684] **화합물 375:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 21.07분.

[4685] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.20 - 1.39 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 2.15 - 2.26 (m, 1H), 2.83 - 2.88 (m, 6H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.04 - 5.60 (m, 1H), 6.58 - 6.66 (m, 3H), 7.09 - 7.21 (m, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 1H), 10.92 - 11.59 (m, 1H).

[4686] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 3.718분.

[4687] **실시예 38. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 300) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 302)의 *합성***

[4688] 

[4689] *단계 1. 5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4690] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 2.04 mmol, HCl), HATU(837.98 mg, 2.44 mmol) 및 트라이에틸아민(617.97 mg, 6.11 mmol, 851.20 μL)을 건식 DMF(25 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 여기에 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(393.41 mg, 2.04 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)), 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 적용하였다. 5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(151.4 mg, 393.86 μmol, 19.35% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다.

[4691] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 384.4; 관측치 385.2; Rt = 3.156분.

[4692] *단계 2. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 300**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 302**)의 합성*

[4693] 라세미체를 다음 조건: AD-H I (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분에서 거울상이성질체로 분리시켜, 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50.04 mg, 130.18 μmol, 33.05% 수율) **화합물 300**(RT = 31.416분) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(53.89 mg, 140.19 μmol, 35.59% 수율) **화합물 302**(RT = 23.788분)를 제공하였다. 샘플을 물-아세토나이트릴 용액에서 냉동 건조시켜 백색 분말으로 제공하였다.

[4694] **화합물 300**

[4695] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.98 (m, 1H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.76 - 3.25 (m, 1H), 3.45 - 4.09 (m, 1H), 5.12 - 5.62 (m, 1H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.49 (m, 2H), 7.57 - 7.66 (m, 1H), 8.10 - 8.24 (m, 1H), 8.42 - 8.57 (m, 1H), 8.74 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.99 (m, 1H), 11.17 - 11.34 (m, 1H).

[4696] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50.04 mg, 130.18 μmol, 33.05% 수율)의 RT = 34.379분 (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)

[4697] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.4; Rt = 3.034분.

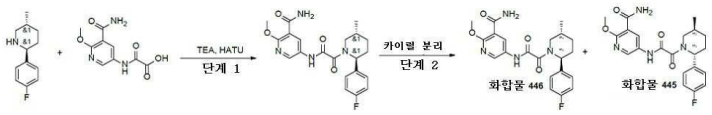
[4698] **화합물 302**

[4699] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.44 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.28 (m, 2H), 2.77 - 3.25 (m, 1H), 3.47 - 4.06 (m, 1H), 5.08 - 5.66 (m, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.47 (m, 2H), 7.56 - 7.69 (m, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 1H), 8.44 - 8.55 (m, 1H), 8.72 - 8.82 (m, 1H), 8.84 - 9.01 (m, 1H), 11.10 - 11.38 (m, 1H).

[4700] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(53.89 mg, 140.19 μmol, 35.59% 수율)의 RT = 26.492분 (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)

[4701] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.4; Rt = 3.04분.

[4702] **실시예 39. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 446) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 445)의 *합성***

[4703] 

[4704] *단계 1. 5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4705] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3, 881.38 μmol, Et3N), HATU(335.13 mg, 881.38 μmol) 및 트라이에틸아민(89.19 mg, 881.38 μmol, 122.85 μL)을 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(170.34 mg, 881.38 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(2-7분; 물-r1(+NH_3); 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 R1+NH_3; 칼럼 YMC-ACTUS TRIAT 20*100mm)에 적용하였다. 5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(129.

1 mg, 311.51 μmol, 35.34% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4706] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.195분.

[4707] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 446**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 445**)에 대한 분리*

[4708] 카이럴 분리는 다음 조건으로 행하였다: IA (250*20mm,5mkm) 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 13ml/분, RT **화합물 445 = 34.429분, RT 화합물 446 = 26.540분.**

[4709] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(48.42 mg, 116.84 μmol, 40.35% 수율)의 RT = 14.6942분 (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15ml/분)

[4710] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(43.64 mg, 105.30 μmol, 36.37% 수율)의 RT = 18.7292분 (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15ml/분)

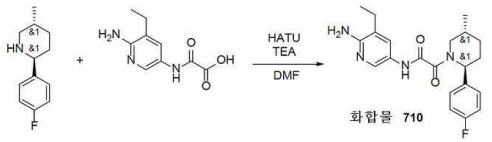
[4711] **화합물 445:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (t, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.34 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.72 (dd, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 11.01 (m, 1H).

[4712] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 3.291분.

[4713] **화합물 446:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (t, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.34 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.72 (dd, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 11.01 (m, 1H).

[4714] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 3.291분.

[4715] **실시예 40. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 710)의 *합성***

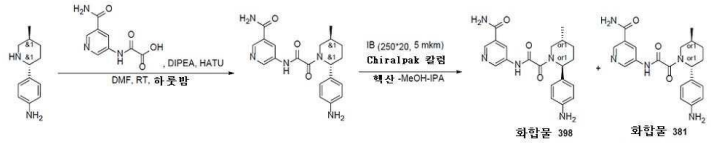
[4716] 

[4717] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(234.90 mg, 1.12 mmol) 및 TEA(340.86 mg, 3.37 mmol, 469.50 μL)를 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 HATU(426.94 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-90% 0.5-6.5분; 물-MeOH+NH_3; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH-NH_3); 칼럼: YMS-actus triat100x19mm 5um (R))에 적용하였다. *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(185.6 mg, 482.77 μmol, 43.00% 수율)를 2개 분획으로 얻었다: 제1 - 24.7mg(LCMS로 96.16%, *시스*- 불순물 없음); 제2 - 160.9mg(92.1%의 트랜스; 7.9%의 *시스*- 불순물); ee - 94-95%.

[4718] **화합물 710:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.07 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 10.50 (m, 1H).

[4719] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 1.724분.

[4720] **실시예 41. 5-(2-((2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 398) 및 5-(2-((2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 381)의 *합성***

[4721] 

[4722] *단계 1: 5-[[2-[2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4723] DIPEA(644.58 mg, 4.99 mmol, 868.71 μL)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.35g, 1.42 mmol, HCl) 및 4-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(271.15 mg, 1.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(5 mL) 중 HATU(596.00 mg, 1.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(SnFire C18 100*18 mm, 5 mkm 칼럼; 2-10분 이동상으로서 30-55% MeCN-H_2O; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL, MeCN))에 적용하여 순수한 5-[[2-[2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.13g, 340.83 μmol, 23.92% 수율)를 제공하였다.

[4724] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 3.09 (d, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 5.21 (m, 2H), 6.61 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (m, 2H).

[4725] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.1; 관측치 382.2; Rt = 2.033분.

[4726] *단계 2: 5-[[2-[2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분할*

[4727] 카이럴 분리는 OJ-H(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량 15 mL/분; 주입 용적 900 mkL을 사용해서 수행하여 **화합물 398** - 5-(2-((2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(8.9 mg, 6.85% 수율)를 황색 오일로서 그리고 화합물 **381** - 5-(2-((2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(60.1 mg, 46.23% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[4728] **화합물 398:** RT (IB (250*20, 5 mkm) 칼럼; 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25, 15 mL/분) = 26.42분.

[4729] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.91 - 2.07 (m, 1H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 2.74 - 3.16 (m, 1H), 3.38 - 3.99 (m, 1H), 4.93 - 5.58 (m, 3H), 6.51 - 6.60 (m, 2H), 6.92 - 7.03 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.50 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.90 (m, 1H), 11.05 - 11.38 (m, 1H).

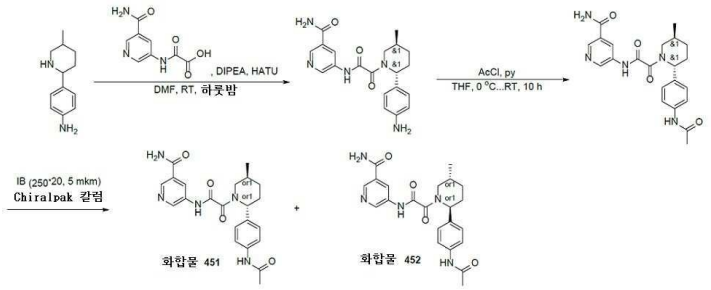
[4730] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.1; 관측치 382.0; Rt = 3.265분.

[4731] **화합물 381:** RT (IB (250*20, 5 mkm) 칼럼; 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25, 15 mL/분) = 14.61분.

[4732] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 2.73 - 3.19 (m, 1H), 3.36 - 3.97 (m, 1H), 4.87 - 5.55 (m, 3H), 6.48 - 6.62 (m, 2H), 6.90 - 7.04 (m, 2H), 7.51 - 7.68 (m, 1H), 8.07 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.94 (m, 1H), 11.05 - 11.34 (m, 1H).

[4733] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.1; 관측치 382.0; Rt = 3.265분.

[4734] **실시예 42. 5-(2-((2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 451) 및 5-(2-((2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 452)의 합성**



[4735]

[4736] *단계 1은 상기와 같다*

[4737] *단계 2: 5-(2-(2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[4738] THF(10 mL) 중 5-(2-(2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(0.15g, 393.26 μmol)의 사전 냉각된 용액에, 피리딘(77.77 mg, 983.15 μmol, 79.52 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 아세틸 클로라이드(33.96 mg, 432.59 μmol, 26.32 μL)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 10시간 동안 실온에서 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeCN+NH_3; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼; 주입 용적: 1500.0 mL)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(76.3 mg, 180.18 μmol, 45.82% 수율)를 얻었다.

[4739] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 0.939분.

[4740] *단계 3: 5-(2-(2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 카이럴 분리*

[4741] 카이럴 분리는 IB(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여 **화합물 451** - 5-(2-((2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(25.37 mg; 33.25% 수율) 및 화합물 **452** - 5-(2-((2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(25.56 mg; 33.50% 수율)를 제공하였다.

[4742] **화합물 451:** RT (IB 칼럼, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 10.74분

[4743] ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.17 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 9.95 (m, 1H), 11.21 (m, 1H).

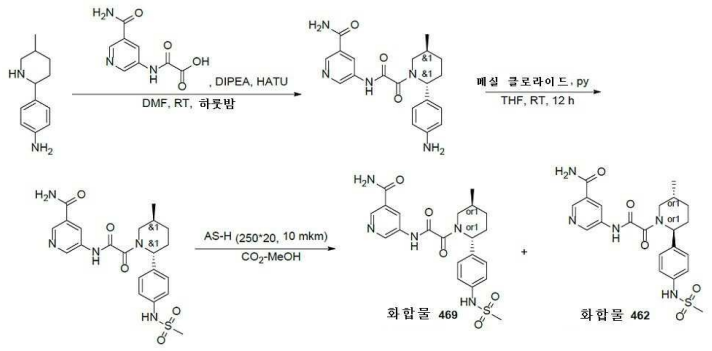
[4744] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.0; Rt = 2.447분.

[4745] **화합물 452:** RT (IB 칼럼, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 24.15분

[4746] ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.58 (m, 3H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 9.95 (m, 1H), 11.21 (m, 1H).

[4747] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.0; Rt = 2.446분.

[4748] **실시예 43. 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 469) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 462)의 합성**



[4749]

[4750] *단계 1은 상기와 같다*

[4751] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4752] THF(5 mL) 중 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.26g, 681.65 μmol)의 사전 냉각된 용액에, 피리딘(134.80 mg, 1.70 mmol, 137.83 μL)을 첨가하였다. 그 후, 메탄설포닐 클로라이드(85.89 mg, 749.82 μmol, 58.04 μL)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeOH+NH_3; 로딩 펌프 4 ml MeOH+NH_3; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.19g, 413.48 μmol, 60.66% 수율)를 제공하였다.

[4753] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 2.760분.

[4754] *단계 3: 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 469**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 462**)의 합성*

[4755] 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리는 AS-H(250*20, 10 mkm) 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40; 유량 40 mL/분을 사용해서 수행하여 **화합물 469** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(73.14 mg, 38.49% 수율; RT (AS-H, CO_2-MeOH, 15 mL/분) = 8.44분)를 연황색 오일로서 그리고 화합물 **462** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(76.84분; 40.44% 수율; RT (AS-H, CO_2-MeOH, 15 mL/분) = 6.62분)를 연황색 오일로서 제공하였다.

[4756] **화합물 469:** RT (AS-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 5.22분

[4757] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.72 - 3.28 (m, 4H), 3.41 - 4.04 (m, 1H), 5.05 - 5.68 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.52 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.11 - 11.37 (m, 1H).

[4758] LCMS(ESI): $[M+3H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 462.2; Rt = 4.067분.

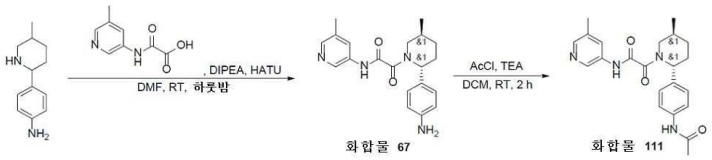
[4759] **화합물 462:** RT (AS-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 3.77분

[4760] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.62 - 1.72 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.76 - 3.21 (m, 4H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 5.07 - 5.57 (m, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 8.11 - 8.19 (m, 1H), 8.41

- 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.92 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.09 - 11.28 (m, 1H).

[4761] LCMS(ESI): $[M+3H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 462.2; Rt = 4.067분.

[4762] **실시예 44. 2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 67) 및 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 111)의 합성**

[4763] 

[4764] *단계 1: 2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 67**)의 합성*

[4765] 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(446.39 mg, 1.65 mmol, HCl)을 DMF(5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DIPEA(1.07g, 8.24 mmol, 1.44 mL) 및 HATU(626.82 mg, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반후(색의 변화가 관찰됨), 4-(5-메틸-2-피페리딜)아닐린(0.5g, 1.65 mmol, TFA을 한번에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 용매의 증발 및 HPLC(27% 0.5-6.5분; 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)에 의해 정제에 의해 2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.017g, 48.24 μmol, 2.93% 수율)를 생성한다.

[4766] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (m, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 5.23 (m, 3H), 6.53 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 10.95 (m, 1H).

[4767] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 2.420분.

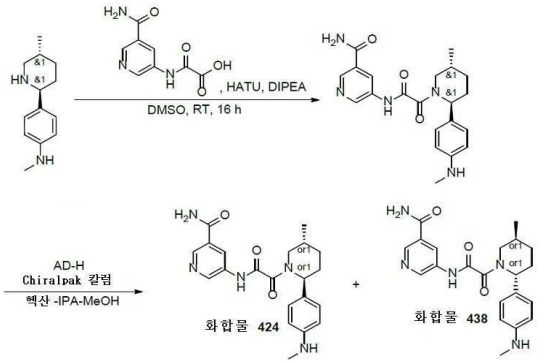
[4768] *단계 2: 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 111**)의 합성*

[4769] 2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(10.00 mg, 25.54 μmol)를 DCM(1 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 TEA(2.58 mg, 25.54 μmol, 3.56 μL) 및 아세틸 클로라이드(2.00 mg, 25.54 μmol, 1.55 μL)를 첨가하였다. 용매의 증발 및 HPLC(50% 0.5-6.5분; 물-MeOH; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH; 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)에 의한 정제에 의해 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.005g, 12.68 μmol, 49.64% 수율)를 제공하였다.

[4770] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 600 MHz): δ (ppm) 0.92 (m, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.83 (m, 5H), 1.97 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.04 (m, 2H), 6.26 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.83 (m, 1H).

[4771] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.4; Rt = 2.464분.

[4772] **실시예 45. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 424) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 화합물 438)의 합성**



[4773]

[4774] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4775] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(223.89 mg, 721.42 μmol, N(C2H5)3), N-메틸-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(0.2g, 721.42 μmol, 2HCl), HATU(301.73 mg, 793.56 μmol) 및 DIPEA(279.71 mg, 2.16 mmol, 376.96 μL)를 DMSO(4 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, DMSO 중 얻어진 용액을 PLC(2-10분 이동상으로서 35-100% MeOH/H_2O; 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeOH; SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.086g, 217.47 μmol, 30.15% 수율)를 제공하였다.

[4776] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 2.233분.

[4777] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 424**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 438**)의 합성*

[4778] 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리는 Chiralpak AD-HIII(250*20 mm, 5mkm) 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 mL/분; (m = 0.085g, 3회 주사, Vph=3 L, 4.5hr)을 사용해서 수행하여 **화합물 424** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(17.7 mg, 20.58% 수율; RT = 22.230분)를 연황색 고체로서 그리고 화합물 **438** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(22.1 mg, 25.70% 수율, RT = 54.618분)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[4779] **화합물 438:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6mL/분 = 59.935분

[4780] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 - 1.16 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.68 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.63 - 2.75 (m, 3H), 2.77 - 3.25 (m, 1H), 3.36 - 4.02 (m, 1H), 5.00 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.65 (m, 1H), 6.46 - 6.66 (m, 2H), 6.97 - 7.13 (m, 2H), 7.51 - 7.73 (m, 1H), 8.11 - 8.27 (m, 1H), 8.41 - 8.58 (m, 1H), 8.69 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.97 (m, 1H), 11.10 - 11.30 (m, 1H).

[4781] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 1.975분.

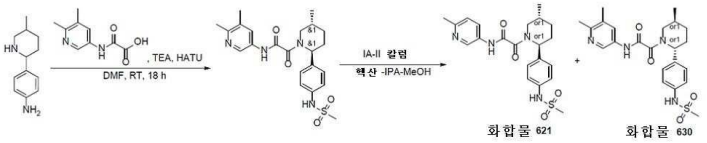
[4782] **화합물 424:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6mL/분 = 20.107분

[4783] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.14 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.65 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 2.11 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.64 - 2.69 (m, 3H), 2.74 - 3.27 (m, 1H), 3.36 - 4.01 (m, 1H), 4.98 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.67 (m, 1H), 6.44 - 6.67 (m, 2H), 6.99 - 7.14 (m, 2H), 7.52 - 7.70 (m, 1H), 8.08 - 8.27 (m, 1H), 8.40 - 8.56 (m, 1H), 8.69 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.98 (m, 1H), 11.12 - 11.31 (m, 1H).

[4784] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 1.976분.

[4785] **실시예 46. N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아**

세트아마이드(화합물 630) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 621)의 합성

[4786] 

[4787] *단계 1: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[4788] DMF(5 mL) 중 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(250 mg, 1.31 mmol), 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(388.07 mg, 1.31 mmol, $N(C_2H_5)_3$) 및 트라이에틸 아민(1.33g, 13.14 mmol, 1.83 mL)의 교반된 용액에 HATU(549.51 mg, 1.45 mmol)를 25℃에서 0.5시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 샘플을 LCMS 분석에 적용하였다. LCMS는 곡선 면적 RT = 0.862분 하에 26.88%의 목적하는 생성물 질량을 나타내었다. 이어서, 메탄설포닐 클로라이드(180.60 mg, 1.58 mmol, 122.03 μL)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um, 이동상: 40-90% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량: 30mL/분,(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올(NH_3 0.1%))에 의해 정제하여 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(65 mg, 146.22 μmol, 11.13% 수율)를 황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계(카이럴 분리)에 직접 사용하였다.

[4789] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 444.2; 관측치 445.2; Rt = 2.092분.

[4790] *단계 2: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 630**) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 621**)의 합성*

[4791] 라세미 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(65 mg, 146.22 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-II (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12 mL/분;)에 적용하여 **화합물 630** - N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(21.2 mg, 47.69 μmol, 32.62% 수율)(RT = 31.713분) 및 화합물 **621** - N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(21.7 mg, 48.81 μmol, 33.38% 수율)(RT = 46.866분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[4792] **화합물 630:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 33.389분.

[4793] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.87 (m, 6H), 3.21 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 4.01 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

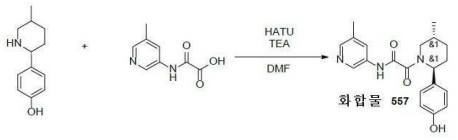
[4794] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 444.2; 관측치 445.2; Rt = 1.963분.

[4795] **화합물 621:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 50.039분.

[4796] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.87 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

[4797] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 444.2; 관측치 445.2; Rt = 1.969분.

[4798] **실시예 47. *rac*-2-((*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 557)의 합성**

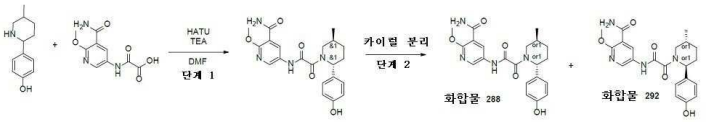
[4799] 

[4800] HATU(283.88 mg, 746.59 μmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(210.05 mg, 746.59 μmol), 4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.21g, 746.59 μmol) 및 TEA(453.29 mg, 4.48 mmol, 624.36 μL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um; 이동상으로서 38-60% 0-5분 물-MeOH 30ml/분)에 적용하여 **화합물 557** 2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(42 mg, 118.84 μmol, 15.92% 수율)를 제공하였다.

[4801] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.05 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 3H), 2.71 - 3.21 (m, 1H), 3.39 - 4.03 (m, 1H), 4.98 - 5.63 (m, 1H), 6.71 - 6.78 (m, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.86 - 7.97 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.51 - 8.63 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.79 - 11.13 (m, 1H).

[4802] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 353.4; 관측치 354.2; Rt = 1.781분.

[4803] **실시예 48. 5-(2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 288, 화합물 292)의 합성**

[4804] 

[4805] *단계 1: 5-(2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[4806] 4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(200 mg, 597.20 μmol, HCl), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(203.27 mg, 597.20 μmol, Et_3N) 및 TEA(151.08 mg, 1.49 mmol, 208.09 μL)를 DMF(3 mL)에 용해시켰다. HATU(249.78 mg, 656.92 μmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19mm, 5um; 0-5분 20-45% 물-MeCN, 유량 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 96.98 μmol, 16.24% 수율)를 제공하였다.

[4807] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[4808] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.4; 관측치 413.2; Rt = 2.814분.

[4809] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 288** 및 **화합물 292**)*

[4810] 라세미체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA II (250 * 20 mm, 5um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20 유량: 12 mL/분; m=0.04g, 3 inj., 12mg/inj. V=2,2L. 시간 = 3,5 h.)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(13 mg, 31.52 μmol, 63.41% 수율)(체류 시간=33.85분) 및 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(12 mg, 29.10 μmol, 58.54% 수율)(체류 시간=47.087분)을 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 288**의 경우 44.81분 및 **화합물 292**의 경우 32.41분.

[4811] **화합물 288: 체류 시간: 44.81분**

[4812] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.80

- 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.72 - 3.20 (m, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 3H), 4.95 - 5.66 (m, 1H), 6.68 - 6.81 (m, 2H), 7.06 - 7.21 (m, 2H), 7.68 - 7.82 (m, 2H), 8.41 - 8.49 (m, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.86 - 11.11 (m, 1H).

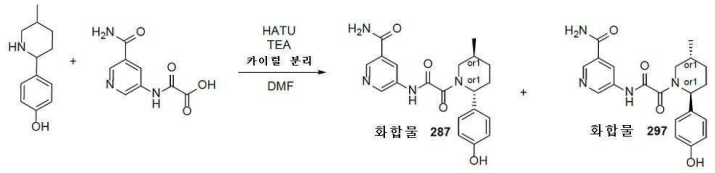
[4813] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.4; 관측치 413.2; Rt = 2.861분.

[4814] **화합물 292: 체류 시간: 32.41분**

[4815] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.75 - 3.20 (m, 1H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 3.94 - 4.04 (m, 3H), 5.01 - 5.61 (m, 1H), 6.69 - 6.87 (m, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.67 - 7.79 (m, 2H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.91 - 11.13 (m, 1H).

[4816] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.4; 관측치 413.2; Rt = 2.859분.

[4817] **실시예 49. 5-(2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 287, 화합물 297)의 합성**

[4818] 

[4819] TEA(1.76g, 17.41 mmol, 2.43 mL)를 DMF(10 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.65g, 1.74 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(540.35 mg, 1.74 mmol) 및 HATU(662.02 mg, 1.74 mmol)의 교반된 혼합물 첨가하였다,. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: XBridge C18 100x19mm, 5um, 이동상 10-10-40% 0-2-6분 0.1% NH_3-MeOH)에 적용하여 95 mg의 라세미 아마이드를 연황색 고체로서 제공하였다. 이어서 이것을 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak AD-H I, (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 70-15-15 유량: 12 mL/분)에 적용하여 **화합물 287** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(28 mg, 73.22 μmol, 4.21% 수율)(RT = 29.61) 및 화합물 **297** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24 mg, 62.76 μmol, 3.60% 수율)(RT = 20.32)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 287**의 경우 31.37분 및 **화합물 297**의 경우 22.48분.

[4820] **화합물 287: 체류 시간: 31.37분**

[4821] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 2.74 - 3.21 (m, 1H), 3.37 - 4.02 (m, 1H), 5.01 - 5.56 (m, 1H), 6.70 - 6.78 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 7.53 - 7.68 (m, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.11 - 11.28 (m, 1H).

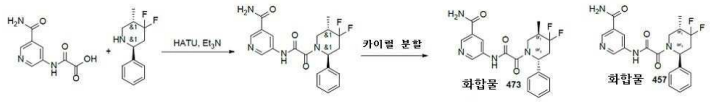
[4822] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.5; 관측치 383.2; Rt = 2.558분.

[4823] **화합물 297: 체류 시간: 22.48분**

[4824] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 2.19 (m, 1H), 2.73 - 3.21 (m, 1H), 3.38 - 4.01 (m, 1H), 5.01 - 5.59 (m, 1H), 6.71 - 6.81 (m, 2H), 7.05 - 7.20 (m, 2H), 7.52 - 7.69 (m, 1H), 8.07 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.95 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 - 11.27 (m, 1H).

[4825] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.5; 관측치 383.2; Rt = 2.560분.

[4826] **실시예 50. 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 473), 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 457)의 합성**

[4827] 

[4828] (2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(200.00 mg, 946.75 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(293.82 mg, 946.75 μmol, Et3N), TEA(958.01 mg, 9.47 mmol, 1.32 mL) 및 HATU(539.97 mg, 1.42 mmol)를 DMF(7 mL)에 용해시키고, 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 3회 추출하고, 이어서 EA를 염수로 3회 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 40℃에서 추출하여 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(40-60% 물/MeCN+NH_3, 2-10분, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN+NH_3) 칼럼: TRIART 100*20 5mM)에 의해 정제하여, 2가지 거울상이성질체의 순수한 혼합물을 얻었다.

[4829] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak IB(250 * 20 mm, 5mkm); 주입 용적 900 mkl; 이동상: 헥산-IPA-MeOH 60-20-20 유량: 15 mL/분을 사용해서 수행하여 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.034g, 84.49 μmol, 8.92% 수율)를 단일 거울상이성질체로서 그리고및 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.035g, 86.98 μmol, 9.19% 수율)를 단일 거울상이성질체로서 제공하였다.

[4830] **화합물 473:** RT (IB, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 14.870분

[4831] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 (d, 3H), 2.09 - 2.28 (m, 1H), 2.42 - 2.46 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 3.02 - 3.09 (m, 0.4H), 3.44 - 3.52 (m, 0.6H), 3.78 - 4.35 (m, 1H), 5.53 - 5.96 (m, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.96 (m, 1H), 11.13 - 11.49 (m, 1H).

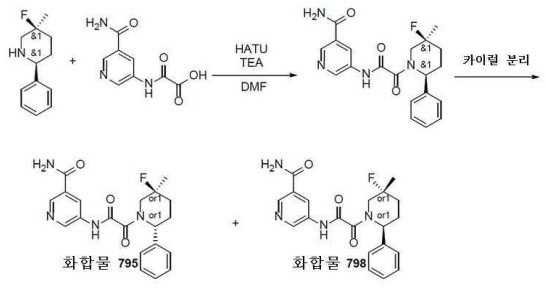
[4832] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 2.994분

[4833] **화합물 457:** RT (IB, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 10.108분

[4834] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 (d, 3H), 2.09 - 2.28 (m, 1H), 2.42 - 2.46 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 3.02 - 3.09 (m, 0.4H), 3.44 - 3.52 (m, 0.6H), 3.78 - 4.35 (m, 1H), 5.53 - 5.96 (m, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.96 (m, 1H), 11.13 - 11.49 (m, 1H).

[4835] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 2.996분

[4836] **5-(2-(5-플루오로-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 795, 화합물 798)의 합성**

[4837] 

[4838] *단계 1: 5-(2-(5-플루오로-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[4839] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(17.79 mg, 72.44 μmol, HCl) 및 TEA(73.30 mg, 724.41 μmol, 100.97 μL)를 DMF(2 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(41.32 mg, 108.66 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. (*2R,5R*)-5-플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.014g, 72.44 μmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(5-95% MeCN 6분. Poroshell 120 EC-C18 4,6*100mm)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2R,5R*)-5-플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.013g, 33.82 μmol, 46.68% 수율)를 제공하였다.

[4840] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[4841] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 3.852분.

[4842] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 795** 및 **화합물 798**)*

[4843] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(IA-II(250*20,5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12ml/분)에 의해 분리시켜, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(21.02 mg, 43.56 μmol, 34.12% 수율)(RT = 19.23)를 얻었다.

[4844] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak AD-H-III (250*20, 5mkm), 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20, 12ml/분을 사용해서 수행하여 5-[[2-[(*2R,5R*)-5-플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0044g, 11.45 μmol, 33.85% 수율)(RT = 42.39)를 제공하였다.

[4845] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 795**의 경우 17.48분 및 **화합물 798**의 경우 11.91분.

[4846] **화합물 795: 체류 시간: 17.48분**

[4847] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

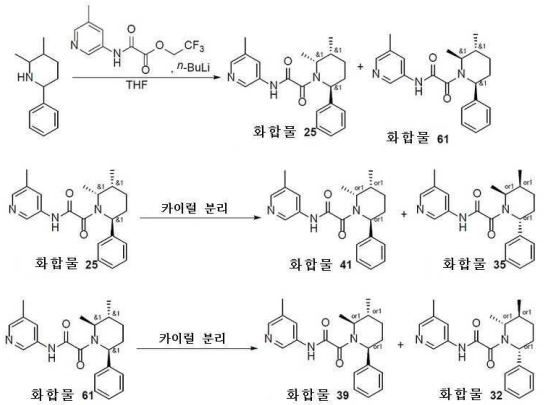
[4848] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 3.859분.

[4849] **화합물 798: 체류 시간: 11.91분**

[4850] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[4851] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 3.858분.

[4852] **실시예 51.** *rac*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 *rac*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 25 및 화합물 23)의 합성; 2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드, 2-[(2*R*,3*S*,6*R*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 39 및 화합물 32), 2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2*S*,3*S*,6*R*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 41 및 화합물 35)에 대한 카이럴 분리

[4853] 

[4854] *단계 1- f rac-2-[(2R,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 rac-2-[(2S,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[4855] THF(20 mL) 중 2,3-다이메틸-6-페닐-피페리딘(1.7g, 8.98 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 1.15g, 17.96 mmol, 7.18 mL)을 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(2.35g, 8.98 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 얻어진 잔사(1g)를 역상 HPLC(용리액: 0.5 - 6.5분; 물 - 아세토나이트릴; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *rac*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 25**, 41.30 mg) 및 *rac*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 23**, 35.9 mg)를 황색 고체로서 얻었다.

[4856] **화합물 25:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6+CCl_4, 400 MHz): δ (ppm) 0.66 (m, 3H), 0.98 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 10.90 (m, 1H).

[4857] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 3.380분.

[4858] **화합물 23:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6+CCl_4, 400 MHz): δ (ppm) 0.76 (m, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.34 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 10.89 (m, 1H).

[4859] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 3.365분.

[4860] *단계 2. 2-[(2R,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2S,3S,6R)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 카이럴 분리*

[4861] *rac*-2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 25**, 41 mg)을 카이럴 분리(Chiralcel OJ-H (250 * 20 mm, 5um; 이동상: 헥산-IPA-MeOH 90-5-5; 유량: 12 mL/분)에 적용하여 (**화합물 35**, 10 mg) 및 (**화합물 41**, 10 mg)을 황색 고체로서 얻었다.

[4862] **화합물 41:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 1.270분.

[4863] 카이럴 HPLC: Rt = 28.22분 (칼럼: Chiralcel OJ-H; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4864] **화합물 35:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 1.270분.

[4865] 카이럴 HPLC: Rt = 8.69분 (칼럼: Chiralcel OJ-H; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4866] *단계 3. 2-[(2S,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2R,3S,6R)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 카이럴 분리*

[4867] *rac*-2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 23**, 35.9 mg)를 카이럴 분리(Chiralcel OJ-H (250 * 20 mm, 5um; 이동상: 헥산-IPA-MeOH 90-5-5; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, (**화합물 39**, 12 mg) 및 (**화합물 32**, 10 mg)을 황색 고체로서 얻었다.

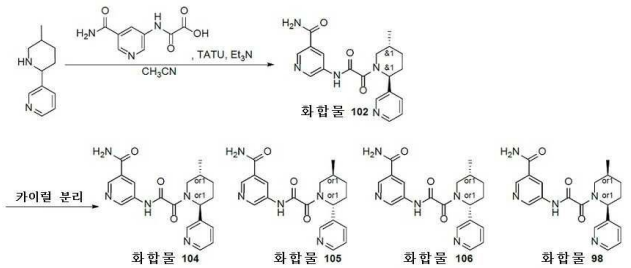
[4868] **화합물 39:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 1.202분.

[4869] 카이럴 HPLC: Rt = 14.78분 (칼럼: Chiralcel OJ-H; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4870] **화합물 32:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 1.266분.

[4871] 카이럴 HPLC: Rt = 23.10분 (칼럼: Chiralcel OJ-H; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[4872] **실시예 52. 5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 102), 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(+-*화합물 104, 화합물 105, 화합물 106 및 화합물 98)*의 합성**

[4873] 

[4874] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 102**)의 합성*

[4875] 건식 CH_3CN(25 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.4, 1.29 mmol, Et_3N 염), TATU(622.66 mg, 1.93 mmol) 및 트라이에틸아민(130.42 mg, 1.29 mmol, 179.64 μL)의 교반된 용액에 21℃에서, 3-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(272.61 mg, 1.55 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(용리액: 20 - 70%, 0 - 11.5분, 물 - 메탄올; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분, 메탄올; 칼럼: SunFireC18 100*19 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 102**, 37.2 mg, 101.25 μmol, 7.86% 수율)를 제공하였다.

[4876] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.10 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.60 (m, 3H), 8.80 (m, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.84 (s, 1H).

[4877] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.699분.

[4878] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 104**, **화합물 105**, **화합물 106** 및 **화합물 98**)의 카이럴 분리*

[4879] 5-[[2-[5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 102**, 37.2 mg, 101.25 μmol)를 카이럴 HPLC 정제에 적용하여, 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 104**, 3.72 mg), 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 105**, 9.15 mg), 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 106**, 8.49 mg) 및 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-메틸-

2-(3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 98**, 3.72 mg)를 백색 고체로서 제공하였다.

[4880] **화합물 104**:

[4881] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.90 (m, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.61 (m, 3H), 8.84 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 9.63 (m, 1H).

[4882] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 2.889분.

[4883] 카이럴 HPLC: Rt = 21.83분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[4884] **화합물 105**:

[4885] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 1.14 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.16 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.59 (m, 3H), 8.84 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.67 (s, 1H).

[4886] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 2.844분.

[4887] 카이럴 HPLC: Rt = 47.00분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[4888] **화합물 106**:

[4889] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ (ppm) 0.95 (m, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.09 (s, 1H).

[4890] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 2.843분.

[4891] 카이럴 HPLC: Rt = 36.06분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

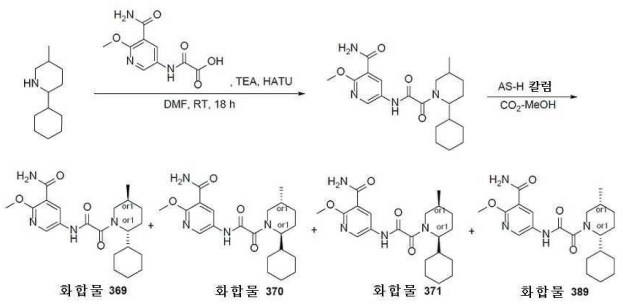
[4892] **화합물 98**:

[4893] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) 0.90 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.85 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.62 (m, 1H).

[4894] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 2.890분.

[4895] 카이럴 HPLC: Rt = 24.08분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[4896] **실시예 53. 화합물 369, 화합물 370, 화합물 371 및 화합물 389의 합성**

[4897] 

[4898] *단계 1: 5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4899] 2-사이클로헥실-5-메틸-피페리딘(0.219g, 1.01 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소

-아세트산(342.28 mg, 1.01 mmol) 및 트라이에틸아민(1.02g, 10.06 mmol, 1.40 mL)을 DMF(5 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(573.55 mg, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*25 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(2-10분 60-85% MeOH/H_2O+폼산, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL+폼산), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.0428g, 106.34 μmol, 10.57% 수율)를 얻었다.

[4900] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.82 (m, 2H), 0.94 (m, 3H), 1.19 (m, 4H), 1.64 (m, 10H), 2.85 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.87 (m, 1H).

[4901] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 1.475분.

[4902] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 369**), 5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 370**), 5-[[2-[(2S,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 371**) 및 5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 389**)의 합성*

[4903] 5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.0428g, 106.34 μmol)를 카이럴 분리시켜(IC 칼럼 (250*20, 5 mkm), CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분 및 AS-H, CO_2-MeOH, 80-20, 3.0 mL/분), **화합물 369** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.01316g, 32.70 μmol, 30.75% 수율), **화합물 370** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.00924g, 22.96 μmol, 21.59% 수율), **화합물 371** - 5-[[2-[(2S,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.00277g, 6.88 μmol, 6.47% 수율) 및 화합물 **389** - 5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.009g, 22.36 μmol, 21.03% 수율)를 얻었다.

[4904] **화합물 369:**

[4905] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 - 0.87 (m, 2H), 0.91 - 0.96 (m, 3H), 1.04 - 1.28 (m, 4H), 1.52 - 1.63 (m, 4H), 1.65 - 1.71 (m, 2H), 1.74 - 1.79 (m, 1H), 1.80 - 1.98 (m, 3H), 2.82 - 3.25 (m, 1H), 3.32 - 3.48 (m, 1H), 3.93 - 3.95 (m, 3H), 3.98 - 4.13 (m, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 8.40 - 8.48 (m, 1H), 8.50 - 8.56 (m, 1H), 10.78 - 10.88 (m, 1H).

[4906] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 404.2; Rt = 5.763분.

[4907] RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 6.246분.

[4908] **화합물 370:**

[4909] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68 - 0.90 (m, 2H), 0.91 - 0.98 (m, 3H), 1.04 - 1.28 (m, 4H), 1.53 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.99 (m, 3H), 2.51 - 2.88 (m, 1H), 3.32 - 3.48 (m, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 3H), 3.97 - 4.15 (m, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 8.39 - 8.47 (m, 1H), 8.50 - 8.56 (m, 1H), 10.76 - 10.89 (m, 1H).

[4910] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 404.2; Rt = 5.759분.

[4911] RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 5.387분.

[4912] **화합물 371:**

[4913] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 404.2; Rt = 5.811분.

[4914] RT (AS-H, CO_2-MeOH, 80-20, 3.0 mL/분) = 3.657 및 5.686분.

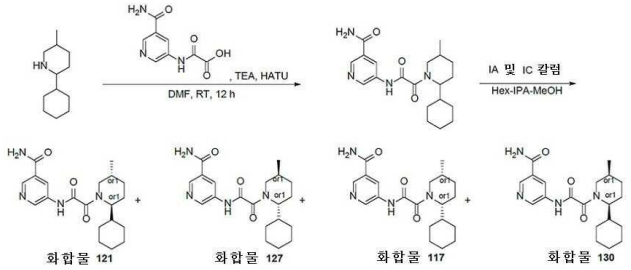
[4915] **화합물 389:**

[4916] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66 - 1.03 (m, 6H), 1.05 - 1.22 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 1H), 1.52 - 1.60 (m, 3H), 1.61 - 1.72 (m, 3H), 1.73 - 1.90 (m, 3H), 2.25 - 2.31 (m, 0.4H), 2.63 - 2.88 (m, 0.6H), 3.33 - 3.52 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 3H), 3.98 - 4.17 (m, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 8.39 - 8.46 (m, 1H), 8.48 - 8.55 (m, 1H), 10.77 - 10.87 (m, 1H).

[4917] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 404.2; Rt = 5.802분.

[4918] RT (AS-H, CO_2-MeOH, 80-20, 3.0 mL/분) = 3.295 및 3.932분.

[4919] **실시예 54. 화합물 130, 화합물 127, 화합물 121 및 화합물 117의 합성**

[4920] 

[4921] *단계 1: 5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[4922] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(402.37 mg, 1.10 mmol, C6H15N) 및 2-사이클로헥실-5-메틸-피페리딘(300 mg, 1.10 mmol, HCl)을 DMF(10 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(419.03 mg, 1.10 mmol)에 이어서 TEA(557.58 mg, 5.51 mmol, 768.01 μL)를 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 잔사(1g)를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20mm, 5 um; 이동상으로서 50-50-85% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, 5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(202 mg, 542.34 μmol, 49.21% 수율)를 3개 분획 20, 141 및 41 mg의 부분입체이성질체 혼합물로서 제공하였다.

[4923] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ 0.83 (m, 2H), 0.98 (m, 3H), 1.24 (m, 4H), 1.67 (m, 6H), 1.88 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.05 (m, 1H).

[4924] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 372.4; 관측치 373.2; Rt = 3.461분.

[4925] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 121**), 5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 127**), 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 117**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 130**)의 합성*

[4926] 거울상이성질체를 처음 두가지에 대해서 카이럴 HPLC(칼럼: IA (250*20, 5mkm), 이동상으로서의 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 14 mL/분, 이어서 다른 칼럼: IC(250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 mL/분)에 의해 분리시켜, 두가지 개별적인 시스-거울상이성질체 **화합물 121** 5-[[2-[(2S,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(15 mg, 40.27 μmol, 42.55% 수율) 및 화합물 **127** 5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(15 mg, 40.27 μmol, 42.55% 수율), 및 2가지 개별적인 트랜스-거울상이성질체 **화합물 117** 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(30 mg, 80.55 μmol, 85.11%

수율) 및 화합물 **130** 5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(28 mg, 75.18 μmol, 79.43% 수율)를 제공하였다.

[4927] **화합물 121:**

[4928] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ 0.83 (m, 2H), 0.98 (m, 3H), 1.24 (m, 4H), 1.67 (m, 6H), 1.88 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.05 (m, 1H).

[4929] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 374.2; Rt = 5.022분.

[4930] RT (IC, Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 15.851분.

[4931] **화합물 127:**

[4932] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ 0.83 (m, 2H), 0.98 (m, 3H), 1.19 (m, 4H), 1.67 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.05 (m, 1H).

[4933] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 374.2; Rt = 5.019분.

[4934] RT (IC, Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 28.529분.

[4935] **화합물 117:**

[4936] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (m, 5H), 1.18 (m, 8H), 1.57 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.24 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.70 (m, 1H).

[4937] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 374.2; Rt = 4.930분.

[4938] RT (IC, Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 19.507분.

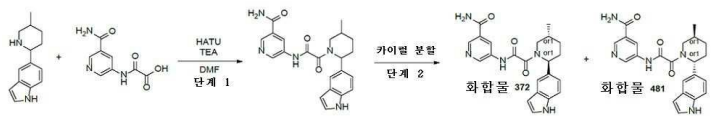
[4939] **화합물 130:**

[4940] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (m, 5H), 1.21 (m, 8H), 1.64 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.76 (m, 1H).

[4941] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 374.2; Rt = 4.929분.

[4942] RT (IC, Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 24.368분.

[4943] **실시예 55. 5-(2-(2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 372, 화합물 481)의 합성**

[4944] 

[4945] *단계 1: 5-(2-(2-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성* HATU(603.24 mg, 1.59 mmol)를 DMF(5 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(389.68 mg, 1.59 mmol, HCl), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-인돌(400 mg, 1.59 mmol) 및 TEA(963.24 mg, 9.52 mmol, 1.33 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 30℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um; 이동상으로서 20-20-45% 0-1-6분 0.2%FA-MeCN)에 적용하여, 5-[[2-[2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(84 mg, 207.18 μmol, 13.06% 수율)를 제공하였다.

[4946] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[4947] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 405.2; 관측치 406.2; Rt = 1.141분.

[4948] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 372** 및 **화합물 481**)*

[4949] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IA-I (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 372** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(21 mg, 51.79 μmol, 50.00% 수율) 체류시간 = 23.35분 및 **화합물 481** (35 mg) 체류시간 = 45.08분(이것은 추가로 다음 조건에서 정제하였다 - 칼럼: Chiralpak IB (250*20 mm, 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 225 nm, 260nm), 체류시간(이성질체 A) = 10.33분) 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(18 mg, 44.40 μmol, 42.86% 수율)의 **화합물 481**(18 mg, 44.40 μmol, 42.86% 수율)을 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 372**의 경우 17.31분 및 **화합물 481**의 경우 38.68분.

[4950] **화합물 372: 체류 시간: 17.31분**

[4951] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.74 - 1.93 (m, 2H), 2.04 - 2.21 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.78 - 3.25 (m, 1H), 3.42 - 4.07 (m, 1H), 5.20 - 5.73 (m, 1H), 6.36 - 6.43 (m, 1H), 7.00 - 7.13 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.04 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 10.97 - 11.15 (m, 1H), 11.15 - 11.39 (m, 1H).

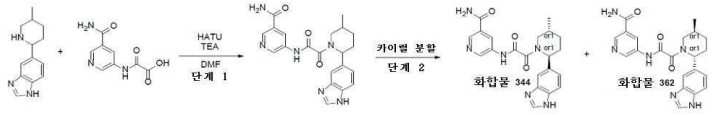
[4952] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 405.2; 관측치 406.2; Rt = 2.865분.

[4953] **화합물 481: 체류 시간: 38.68분**

[4954] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.14 (m, 3H), 1.32 - 1.47 (m, 1H), 1.69 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.38 (m, 1H), 2.82 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 4.07 (m, 1H), 5.21 - 5.80 (m, 1H), 6.36 - 6.47 (m, 1H), 7.01 - 7.16 (m, 1H), 7.26 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.68 (m, 2H), 8.08 - 8.27 (m, 1H), 8.43 - 8.60 (m, 1H), 8.70 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 9.02 (m, 1H), 10.99 - 11.16 (m, 1H), 11.16 - 11.34 (m, 1H).

[4955] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 405.2; 관측치 406.2; Rt = 2.811분.

[4956] **실시예 56. 5-(2-(2-(*1H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 344, 화합물 362)의 합성**

[4957] 

[4958] *단계 1: 5-(2-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[4959] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(342.26 mg, 1.39 mmol, HCl) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-벤즈이미다졸(400.00 mg, 1.39 mmol)을 DMF(5 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(529.83 mg, 1.39 mmol)에 이어서 TEA(846.02 mg, 8.36 mmol, 1.17 mL)를 첨가하였다. 맑은 용액을 30℃에서 72시간 동안 교반하고, 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 잔사(1g)를 RP-HPLC(칼럼: XBridge C18 100x19mm, 5um; 이동상으로서 20-20-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-MeOH)에 적용하여, 5-[[2-[2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(55 mg, 135.32 μmol, 9.71% 수율) 및 250 mg의 반응물 불순물 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-벤즈이미다졸을 제공하였다.

[4960] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[4961] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.877분.

[4962] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 344** 및 **화합물 362**)*

[4963] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralcel OJ-H (250*20, 5mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 344** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(22 mg, 54.13 μmol, 80.00% 수율)(체류시간 = 16.21분) 및 화합물 **362** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(18.5 mg, 45.52 μmol, 67.27% 수율)(체류시간 = 43.90분)를 제공하였다. 마지막 분획을 HPLC(칼럼: C18, 이동상으로서 H_2O-ACN, 15-40%ACN, 30ml/분)에 의해 재정제하였다.

[4964] **화합물 344: 체류 시간: 16.21분**

[4965] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.26 (m, 1H), 12.38 (m, 1H).

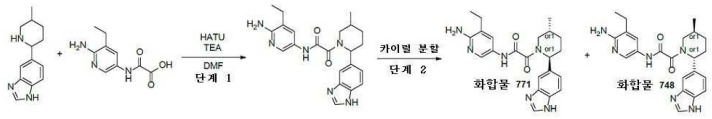
[4966] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.688분.

[4967] **화합물 362: 체류 시간: 43.90분**

[4968] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.08 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.71 - 1.81 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.22 (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.79 - 3.24 (m, 1H), 3.43 - 4.07 (m, 1H), 5.23 - 5.78 (m, 1H), 7.11 - 7.26 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 2H), 8.07 - 8.22 (m, 2H), 8.40 - 8.53 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 1H), 11.11 - 11.39 (m, 1H), 12.26 - 12.49 (m, 1H).

[4969] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.947분.

[4970] **실시예 57. 2-(2-(*1H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 771, 화합물 748)의 합성**

[4971] 

[4972] *단계 1: 2-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[4973] HATU(353.22 mg, 928.96 μmol)를 DMF(13 mL) 중 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(194.34 mg, 928.96 μmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-벤즈이미다졸(200.00 mg, 928.96 μmol) 및 TEA(564.01 mg, 5.57 mmol, 776.88 μL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 15-70% 0-5분 물-MeOH(0.1% NH_3))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(69 mg, 169.75 μmol, 18.27% 수율)를 제공하였다.

[4974] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[4975] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 0.952분.

[4976] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 771** 및 화합물 **748**)*

[4977] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IA-II,(250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 771** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-

[(*2S,5R*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(23.8 mg, 58.55 μmol, 68.99% 수율)(체류시간 = 27.2분) 및 **화합물 748** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(26.2 mg, 64.46 μmol, 75.94% 수율)(체류시간 = 38.7분)를 제공하였다.

[4978] **화합물 771: 체류 시간: 27.20분**

[4979] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 1.16 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.01 - 2.18 (m, 1H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.74 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.22 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.74 (m, 2H), 7.10 - 7.26 (m, 1H), 7.35 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.68 (m, 1H), 7.96 - 8.09 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.44 - 10.60 (m, 1H), 12.27 - 12.49 (m, 1H).

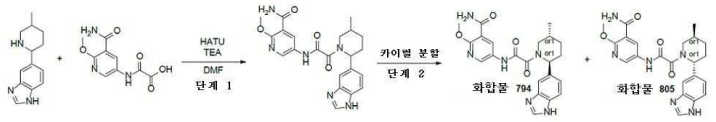
[4980] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.400분.

[4981] **화합물 748: 체류 시간: 38.70분**

[4982] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.01 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.75 - 3.26 (m, 1H), 3.41 - 4.05 (m, 1H), 5.24 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.74 (m, 2H), 7.07 - 7.26 (m, 1H), 7.37 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 7.96 - 8.23 (m, 2H), 10.43 - 10.60 (m, 1H), 12.30 - 12.47 (m, 1H).

[4983] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.385분.

[4984] **실시예 58. 5-(2-(2-(*1H*-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 805, 화합물 794)의 합성**

[4985] 

[4986] *단계 1: 5-(2-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[4987] HATU(392.76 mg, 1.03 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(351.59 mg, 1.03 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-벤즈이미다졸(222.39 mg, 1.03 mmol) 및 TEA(627.15 mg, 6.20 mmol, 863.84 μL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 48시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 0-5분 5-30% 물-MeCN-NH_4OH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(130 mg, 297.85 μmol, 28.83% 수율)를 제공하였다.

[4988] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[4989] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 1.267분.

[4990] *단계 2: 카이랄 분리(**화합물 805** 및 **화합물 794**)*

[4991] 거울상이성질체를 카이랄 HPLC(칼럼: IC-II (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 794** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(56 mg, 128.30 μmol, 86.15% 수율)(체류시간 = 85.1분) 및 **화합물 805** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(57 mg, 130.60 μmol, 87.69% 수율)(체류시간 = 115.5분)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류

시간: **화합물 805**의 경우 45.22분 및 **화합물 794**의 경우 58.76분.

[4992] **화합물 805: 체류 시간: 45.22분**

[4993] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.52 (m, 1H), 7.56 (m, 5H), 8.46 (m, 3H), 11.05 (m, 1H), 12.41 (m, 1H).

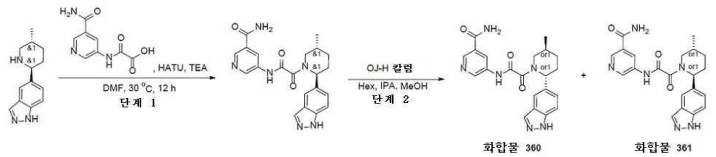
[4994] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 0.942분.

[4995] **화합물 794: 체류 시간: 58.76분**

[4996] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.52 (m, 1H), 7.56 (m, 5H), 8.09 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.05 (m, 1H), 12.41 (m, 1H).

[4997] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 0.942분.

[4998] **실시예 59. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 360) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 361)의 합성**

[4999] 

[5000] *단계 1: 5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5001] DMF(5 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.23g, 1.07 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(262.40 mg, 1.07 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(540.51 mg, 5.34 mmol, 744.51 μL)의 현탁액에, HATU(446.82 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하고, HPLC(10-10-30% 0-1-6분 0.2% TFA-아세토나이트릴, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴) 목표 질량 406 칼럼: SunFireC18 100*19 mm 5 um)에 적용하여 5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(110 mg, 270.64 μmol, 25.33% 수율)를 얻었다.

[5002] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.559분.

[5003] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 360**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 361**)의 합성*

[5004] 5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(110 mg, 270.64 μmol)를 HPLC(OJ-H (250*20, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 15 ml/분)에 적용하여, **화합물 360** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(39.0 mg, 70.91% 수율; RT = 31.364분) 및 화합물 **361** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(38.0 mg, 69.09% 수율; RT = 12.133분)를 제공하였다.

[5005] **화합물 360:** RT (OJ-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 ml/분) = 16.677분.

[5006] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.75 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.09 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 2.78 - 3.26 (m, 1H), 3.40 - 4.05 (m, 1H), 5.20 - 5.71 (m, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 1H), 7.47 - 7.64 (m, 2H), 7.67 - 7.76 (m, 1H), 8.01 - 8.08 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.40 - 8.53 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.95 (m, 1H), 11.18 - 11.33 (m, 1H),

12.98 - 13.07 (m, 1H).

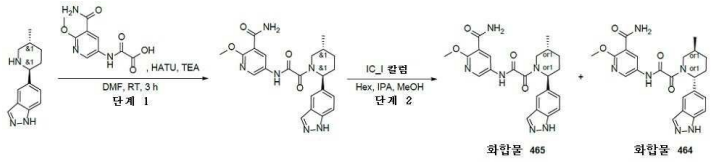
[5007] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 3.992분.

[5008] **화합물 361:** RT (OJ-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 ml/분) =

[5009] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.73 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.07 - 2.23 (m, 1H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.78 - 3.26 (m, 1H), 3.44 - 4.06 (m, 1H), 5.20 - 5.74 (m, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.16 - 11.33 (m, 1H), 12.96 - 13.07 (m, 1H).

[5010] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 4.010분.

[5011] **실시예 60. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 465) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 464)의 합성**

[5012] 

[5013] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5014] 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(0.3g, 975.41 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(332.00 mg, 975.41 μmol, Et_3N) 및 트라이에틸아민(493.51 mg, 4.88 mmol, 679.77 μL)의 용액에, HATU(407.97 mg, 1.07 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC(0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)), 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5 um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 343.67 μmol, 35.23% 수율)를 제공하였다. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 2.886분.

[5015] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 465**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 464**)의 합성*

[5016] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 343.67 μmol)를 카이럴 분리시켜(IC_I (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 10 ml/분), **화합물 465** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(45 mg, 103.10 μmol, 60.00% 수율; RT = 30.290분) 및 화합물 **464** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(44 mg, 100.81 μmol, 58.67% 수율; RT = 23.440분)를 얻었다.

[5017] **화합물 465:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 49.555분.

[5018] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 2.02 - 2.23 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 1H), 3.48 - 4.04 (m, 4H), 5.24 - 5.73 (m, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 3H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 8.42 - 8.61 (m, 2H), 10.98 - 11.11 (m, 1H), 13.00 - 13.04 (m, 1H).

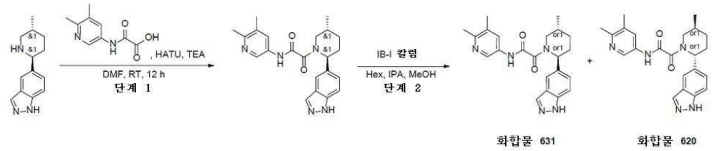
[5019] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 2.909분.

[5020] **화합물 464:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 45.171분.

[5021] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.71 - 1.82 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.23 (m, 1H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 2.76 - 3.26 (m, 1H), 3.48 - 4.03 (m, 4H), 5.18 - 5.76 (m, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 3H), 8.01 - 8.08 (m, 1H), 8.42 - 8.47 (m, 1H), 8.47 - 8.60 (m, 1H), 10.91 - 11.17 (m, 1H), 12.95 - 13.12 (m, 1H).

[5022] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 2.907분.

[5023] **실시예 61. N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 631) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성**

[5024] 

[5025] *단계 1: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[5026] DMF(8 mL) 중 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(250 mg, 1.16 mmol), 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(342.99 mg, 1.16 mmol, $N(C_2H_5)_3$) 및 트라이에틸 아민(1.18g, 11.61 mmol, 1.62 mL)의 교반된 용액에 HATU(485.68 mg, 1.28 mmol)를 25℃에서 0.5시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um, 이동상: 50-50-80% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분, 로딩 펌프 4 ml/분 메탄올)에 의해 정제하여, N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(240 mg, 613.08 μmol, 52.80% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[5027] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.26 (s, 5H), 3.28 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.90 (m, 1H), 13.03 (m, 1H).

[5028] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 1.468분.

[5029] *단계 2: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 631**) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[5030] 라세미 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(240 mg, 613.08 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IB-I (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 23℃; 파장: 205 nm)에 적용하여, **화합물 631** - N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(111 mg, 283.55 μmol, 46.25% 수율)(체류시간 = 12.32분); 및 화합물 **620** - N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(112 mg, 286.10 μmol, 46.67% 수율)(체류시간 = 20.73분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[5031] **화합물 631:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 7.939분.

[5032] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 3H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.38 (m, 3H), 2.77 - 3.25 (m, 1H), 3.37 - 4.05 (m, 1H), 5.14 - 5.76 (m, 1H), 7.25 - 7.39 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 1H), 7.98 - 8.08 (m, 1H), 8.38 - 8.55 (m, 1H), 10.73 - 11.11 (m, 1H), 12.95 - 13.14 (m, 1H).

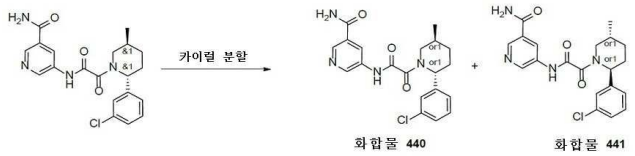
[5033] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 1.918분.

[5034] **화합물 620:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 12.720분.

[5035] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.71 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 3H), 2.24 - 2.30 (m, 1H), 2.31 - 2.37 (m, 3H), 2.77 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 4.06 (m, 1H), 5.16 - 5.73 (m, 1H), 7.24 - 7.40 (m, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 1H), 8.00 - 8.06 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 1H), 10.79 - 11.01 (m, 1H), 12.93 - 13.12 (m, 1H).

[5036] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 1.946분.

[5037] **실시예 62. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 440) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 441)의 합성**

[5038] 

[5039] Rel 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드는 위에서 기재된 화합물과 유사한 방식으로 제조하였다.

[5040] 카이럴 분리를 Chiralpak IA-II(250 * 20 mm, 5mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 12 mL/분을 사용하여 수행하여, **화합물 440** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(46.05 mg, 114.88 μmol, 35.78% 수율)를 백색 고체로서 그리고 화합물 **441** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48.11 mg, 120.02 μmol, 37.38% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

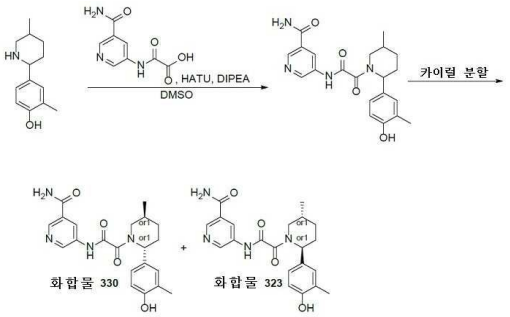
[5041] **화합물 440:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.26 (m, 1H)

[5042] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.1; 관측치 401.1; Rt = 3.179분.

[5043] **화합물 441:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 5.37 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.26 (m, 1H)

[5044] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.1; 관측치 401.1; Rt = 3.179분.

[5045] **실시예 63. 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 330 및 화합물 323)의 합성**



[5046]

[5047] *단계 1: 5-[[2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5048] DMSO(4 mL) 중 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.21g, 1.02 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(317.46 mg, 1.02 mmol, Et_3N 염) 및 HATU(427.84 mg, 1.13 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(264.40 mg, 2.05 mmol, 356.34 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 2 - 10분, 35 - 100%, CH_3CN +폼산/H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, CH_3CN+폼산; 칼럼: SunFireC18 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(100 mg, 252.25 μmol, 24.66% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5049] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.0; Rt = 1.165분.

[5050] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 330** 및 **화합물 323**)의 카이럴 분리*

[5051] 5-[[2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(100 mg, 252.25 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak IC-I (250 x 20 mm, 5 um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 330**, 28.37 mg) 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 323**, 28.46 mg)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[5052] **화합물 330:** ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.95 - 1.10 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.66 - 1.79 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.21 (m, 5H), 2.77 - 3.21 (m, 1H), 3.45 - 4.01 (m, 1H), 4.99 - 5.57 (m, 1H), 6.69 - 6.83 (m, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 1H), 8.10 - 8.24 (m, 1H), 8.41 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.94 (m, 1H), 9.20 - 9.29 (s, 1H), 11.12 - 11.29 (m, 1H).

[5053] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 2.862분.

[5054] 카이럴 HPLC: Rt = 30.96분 (칼럼: IC; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

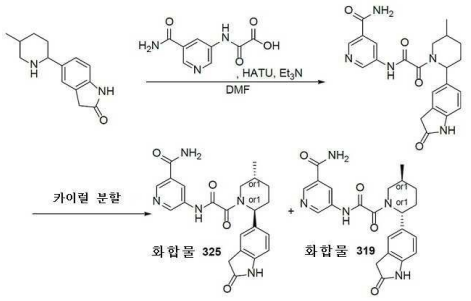
[5055] **화합물 323:** ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.94 - 1.10 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.66 - 1.79 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 2.23 (m, 5H), 2.78 - 3.22 (m, 1H), 3.44 - 4.01 (m, 1H), 4.98 - 5.57 (m, 1H), 6.68 - 6.82 (m, 1H), 6.86 - 6.98 (m, 1H), 6.98 - 7.07 (m, 1H), 7.51 - 7.72 (m, 1H), 8.06 - 8.28 (m, 1H), 8.37 - 8.61 (m, 1H), 8.69 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.97 (m, 1H), 9.16 - 9.32 (s, 1H), 11.09 - 11.32 (m, 1H).

[5056] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 2.863분.

[5057] 카이럴 HPLC: Rt = 19.20분 (칼럼: IC; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[5058] **실시예 64. 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스**

아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 325 및 화합물 319)의 합성



[5059]

[5060] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5061] DMF(5 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)인돌린-2-온(0.4g, 1.74 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(426.60 mg, 1.74 mmol, HCl 염) 및 트라이에틸아민(1.76g, 17.37 mmol, 2.42 mL)의 교반된 용액에 HATU(990.59 mg, 2.61 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC(용리액: 2 - 10분, 60 - 85%, MeOH/H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, MeOH; 칼럼: SunFire 100 x19 mm, 5μM)에 의해 정제하여, 5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.09g, 213.55 μmol, 12.30% 수율)를 적색 고체로서 제공하였다.

[5062] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.067분.

[5063] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 325** 및 **화합물 319**)의 카이럴 분리*

[5064] 5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.09g, 213.55 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: IC (250 x 20 mm, 5 um), 용리액: CO_2-MeOH, 50-50; 유량: 40 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 325**, 26.54 mg, 62.97 μmol, 29.49% 수율) 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 319**, 0.0312g, 74.03 μmol, 34.67% 수율)를 연적색 고체로서 제공하였다.

[5065] **화합물 319:**

[5066] ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 5.33 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 10.35 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[5067] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 2.467분.

[5068] 카이럴 HPLC: Rt = 17.33분 (칼럼: IC; 용리액: CO_2 - MeOH, 60 - 40; 유량: 3.0 mL/분).

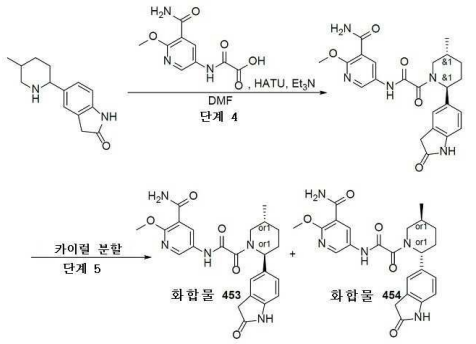
[5069] **화합물 325:**

[5070] ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 5.33 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 10.36 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[5071] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 2.486분.

[5072] 카이럴 HPLC: Rt = 12.75분 (칼럼: IC; 용리액: CO_2 - MeOH, 60 - 40; 유량: 3.0 mL/분).

[5073] **실시예 65. 2-메톡시-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 2-메톡시-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 453 및 화합물 454)의 합성**



[5074]

[5075] *단계 1: 2-메톡시-5-(5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5076] DMF(4 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)인돌린-2-온(200 mg, 868.41 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(295.58 mg, 868.41 μmol, Et_3N 염) 및 트라이에틸아민(439.37 mg, 4.34 mmol, 605.19 μL)의 교반된 용액에 HATU(495.30 mg, 1.30 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC에 의해 정제하여, 2-메톡시-5-(5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(67.3 mg, 149.07 μmol, 17.17% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[5077] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 1.158분.

[5078] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 453** 및 화합물 **454**)의 카이럴 분리*

[5079] 2-메톡시-5-(5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(67.3 mg, 149.07 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IB (250 x 30 mm, 5 um); 이동상: CO_2-MeOH, 70 - 30; 유량: 80 mL/분)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 453**, 17.04 mg, 37.74 μmol, 25.32% 수율) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 454**, 18.37 mg, 40.69 μmol, 27.30% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[5080] **화합물 453:**

[5081] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.93 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 10.33 (m, 1H), 10.98 (m, 1H).

[5082] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 2.688분.

[5083] 카이럴 HPLC: Rt = 13.46분 (칼럼: IB; 용리액: CO_2 - MeOH, 75 - 25; 유량: 2.0 mL/분).

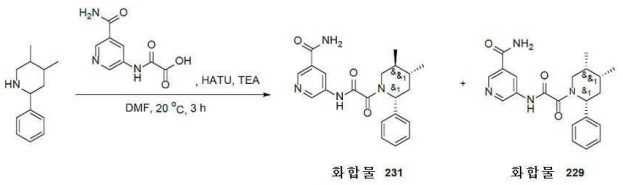
[5084] **화합물 454:**

[5085] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.93 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 10.33 (m, 1H), 10.98 (m, 1H).

[5086] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 2.687분.

[5087] 카이럴 HPLC: Rt = 16.19분 (칼럼: IB; 용리액: CO_2 - MeOH, 75 - 25; 유량: 2.0 mL/분).

[5088] **실시예 66. 5-[[2-[(2R,4R,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 231) 및 5-[[2-[(2S,4S,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 화합물 229)의 합성**

[5089] 

[5090] 4,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.076g, 401.49 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(83.97 mg, 401.49 μmol), TEA(406.27 mg, 4.01 mmol, 559.59 μL) 및 HATU(228.99 mg, 602.23 μmol)를 DMF(2 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 이어서, EtOAc를 염수로 3회 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 40℃에서 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 얻어진 잔사를 HPLC(0-50% 메탄올, 2-10분, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 칼럼: SunFire C18 100x20mm)에 의해 정제하여, **화합물 229** - 5-[[2-[(2S,4S,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.017g, 44.69 μmol, 11.13% 수율) 및 화합물 **231** - 5-[[2-[(2R,4R,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.035g, 92.00 μmol, 22.91% 수율)5-[[2-[(2R,4R,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.035g, 92.00 μmol, 22.91% 수율)를 제공하였다.

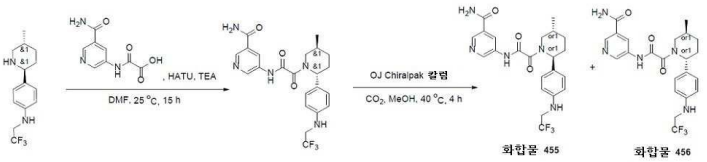
[5091] **화합물 231:** ^{1}H NMR(메탄올-d_4, 400 MHz): δ (ppm) 1.05 (dd, 6H), 1.64 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 8.70 (m, 3H).

[5092] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.167분.

[5093] **화합물 229:** ^{1}H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.77 (m, 6H), 2.04 (m, 6H), 2.88 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.24 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 8.52 (m, 1H), 8.84 (m, 2H), 9.90 (m, 1H).

[5094] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.180분.

[5095] **실시예 67. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 455) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 456)의 합성**

[5096] 

[5097] *단계 1: 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린의 합성*

[5098] tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.85g, 4.97 mmol)를 다이클로로메탄(20 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(18.11g, 49.67 mmol, 17.93 mL, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(25 ml)와 배산시켰다. 얻어진 회색 석출물을 여과시키고, 건조시켜, 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린(1.2g, 3.48 mmol, 69.97% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[5099] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.83

(m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 8.53 (m, 1H), 9.43 (m, 1H).

[5100] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 0.967분.

[5101] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5102] 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린(300 mg, 1.10 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(270.60 mg, 1.10 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(557.40 mg, 5.51 mmol, 767.77 μL)을 다이메틸폼아마이드(3 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(460.78 mg, 1.21 mmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Triart C18 100*20 mm, 5 um; 30-85% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량 30 ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(274 mg, 591.22 μmol, 53.66% 수율)를 제공하였다.

[5103] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 3.207분.

[5104] *단계 3: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 455**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 456**)의 합성*

[5105] 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(226 mg, 487.64 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼:Chiralpak OJ (250*30 mm, 20 mkm); 이동상: CO_2-MeOH, 60-40%. 유량: 90 mL/분; 40℃; 파장: 215nm)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류시간 = 2.92분인 **화합물 455** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(61 mg, 131.62 μmol, 53.98% 수율) 및 체류시간 = 8,11분인 화합물 **456** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(61 mg, 131.62 μmol, 53.98% 수율)를 제공하였다

[5106] **화합물 455:** RT (OJ-H, CO2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 2.786분.

[5107] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.74 (m, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 3.76 (m, 3H), 5.27 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.22 (m, 1H)

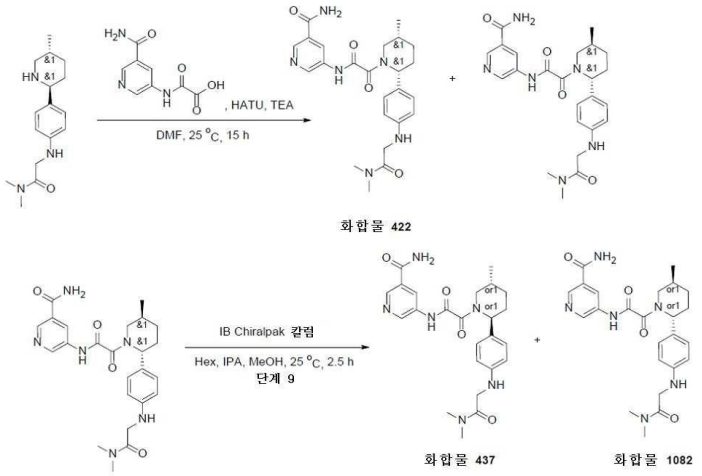
[5108] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 3.067분.

[5109] **화합물 456:** RT (OJ-H, CO2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 8.110분.

[5110] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.74 (m, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 3.76 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 6.20 (t, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.23 (m, 1H)

[5111] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 3.064분.

[5112] **실시예 68. 5-[[2-[(2R,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 422), 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 437) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1082)의 합성**



[5113]

[5114] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 422**)의 합성*

[5115] N,N-다이메틸-2-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]아세트아마이드(400 mg, 1.45 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(321.09 mg, 1.31 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(734.89 mg, 7.26 mmol, 1.01 mL)을 다이메틸폼아마이드(4 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(552.28 mg, 1.45 mmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Triart C18 100*20 mm, 5 um; 30-30-60% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량 30 ml/분)에 제공하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(227 mg, 486.57 μmol, 33.50% 수율) 및 5-[[2-[(2R,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(19 mg, 40.73 μmol, 2.80% 수율)를 제공하였다.

[5116] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.71 - 0.91 (m, 3H), 1.10 - 1.23 (m, 1H), 1.57 - 1.74 (m, 2H), 1.77 - 1.95 (m, 1H), 2.40 - 2.44 (m, 1H), 2.57 - 2.60 (m, 1H), 2.79 - 2.94 (m, 3H), 2.93 - 3.09 (m, 3H), 3.53 - 4.23 (m, 3H), 5.00 - 5.61 (m, 2H), 6.60 - 6.78 (m, 2H), 6.99 - 7.14 (m, 2H), 7.57 - 7.68 (m, 1H), 8.12 - 8.23 (m, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 1H), 8.73 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.96 (m, 1H), 11.23 - 11.30 (m, 1H).

[5117] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 2.659분.

[5118] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 437**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1082**)의 합성*

[5119] 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(200 mg, 428.70 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IB (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 12 mL/분; m 200 mg, 2 inj., 100 mg/inj, V=21, 시간 2,5h.))에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류시간 26.49분인 **화합물 437** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(78 mg, 167.19 μmol, 78.00% 수율) 및 체류시간 42.74분인 **화합물 1082** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(78 mg, 167.19 μmol, 78.00% 수율)를 제공하였다.

[5120] **화합물 437:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 25.532분.

[5121] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.67 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.76 - 2.82 (m, 0.3H), 2.82 - 2.93 (m, 3H), 2.96 - 3.07 (m, 3H), 3.21 - 3.26 (m, 0.7H), 3.41 - 3.97 (m, 3H), 4.98 - 5.58 (m, 2H), 6.57 - 6.77 (m, 2H), 6.97 - 7.13 (m, 2H),

7.46 - 7.73 (m, 1H), 8.11 - 8.26 (m, 1H), 8.41 - 8.57 (m, 1H), 8.70 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.98 (m, 1H), 11.08 - 11.33 (m, 1H).

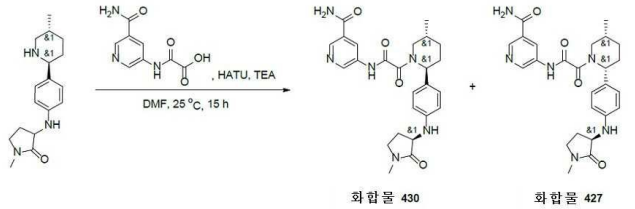
[5122] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 2.595분.

[5123] **화합물 1082:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 50.919분.

[5124] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.21 (m, 1H), 2.76 - 2.82 (m, 0.4H), 2.85 - 2.89 (m, 3H), 2.98 - 3.03 (m, 3H), 3.17 - 3.23 (m, 0.6H), 3.43 - 3.98 (m, 3H), 4.95 - 5.60 (m, 2H), 6.54 - 6.75 (m, 2H), 6.98 - 7.14 (m, 2H), 7.52 - 7.74 (m, 1H), 8.09 - 8.27 (m, 1H), 8.39 - 8.57 (m, 1H), 8.70 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.97 (m, 1H), 11.15 - 11.29 (m, 1H).

[5125] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 2.593분.

[5126] **실시예 69. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-[[(3R)-1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 430) 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[4-[[(3R)-1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 427)의 합성**

[5127] 

[5128] (3R)-1-메틸-3-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]피롤리딘-2-온(500.00 mg, 1.74 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(427.31 mg, 1.74 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(880.22 mg, 8.70 mmol, 1.21 mL)을 다이메틸폼아마이드(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(727.65 mg, 1.91 mmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 30-30-65% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-[[(3R)-1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(180 mg, 376.14 μmol, 21.62% 수율) 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[4-[[(3R)-1-메틸-2-옥소-피롤리딘-3-일]아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(28 mg, 58.51 μmol, 3.36% 수율)를 제공하였다.

[5129] **화합물 430:**

[5130] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.07 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 2.02 (m, 2H), 2.07 - 2.24 (m, 2H), 2.56 - 2.61 (m, 1H), 2.75 - 3.27 (m, 4H), 3.34 - 3.99 (m, 2H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 5.00 - 5.55 (m, 1H), 5.63 - 5.78 (m, 1H), 6.60 - 6.78 (m, 2H), 6.96 - 7.13 (m, 2H), 7.53 - 7.68 (m, 1H), 8.10 - 8.25 (m, 1H), 8.38 - 8.57 (m, 1H), 8.68 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.97 (m, 1H), 11.06 - 11.32 (m, 1H).

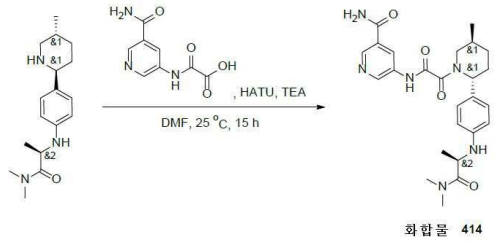
[5131] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.2; 관측치 479.2; Rt = 2.707분.

[5132] **화합물 427:**

[5133] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 - 0.82 (m, 3H), 1.09 - 1.25 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 2.23 (m, 1H), 2.39 - 2.44 (m, 1H), 2.58 - 2.61 (m, 1H), 2.77 - 2.79 (m, 3H), 3.30 - 3.31 (m, 1H), 3.35 - 3.37 (m, 1H), 3.53 - 4.21 (m, 2H), 4.98 - 5.61 (m, 1H), 5.70 - 5.84 (m, 1H), 6.67 - 6.72 (m, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 7.57 - 7.66 (m, 1H), 8.14 - 8.21 (m, 1H), 8.47 - 8.55 (m, 1H), 8.76 - 8.81 (m, 1H), 8.86 - 8.94 (m, 1H), 11.24 - 11.28 (m, 1H).

[5134] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.2; 관측치 479.2; Rt = 2.636분.

[5135] **실시예 70. 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[(1R)-2-(다이메틸아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 414)의 합성**



화합물 414

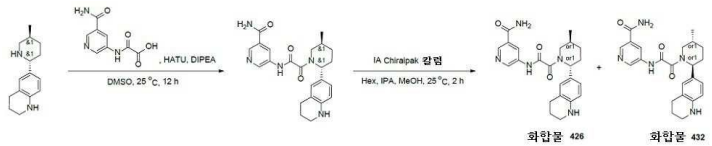
[5136]

[5137] (2R)-N,N-다이메틸-2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]아닐리노]프로판아마이드(0.69g, 2.38 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(585.59 mg, 2.38 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.21g, 11.92 mmol, 1.66 mL)을 다이메틸폼아마이드(8 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(997.17 mg, 2.62 mmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Triart C18 100*20 mm, 5 um; 10-10-50% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량 30 ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-[[(1R)-2-(다이메틸아미노)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(467 mg, 971.79 μmol, 40.76% 수율)를 제공하였다.

[5138] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.19 (m, 3H), 1.20 - 1.31 (m, 3H), 1.34 - 1.45 (m, 1H), 1.78 - 1.98 (m, 2H), 2.00 - 2.22 (m, 2H), 2.86 - 2.92 (m, 3H), 3.10 - 3.15 (m, 3H), 3.19 - 3.32 (m, 1H), 3.55 - 4.10 (m, 1H), 4.32 - 4.47 (m, 1H), 5.08 - 5.65 (m, 2H), 6.48 - 6.65 (m, 2H), 6.94 - 7.10 (m, 2H), 7.25 - 7.43 (m, 1H), 7.95 - 8.12 (m, 1H), 8.46 - 8.56 (m, 1H), 8.63 - 8.77 (m, 1H), 8.81 - 9.04 (m, 1H), 10.99 - 11.17 (m, 1H).

[5139] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 481.2; Rt = 2.687분.

[5140] **실시예 71. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 426) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 432)의 합성**



화합물 426 화합물 432

[5141]

[5142] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5143] 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.1g, 377.69 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.148g, 707.60 μmol, TEA), HATU(0.217g, 570.71 μmol), DIPEA(0.086g, 665.41 μmol, 115.90 μL)를 8 mL 바이알에 넣고, DMSO(1 mL)에서 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 스펙트럼은 38%의 목적 생성물을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.048g, 113.88 μmol, 30.15% 수율)를 제공하였다.

[5144] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.959분.

[5145] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 426**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페*

*리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 432**)의 합성*

[5146] 초기 라세미체를 카이럴 분리에 적용하여 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.04g, 94.90 μmol, 42.11% 수율, **화합물 426**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.03g, 71.18 μmol, 31.58% 수율, **화합물 432**)을 제공하였다.

[5147] 분취 샘플 정보: IA (250*30, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분 and

[5148] HPLC 샘플 정보: 주입 부피 900.000 μl, C18, H_2O-MeCN, 15-45%MeCN, 30 ml/분

[5149] **화합물 426:**

[5150] RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 21.419분.

[5151] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 4H), 1.93 - 2.06 (m, 1H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 2.64 - 2.70 (m, 2H), 2.86 - 3.23 (m, 3H), 3.37 - 4.00 (m, 1H), 4.92 - 5.51 (m, 1H), 5.58 - 5.63 (m, 1H), 6.39 - 6.46 (m, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 8.45 - 8.53 (m, 1H), 8.75 - 8.81 (m, 1H), 8.83 - 8.93 (m, 1H), 11.12 - 11.30 (m, 1H).

[5152] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 3.526분.

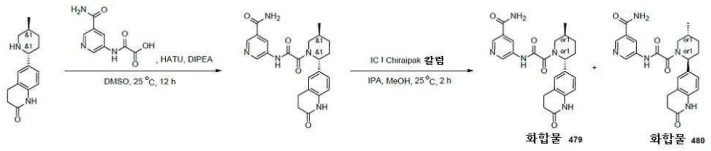
[5153] **화합물 432:**

[5154] RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 47.532분.

[5155] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.69 - 1.90 (m, 4H), 1.92 - 2.06 (m, 1H), 2.08 - 2.18 (m, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 2.84 - 3.25 (m, 3H), 3.36 - 3.97 (m, 1H), 4.91 - 5.56 (m, 1H), 5.57 - 5.67 (m, 1H), 6.35 - 6.49 (m, 1H), 6.72 - 6.90 (m, 2H), 7.50 - 7.73 (m, 1H), 8.07 - 8.24 (m, 1H), 8.41 - 8.60 (m, 1H), 8.70 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.97 (m, 1H), 11.08 - 11.29 (m, 1H).

[5156] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 3.582분.

[5157] **실시예 72. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 479) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 480)의 합성**

[5158] 

[5159] *단계 1: 5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드*

[5160] 6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(0.4g, 1.24 mmol, HCl), $C_8H_7N_3O_4$(311.06 mg, 1.49 mmol, TEA), HATU(612.61 mg, 1.61 mmol) 및 DIPEA(742.00 mg, 5.74 mmol, 1 mL)의 혼합물을 DMSO(5 mL)에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석은 24%의 목적 생성물을 나타내었다. 그 후, 이 반응 혼합물을 HPLC(2-10분 40-60% 물/MeCN+NH_3(로딩 펌프 4 ml MeCN+NH_3))칼럼: TRIART 100*20 mm 5 마이크로M)에 적용하여 5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(0.084g, 192.89 μmol, 15.56% 수율)를 제공하였다.

[5161] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 2.416분.

[5162] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 479**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 480**)의 합성*

[5163] 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.084g, 192.89 μmol)를 카이럴 분리(주입 용적: 100mkl; 샘플 정보: IC-I (250*20, 5 mic), IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분)에 적용하여 순수한 **화합물 479** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.038g, 87.26 μmol, 45.24% 수율) 및 화합물 **480** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.035g, 80.37 μmol, 41.67% 수율)를 제공하였다.

[5164] **화합물 479:** RT (IC, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 26.004분.

[5165] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.59 - 1.77 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.83 - 3.25 (m, 3H), 3.43 - 4.00 (m, 1H), 5.01 - 5.57 (m, 1H), 6.78 - 6.94 (m, 1H), 7.04 - 7.17 (m, 2H), 7.53 - 7.63 (m, 1H), 8.06 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.93 (m, 1H), 10.00 - 10.06 (m, 1H), 11.09 - 11.40 (m, 1H).

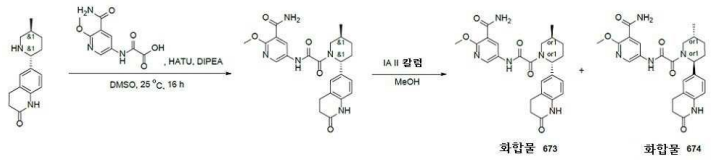
[5166] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 2.215분.

[5167] **화합물 480:** RT (IC, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 17.820분.

[5168] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.65 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.38 - 2.44 (m, 2H), 2.81 - 3.26 (m, 3H), 3.42 - 4.00 (m, 1H), 5.02 - 5.60 (m, 1H), 6.79 - 6.89 (m, 1H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.54 - 7.67 (m, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.93 (m, 1H), 10.00 - 10.11 (m, 1H), 11.12 - 11.30 (m, 1H).

[5169] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 2.213분.

[5170] **실시예 73. 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 673) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 674)의 합성**

[5171] 

[5172] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5173] DMSO(5 mL) 중 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(0.4g, 1.64 mmol) 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(469.89 mg, 1.96 mmol, TEA) 및 DIPEA(1.06g, 8.19 mmol, 1.43 mL)의 교반된 용액에 HATU(746.98 mg, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(2-10분 50-60% 물/MeOH(로딩 펌프 4 mL MeOH) 칼럼: TRIART 100*20 5마이크로M)에 적용하여 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.228g, 489.79 μmol, 29.92% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[5174] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 466.4; Rt = 0.934분.

[5175] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 673**) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 674**)의 합성*

[5176] 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.228g, 489.80 μmol)를 카이럴 분리(IA-II (250*20, 5 mkm), MeOH, 100, 16

mL/분)에 적용하여 **화합물 673** - 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.063g, 135.34 μmol, 27.63% 수율) 및 화합물 **674** - 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.066g, 141.78 μmol, 28.95% 수율)를 제공하였다.

[5177] **화합물 673:** RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 22.191분.

[5178] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.92 (m, 5H), 2.95 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 5.27 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.47 (m, 2H), 10.03 (m, 1H), 10.98 (m, 1H).

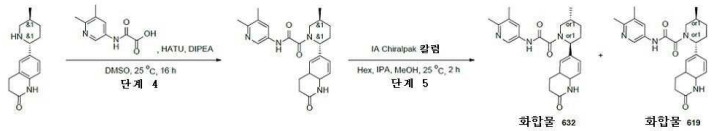
[5179] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 466.0; Rt = 2.279분.

[5180] **화합물 674:** RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 28.266분.

[5181] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 3.93 (m, 4H), 5.28 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.47 (m, 2H), 10.03 (m, 1H), 10.99 (m, 1H).

[5182] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 466.0; Rt = 2.279분.

[5183] **실시예 74. N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 632) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 619)의 합성**

[5184] 

[5185] *단계 1: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[5186] DMF(3 mL) 중 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-2-온(300 mg, 1.22 mmol), 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(359.71 mg, 1.22 mmol, Et_3N) 및 트라이에틸아민(123.23 mg, 1.22 mmol, 169.74 μL)의 용액에, HATU(463.04 mg, 1.22 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(40-40-65% 0-1-5분 0.2%TFA-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 420 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(320 mg, 757.36 μmol, 62.19% 수율)를 2 분획으로서 제공하였다:

[5187] 제1: 120 mg(96% LCMS; 4%의 시스-이성질체 함유). (제1 분획을 카이럴 분리에 적용함)

[5188] 제2: 200 mg(91% LCMS; 9%의 시스-이성질체 함유).

[5189] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 421.2; Rt = 1.894분.

[5190] *단계 2: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 632**) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 619**)의 합성*

[5191] 라세미 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(120 mg, 284.01 μmol)를 카이럴 HPLC(Chiralpak IA 250*20 mm, 5 mkm; 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 15 ml/분)에 적용하여, **화합물 632** - N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(34 mg, 80.47 μmol, 56.67% 수율)(체류 시간: 23.778분) 및 화합물 **619** - N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-

(2-옥소-3,4,4a,8a-테트라하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(36 mg, 85.20 μmol, 60.00% 수율)(체류 시간: 35.085분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[5192] **화합물 632:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 23.778분.

[5193] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 3H), 2.32 - 2.36 (m, 3H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 2.78 - 3.22 (m, 3H), 3.38 - 3.98 (m, 1H), 4.98 - 5.54 (m, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 1H), 7.03 - 7.16 (m, 2H), 7.70 - 7.85 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 1H), 10.00 - 10.07 (m, 1H), 10.80 - 10.95 (m, 1H).

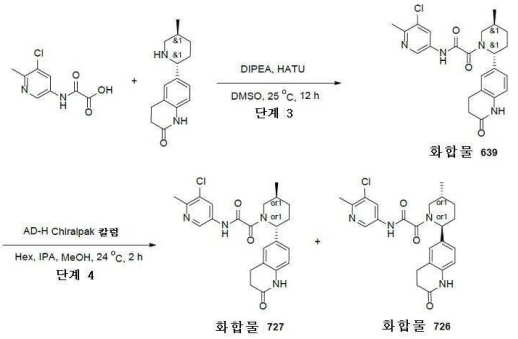
[5194] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.959분.

[5195] **화합물 619:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 35.085분.

[5196] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.23 (m, 3H), 2.32 - 2.36 (m, 3H), 2.41 - 2.46 (m, 2H), 2.81 - 3.23 (m, 3H), 3.36 - 3.99 (m, 1H), 4.98 - 5.56 (m, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 1H), 7.04 - 7.14 (m, 2H), 7.71 - 7.83 (m, 1H), 8.39 - 8.51 (m, 1H), 9.94 - 10.14 (m, 1H), 10.73 - 11.07 (m, 1H).

[5197] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.960분.

[5198] **실시예 75. N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 639), N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 727) 및 N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 726)의 합성**



[5199]

[5200] *단계 1: N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 639**)*

[5201] 2-[(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(250 mg, 1.13 mmol, Li+), 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(275.71 mg, 1.13 mmol) 및 DIPEA(175.01 mg, 1.35 mmol, 235.86 μL)를 DMSO(3 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(643.60 mg, 1.69 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물의 LCMS는 생성물의 형성을 나타내고; 조질의 반응 혼합물을 HPLC(28% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 440; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R)) 및 재-정제(61% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 MeOH); 목표 질량 440; 칼럼 SunFire 100x19 mm 5 um (L))에 적용하여, N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 113.40 μmol, 10.05% 수율)과— 2% 불순물의 N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-N',N'-다이메틸-옥사마이드를 제공하였다.

[5202] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 3.03 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 11.15 (m, 1H).

[5203] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 440.2; 관측치 441.4; Rt = 2.971분.

[5204] *단계 2: N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 727**) 및 N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 726**)의 합성*

[5205] N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29.8 mg, 67.59 μmol)의 카이럴 분리를 Chiralpak AD-H-III (250*20 mm, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 210nm, 254nm를 사용하여 수행하여, **화합물 727** - N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.63 mg, 42.25 μmol, 62.52% 수율)(RT = 55.148분)를 황색 고체로서 그리고 화합물 **726** - N-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19.71 mg, 44.70 μmol, 66.14% 수율)(RT = 39.309분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[5206] **화합물 727:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 66.902분

[5207] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.94 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 11.16 (m, 1H).

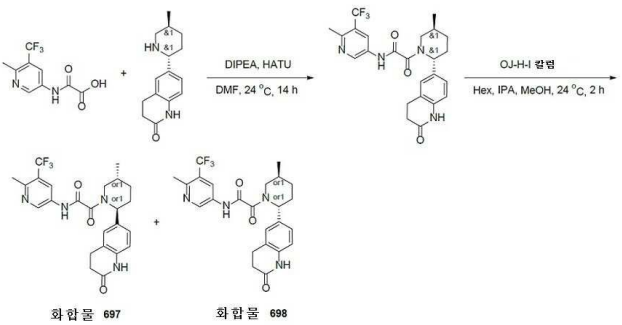
[5208] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 440.1; 관측치 441.2; Rt = 1.129분.

[5209] **화합물 726:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 47.393분

[5210] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.41 (m, 3H), 2.86 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 11.15 (m, 1H).

[5211] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 440.1; 관측치 441.2; Rt = 1.129분.

[5212] **실시예 76. 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 697) 및 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 698)의 합성**

[5213] 

[5214] *단계 1: 2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성* DIPEA(203.12 mg, 1.57 mmol, 273.74 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.13g, 523.86 μmol) 및 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(127.99 mg, 523.86 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(219.11 mg, 576.24 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, 2-[5-메틸-2-(2-

옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.11g, 231.84 μmol, 44.26% 수율)를 제공하였다.

[5215] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 3.264분.

[5216] *단계 2: 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 697**) 및 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 698**)의 합성*

[5217] 2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(110 mg)를 OJ-H-I (250*20, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 60-20-20, 유량 13 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 697** - 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(32.87 mg, 29.88% 수율; RT = 9.077분) 및 화합물 **698** - 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42.43 mg, 38.57% 수율; RT = 16.671분)을 제공하였다.

[5218] **화합물 697:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 15.362분.

[5219] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.86 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 11.29 (m, 1H).

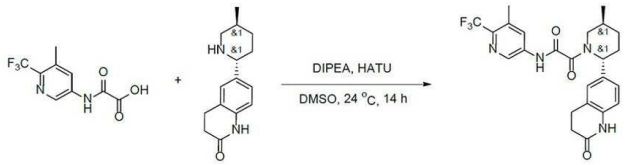
[5220] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.4; Rt = 1.311분.

[5221] **화합물 698:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 51.594분.

[5222] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 11.28 (m, 1H)

[5223] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 1.311분.

[5224] **실시예 77. 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 650)의 합성**

[5225] 

화합물 650

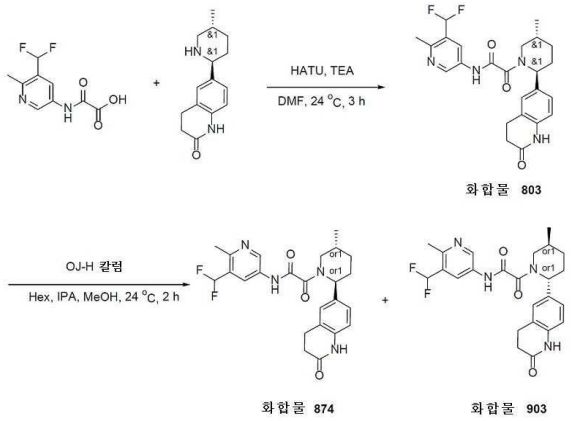
[5226] 2-[[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.25g, 980.01 μmol, Li+), 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(239.45 mg, 980.01 μmol) 및 DIPEA(151.99 mg, 1.18 mmol, 204.84 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(558.94 mg, 1.47 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물의 LCMS는 생성물의 형성을 나타내고; 조질의 반응 혼합물을 HPLC(37% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 474; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R)) 및 재정제(62% 0.5-5분 물-MeOH; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 MeOH); 목표 질량 474; 칼럼 SunFire 100x19 mm 5 um (L))에 적용하여 2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-N-[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18 mg, 37.94 μmol, 3.87% 수율)과 2% 불순물의 N',N'-다이메틸-N-[5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]옥사마이드를 제공하였다.

[5227] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (dd, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m,

1H), 2.16 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.44 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 10.03 (m, 1H), 11.37 (m, 1H).

[5228] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.0; Rt = 3.166분.

[5229] **실시예 78. rac-N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 803) 및 N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 874) 및 N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 903)의 합성**



[5230]

[5231] *단계 1: N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 803**)의 합성*

[5232] 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(309.14 mg, 1.27 mmol) 및 TEA(1.28g, 12.65 mmol, 1.76 mL)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(721.62 mg, 1.90 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 2-[[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.27 mmol, Li)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 20-30% MeCN/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN); 칼럼: SunFire C18, 5 마이크로)에 의해 정제하여, N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.053g, 116.10 μmol, 9.18% 수율)를 제공하였다.

[5233] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.84 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.04 (m, 1H), 11.22 (m, 1H).

[5234] *단계 2: N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 874**) 및 N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 903**)의 합성*

[5235] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralcel OJ-H 250*20, 5-I 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 12ml/분, RT=12.43분, 0.361/주사, 16 mg/주사, 2회 시행당 0.6시간을 사용해서 수행하여 **화합물 874** - N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.02 g, 43.81 μmol, 37.74% 수율) 및 화합물 **903** - N-[5-(다이플루오로메틸)-6-메틸-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.017g, 37.24 μmol, 32.08% 수율)를 제공하였다.

[5236] **화합물 874:** RT (Chiracel OJ-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 6.864분.

[5237] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.16 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.83 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.04 (m, 1H), 11.22 (m, 1H).

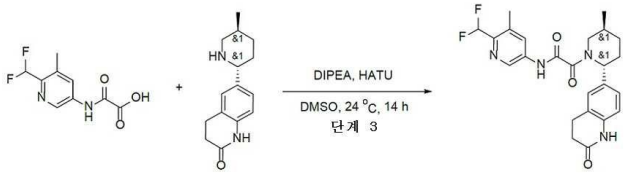
[5238] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.2; Rt = 2.794분.

[5239] **화합물 903:** RT (Chiracel OJ-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 12.683분.

[5240] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 2.08 (m, 4H), 2.23 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.61 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.03 (m, 1H), 11.25 (m, 1H).

[5241] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.2; Rt = 2.794분.

[5242] **실시예 79. N-[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 641)의 합성**



화합물 641

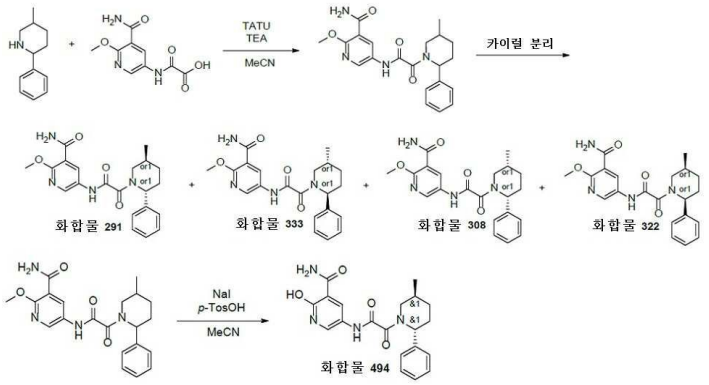
[5243]

[5244] 2-[[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.25g, 1.05 mmol, Li+), 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(257.62 mg, 1.05 mmol) 및 DIPEA(163.52 mg, 1.27 mmol, 220.38 μL)를 DMSO(3 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(601.35 mg, 1.58 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물의 LCMS는 생성물의 형성을 나타내고; 이 반응 혼합물을 HPLC(28% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 440; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R))에 적용하고, 재정제하여(56% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 MeOH); 목표 질량 456; 칼럼 SunFire 100x19 mm 5 um (L)), N-[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]-N',N'-다이메틸-옥사마이드의 3% 불순물이 포함된 N-[6-(다이플루오로메틸)-5-메틸-3-피리딜]-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18 mg, 39.43 μmol, 3.74% 수율)를 제공하였다.

[5245] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 8.04 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 10.03 (m, 1H), 11.23 (m, 1H)

[5246] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.4; Rt = 2.799분.

[5247] **실시예 80. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 308, 화합물 291, 화합물 333, 화합물 322) 및 *rac*-2-하이드록시-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 494)의 합성**



[5248]

[5249] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5250] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.47 mmol, Et_3N), TATU(567.73 mg, 1.76 mmol), 5-메틸-2-페닐-피페리딘(257.47 mg, 1.47 mmol) 및 트라이에틸아민(148.64 mg, 1.47 mmol, 204.74 μL)을 건식 DMF(25 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(0-5분 30-80% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)), 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 적용하였다. 2-메톡시-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.211g, 532.24 μmol, 36.23% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5251] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 5.83 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.76 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 9.62 (m, 1H).

[5252] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 396.4; 관측치 397.2; Rt = 3.545분.

[5253] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 308**, **화합물 291**, **화합물 333** 및 **화합물 322**)*

[5254] 2-메톡시-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(211 mg, 532.24 μmol)를 Chiralpak OJ-H 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40; 유량 2 mL/분을 사용하여 분리시켜; **화합물 308** - 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5R*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(15.38 mg, 38.80 μmol, 7.29% 수율)(RT = 15.74분)를 백색 고체로서, **화합물 291** - 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(63.97 mg, 161.36 μmol, 30.32% 수율)(RT = 19.53분)를 백색 고체로서, **화합물 333** - 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(70.77 mg, 178.51 μmol, 33.54% 수율)(RT = 22.71분)를 백색 고체로서 그리고 화합물 **322** - 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5S*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10.02 mg, 25.28 μmol, 4.75% 수율)(RT = 20.29분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[5255] **화합물 308:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.70 - 0.84 (m, 3H), 1.02 - 1.09 (m, 2H), 1.56 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 2.02 (m, 1H), 2.59 - 2.66 (m, 1H), 3.59 - 4.35 (m, 4H), 5.17 - 5.72 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.70 - 7.85 (m, 2H), 8.41 - 8.52 (m, 1H), 8.52 - 8.63 (m, 1H), 11.03 - 11.17 (m, 1H).

[5256] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 396.4; 관측치 397.2; Rt = 5.305분.

[5257] **화합물 291:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.99 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.76 - 3.24 (m, 1H), 3.48 - 4.07 (m, 4H), 5.15 - 5.67 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.45 (m, 3H), 7.67 - 7.81 (m, 2H), 8.42 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H), 10.98 - 11.13 (m, 1H).

[5258] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 396.4; 관측치 397.2; Rt = 3.338분.

[5259] **화합물 333:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 11.04 (m, 1H).

[5260] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 396.4; 관측치 397.2; Rt = 3.361분.

[5261] **화합물 322:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.77 (m, 3H), 1.06 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 11.09 (m, 1H).

[5262] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 396.4; 관측치 397.2; Rt = 3.405분.

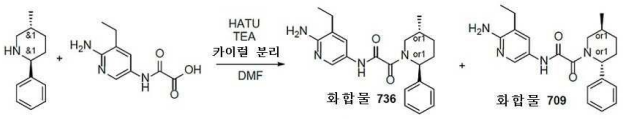
[5263] *단계 4: rac-2-하이드록시-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 494**)의 합성*

[5264] MeCN(15 mL) 중 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(350 mg, 882.86 μmol)의 교반된 용액에, 요오드화나트륨(423.47 mg, 2.83 mmol, 115.39 μL)을 첨가하고 나서 *p*-톨루엔설폰산 일수화물(503.81 mg, 2.65 mmol, 406.29 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 아세토나이트릴을 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC(15-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 0.1% NH_3-메탄올); 칼럼: YMC-Triart C18 100x20mm 5 um)에 의해 정제하여 2-하이드록시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(53 mg, 138.59 μmol, 15.70% 수율)를 제공하였다.

[5265] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 - 1.11 (m, 3H), 1.26 - 1.43 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.37 (m, 1H), 2.70 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 4.11 (m, 1H), 5.07 - 5.72 (m, 1H), 7.25 - 7.46 (m, 5H), 7.59 - 7.77 (m, 1H), 8.03 - 8.26 (m, 1H), 8.40 - 8.60 (m, 1H), 9.01 - 9.21 (m, 1H), 10.78 - 10.94 (m, 1H), 12.28 - 12.57 (m, 1H).

[5266] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 2.950분.

[5267] **실시예 81. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 736 및 화합물 709)의 합성**

[5268] 

[5269] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 2.39 mmol), (*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐-피페리딘(418.90 mg, 2.39 mmol) 및 DIPEA(926.67 mg, 7.17 mmol, 1.25 mL)를 DMF(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(1.09g, 2.87 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(35% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 366; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))에 의해 정제하고, 재결정하여(58% 0.5-6.5분 물-MeOH+NH_3; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 366; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L)), 라세미 생성물을 제공하였으며, 이것을 카이럴 HPLC(OJ-H-I (250*20, 0,5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12ml/분)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.02g, 54.58 μmol, 2.28% 수율)(10%의 *시스*-이성질체성 피페리딘 불순물 포함) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.022g, 60.03 μmol, 2.51% 수율)를 제공하였다.

[5270] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 736**의 경우 11.91분 및 **화합물 709**의 경우 24.37분.

[5271] **화합물 736: 체류 시간: 11.91분**

[5272] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (d, 3H), 1.08 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 10.48 (m, 1H).

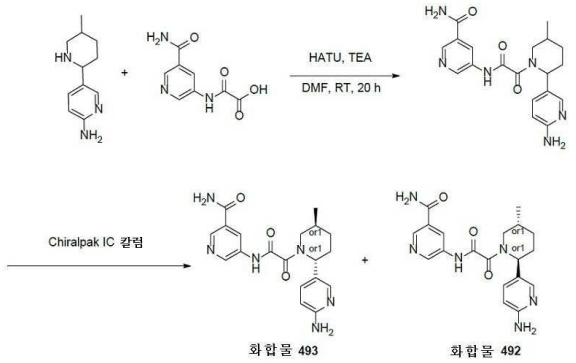
[5273] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.645분.

[5274] **화합물 709: 체류 시간: 24.37분**

[5275] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (d, 3H), 1.06 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 10.48 (m, 1H).

[5276] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.638분.

[5277] **실시예 82. rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 493) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 492)의 합성**



[5278]

[5279] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5280] 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(0.3g, 1.57 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(385.24 mg, 1.57 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.59g, 15.68 mmol, 2.19 mL)을 DMF(6 mL)에서 함께 혼합하고, HATU(894.56 mg, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(2-10분 35-100% MeCN/H_2O 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2533g, 662.37 μmol, 42.23% 수율)을 얻었다.

[5281] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 0.778분.

[5282] *단계 2: rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 493**) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 492**)의 합성*

[5283] 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2533g, 662.37 μmol)를 카이럴 분리시켜 (칼럼: Chiralpak IC (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH-DEA, 40-30-30-0.1. 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 205 nm. 체류시간(이성질체 A) = 36.22분 및 체류시간(이성질체 B) = 53.07분), **화합물 493** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(27.46 mg, 71.81 μmol, 10.84% 수율; Rt = 53.07) 및 화합물 **492** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.02459g, 64.30 μmol, 9.71% 수율; Rt=36.22)를 얻었다.

[5284] **화합물 493:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분) = 55.490분.

[5285] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 2.75 - 3.25 (m, 1H), 3.38 - 3.99 (m, 1H), 4.96 - 5.54 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.38 - 6.51 (m, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.05 - 8.22 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.70 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.91 (m, 1H), 11.05 - 11.33 (m, 1H).

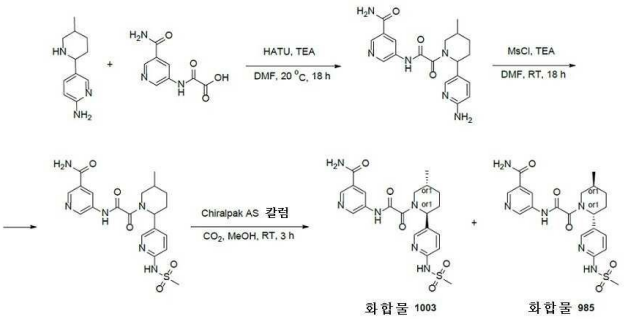
[5286] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 2.940분.

[5287] **화합물 492:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분) = 33.637분.

[5288] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.78 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 2.73 - 3.23 (m, 1H), 3.38 - 3.98 (m, 1H), 4.95 - 5.50 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.39 - 6.49 (m, 1H), 7.21 - 7.38 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.50 (m, 1H), 8.73 - 8.80 (m, 1H), 8.83 - 8.91 (m, 1H), 11.15 - 11.37 (m, 1H).

[5289] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.0; Rt = 2.948분.

[5290] **실시예 83. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1003) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 985)의 합성**

[5291] 

[5292] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5293] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(369.19 mg, 1.50 mmol, HCl), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공 중 증발시켜 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(1g, 조질물)를 제공하였다.

[5294] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 0.723분.

[5295] *단계 2: 5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5296] 메탄설포닐 클로라이드(165.07 mg, 1.44 mmol, 111.53 μL)를 DMF(10 mL) 중 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(982.28 mg, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100*19 mm 5 um; 이동상으로서 0-20% 0-5분 H_2O/MeCN/0.1%TFA, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(103 mg, 223.67 μmol, 17.07% 수율)를 제공하였다.

[5297] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.0; 관측치 461.0; Rt = 1.568분.

[5298] *단계 3: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1003**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 985**)의 합성*

[5299] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: AS (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 65-35, 50 mL/분 make up 유량 - 15 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 1003** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(30.2 mg, 65.58 μmol, 54.91% 수율)(체류시간 = 6.20분) 및 **화합물 985** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(25.4 mg, 55.16 μmol, 46.18% 수율)9체류시간 = 9.28분)를 제공하였다.

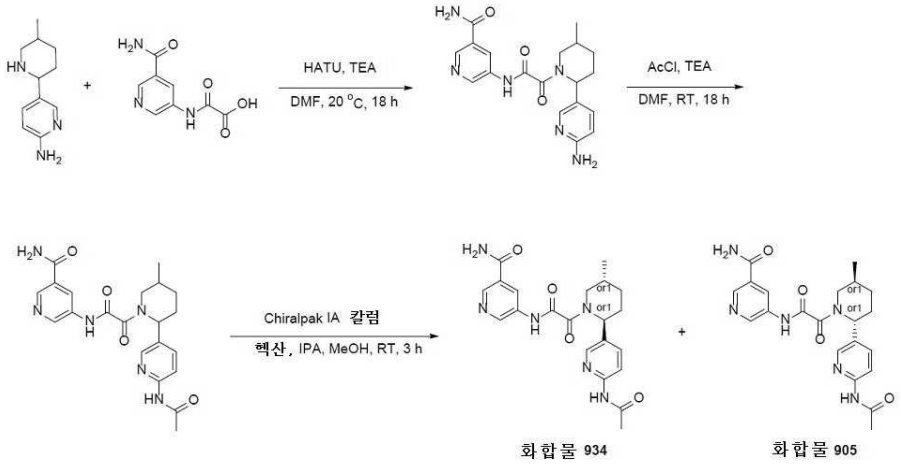
[5300] **화합물 1003:** RT (AS-H(250*4.6, 5 mkm, CO_2-MeOH, 65-35, 3.0 mL/분) = 3.413분.

[5301] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.0; 관측치 461.0; Rt = 0.772분.

[5302] **화합물 985:** RT (AS-H(250*4.6, 5 mkm, CO_2-MeOH, 65-35, 3.0 mL/분) = 4.856분.

[5303] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.0; 관측치 461.0; Rt = 0.772분.

[5304] ***실시예 84. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 934) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 905)의 합성***



[5305]

[5306] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5307] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(353.14 mg, 1.44 mmol, HCl), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공 중 증발시켜 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(1g, 조질물)를 제공하였다.

[5308] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 0.706분.

[5309] *단계 2: 5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5310] 아세틸 클로라이드(113.11 mg, 1.44 mmol, 87.69 μL)를 DMF(10 mL) 중 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(705.58 mg, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용

매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm I.D. S-5 um; 이동상으로서 0-1-6분 15-15-50% 물-메탄올-NH_4OH 0.1%, 유량 30 mL/분)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(113 mg, 266.23 μmol, 20.32% 수율)를 제공하였다.

[5311] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 426.2; Rt = 1.735분.

[5312] *단계 3: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 934**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 905**)의 합성*

[5313] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA(250*20, 5mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 934** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(41.8 mg, 98.48 μmol, 73.98% 수율)(체류시간 = 150.7분) 및 **화합물 905** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(35 mg, 82.46 μmol, 61.95% 수율)(체류시간 = 256.3분)를 제공하였다.

[5314] **화합물 934:** RT (IA (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155 mL/분) = 63.750분.

[5315] ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 11.22 (m, 1H)

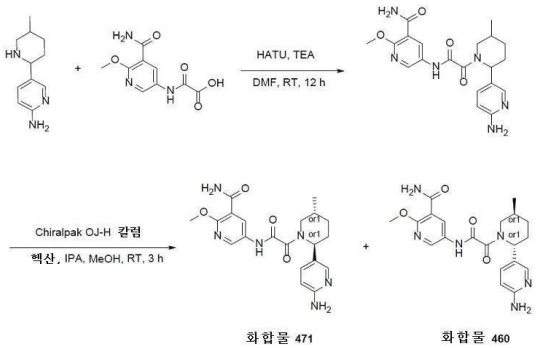
[5316] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 0.784분.

[5317] **화합물 905:** RT (IA (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155 mL/분) = 98.302분.

[5318] ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.46 (d, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 11.22 (m, 1H).

[5319] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.0; Rt = 0.784분.

[5320] **실시예 85. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 471) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 460)의 합성**



[5321]

[5322] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5323] 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘-2-아민(168.58 mg, 881.38 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(300 mg, 881.38 μmol, Et_3N), 트라이에틸아민(445.94 mg, 4.41 mmol, 614.24 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(502.69 mg, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 35-100% MeCN/H_2O 30 mL/분)로 정제하여 5-

[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(61.6 mg, 149.35 μmol, 16.95% 수율)를 얻었다.

[5324] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 0.869분.

[5325] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 471**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 460**)의 합성*

[5326] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(칼럼: Chiralcel OD-H(250*30 mm, 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 245 nm, 300 nm; 체류시간(이성질체 A) = 20.78분; 체류시간(이성질체 B) = 29.49분)에 의해 분리시켜, **화합물 471** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(10.95 mg, 26.55 μmol, 17.78% 수율)(RT=20.78) 및 화합물 **460** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(10.13 mg, 24.56 μmol, 16.44% 수율)(RT=29.49)를 얻었다.

[5327] **화합물 460:** RT (OD-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 12.283분.

[5328] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 2.70 - 3.26 (m, 1H), 3.39 - 3.98 (m, 4H), 4.95 - 5.50 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.39 - 6.47 (m, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 1H), 8.50 - 8.58 (m, 1H), 10.87 - 11.11 (m, 1H).

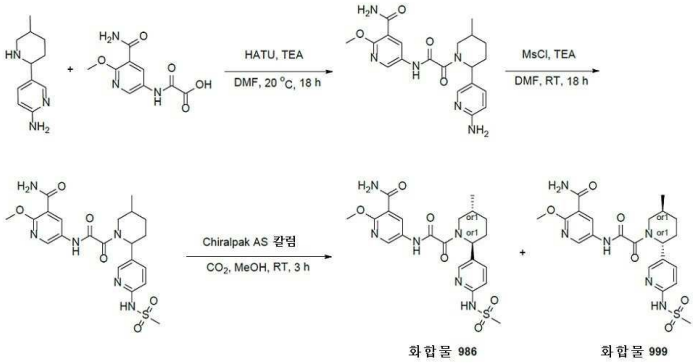
[5329] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 3.290분.

[5330] **화합물 471:** RT (OD-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 8.759분.

[5331] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.78 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.74 - 3.21 (m, 1H), 3.36 - 3.91 (m, 1H), 3.92 - 3.97 (m, 3H), 4.93 - 5.49 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.41 - 6.48 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.40 - 8.47 (m, 1H), 8.49 - 8.58 (m, 1H), 10.94 - 11.03 (m, 1H).

[5332] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 3.288분.

[5333] **실시예 86. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 986) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 999)의 합성**

[5334] 

[5335] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5336] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(359.52 mg, 1.50 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매

를 진공중 증발시켜 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(1g, 조질물)를 제공하였다.

[5337] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 0.819분.

[5338] *단계 2: 5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5339] 메탄설포닐 클로라이드(165.07 mg, 1.44 mmol, 111.53 μL)를 DMF(10 mL) 중 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(1.10g, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100*19 mm 5 um; 이동상으로서 0-40% 0-5분 H_2O/MeCN/0.1%TFA, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(158 mg, 322.10 μmol, 24.59% 수율)를 제공하였다.

[5340] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.2; 관측치 491.2; Rt = 1.857분.

[5341] *단계 3: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 986**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 999**)의 합성*

[5342] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: AS (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 50 mL/분 구성 유량 - 15 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 986** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(29.4 mg, 59.93 μmol, 37.22% 수율)(체류시간 = 6.52분) 및 **화합물 999** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(30.7 mg, 62.59 μmol, 38.86% 수율)(체류시간 = 8.26분)를 제공하였다.

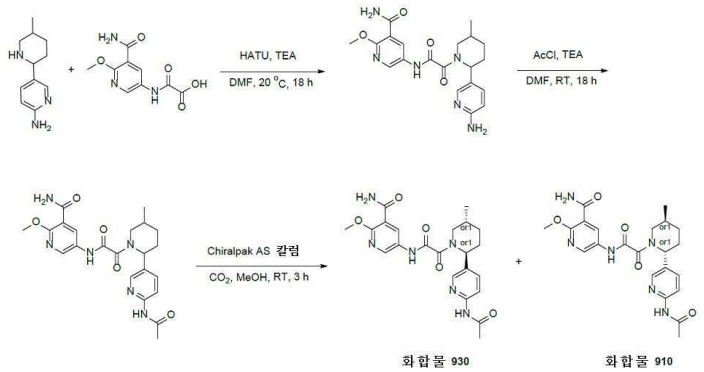
[5343] **화합물 986:** RT (AS (250*20, 5 mkm), CO_2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 4.972분.

[5344] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.2; 관측치 491.2; Rt = 0.827분.

[5345] **화합물 999:** RT (AS (250*20, 5 mkm), CO_2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 6.367분.

[5346] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.2; 관측치 491.2; Rt = 0.828분.

[5347] **실시예 87. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 930) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 910)의 합성**

[5348] 

[5349] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5350] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산

(359.52 mg, 1.50 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(1g, 조질물)를 제공하였다.

[5351] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 0.788분.

[5352] *단계 2: 5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5353] 아세틸 클로라이드(113.11 mg, 1.44 mmol, 87.69 μL)를 DMF(10 mL) 중 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(1.17g, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100*19 mm 5 um; 이동상으로서 5-22% 0-5분 H_2O/MeCN/0.1%TFA, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(77 mg, 169.43 μmol, 12.93% 수율)를 제공하였다.

[5354] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.4; Rt = 2.009분.

[5355] *단계 3: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 930**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 910**)의 합성*

[5356] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: AS (250*20, 10 mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 65-35, 50 mL/분 구성 유량 - 20 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 930** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(19 mg, 41.81 μmol, 49.35% 수율)(체류시간 = 7.33분) 및 **화합물 910** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(16 mg, 35.21 μmol, 41.56% 수율)(체류시간 = 9.85분)를 제공하였다.

[5357] **화합물 930:** RT (IC (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 25.671분.

[5358] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.36 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 8.05 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.47 (m, 2H), 10.48 (s, 1H), 11.01 (m, 1H).

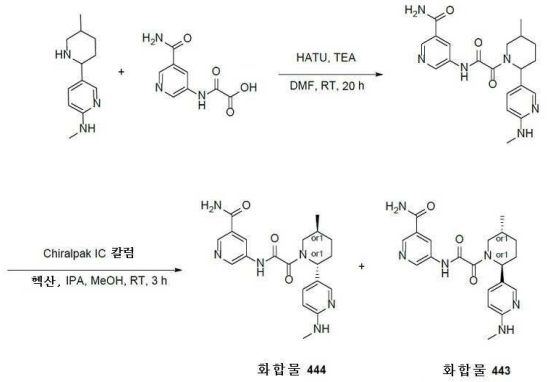
[5359] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 1.032분.

[5360] **화합물 910:** RT (IC (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 18.813분.

[5361] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 5.36 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 8.04 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.47 (m, 2H), 10.48 (s, 1H), 11.01 (m, 1H).

[5362] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 1.030분.

[5363] **실시예 88. rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 444) 및 rel- 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 443)의 합성**



[5364]

[5365] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5366] N-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(0.3g, 1.46 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(358.92 mg, 1.46 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.48g, 14.61 mmol, 2.04 mL)을 DMF(6 mL)에 함께 혼합하고, HATU(833.44 mg, 2.19 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(2-10분 40-60% 물/MeCN+NH_3 (로딩 펌프 4 mL MeCN+NH_3)) 칼럼: TRIART 100*20 mm 5 마이크로M)에 의해 정제하여, 5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2864g, 722.43 μmol, 49.44% 수율)를 얻었다.

[5367] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.74 (d, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

[5368] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 0.737분.

[5369] *단계 2: rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 444**) 및 rel- 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 443**)의 합성*

[5370] 5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2863g, 722.17 μmol)를 카이럴 분리시켜(주입 용적: 1 mkL; 샘플 정보: IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분), **화합물 444** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(120.44 mg, 303.80 μmol, 42.07% 수율) 및 화합물 **443** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.11031g, 278.25 μmol, 38.53% 수율)를 얻었다.

[5371] **화합물 444:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 44.121분.

[5372] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.17 (m, 1H).

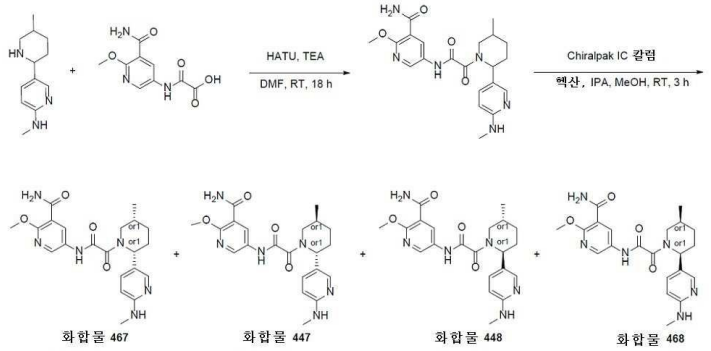
[5373] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 1.638분.

[5374] **화합물 443:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 32.216분.

[5375] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.43 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.17 (m, 1H).

[5376] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 1.633분.

[5377] **실시예 89. rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 467), rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 447), rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 448) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 468)의 합성**

[5378] 

[5379] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5380] N-메틸-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘-2-아민(180.95 mg, 881.38 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(300 mg, 881.38 μmol, Et_3N), 트라이에틸아민(445.94 mg, 4.41 mmol, 614.24 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(502.69 mg, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 40-60% 물/MeCN+NH_3)로 정제하여 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(86.2 mg, 202.13 μmol, 22.93% 수율)를 얻었다.

[5381] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.02 (d, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 2.75 (d, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.27 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 11.05 (m, 1H).

[5382] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.2; Rt = 0.824분.

[5383] *단계 2: rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 467**), rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 447**), rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 448**) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 468**)의 합성*

[5384] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(칼럼: Chiralpak IC (250, 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 252 nm, 306 nm; 체류시간(이성질체 A) = 23.52분; 체류시간(이성질체s B) = 29.28분; 체류시간(이성질체s C) = 36.86분; 체류시간(이성질체 D) = 51.27분)에 의해 분리시켜, **화합물 467** - 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(8.01 mg, 18.78 μmol; RT=29.28), **화합물 447** - 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(23.01 mg, 53.95 μmol, 26.69% 수율; RT=51.27), **화합물 448** - 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24.25 mg, 56.86 μ

mol, 28.13% 수율; RT=36.86), **화합물 468** - 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(6.87 mg, 16.11 μmol, 7.97% 수율; RT=23.53)를 얻었다.

[5385] **화합물 467:**

[5386] RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.15 mL/분) = 15.419분.

[5387] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 0.92 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 1H), 2.70 - 2.75 (m, 3H), 3.15 - 3.42 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 3H), 4.95 - 5.51 (m, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 2H), 7.23 - 7.40 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 1H), 10.89 - 11.03 (m, 1H).

[5388] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.2; Rt = 3.452분.

[5389] **화합물 447:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.15 mL/분) = 26.173분.

[5390] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.46 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.98 (m, 1H).

[5391] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.2; Rt = 3.339분.

[5392] **화합물 448:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.15 mL/분) = 18.859분.

[5393] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.23 (m, 1H), 6.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 10.96 (m, 1H).

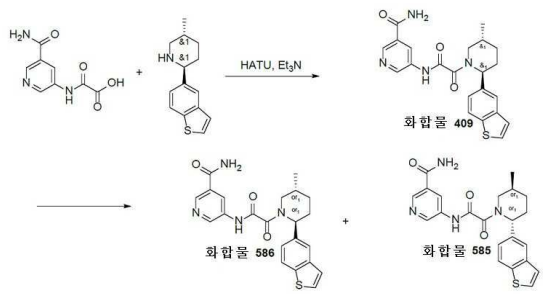
[5394] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.2; Rt = 3.342분.

[5395] **화합물 468:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.15 mL/분) = 12.322분.

[5396] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 0.92 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 1H), 2.70 - 2.75 (m, 3H), 3.15 - 3.42 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 3H), 4.95 - 5.51 (m, 1H), 6.37 - 6.46 (m, 2H), 7.23 - 7.40 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 1H), 10.89 - 11.03 (m, 1H).

[5397] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.2; Rt = 3.428분.

[5398] **실시예 90. rac-5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 409), 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 586) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 585)의 합성**



[5399]

[5400] *단계 1: rac-5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 409**)의 합성*

[5401] (2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.30 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(318.50 mg, 1.30 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(656.07 mg, 6.48 mmol, 903.67 μL)의 용액에, HATU(542.35 mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 50-50-90% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 414 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(278 mg, 657.99 μmol, 50.74% 수율)를 제공하였다.

[5402] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.03 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.49 (m, 1H), 1.72 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 2.83 - 3.27 (m, 1H), 3.54 - 4.11 (m, 1H), 5.26 - 5.81 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 1H), 8.09 - 8.25 (m, 1H), 8.44 - 8.58 (m, 1H), 8.71 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.98 (m, 1H), 11.18 - 11.43 (m, 1H).

[5403] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.0; Rt = 3.485분.

[5404] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 586**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 585**)의 합성*

[5405] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(169.5 mg, 401.18 μmol)를 Chiralpak IA 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량 25 mL/분; 주입 용적: 900mkl; 3 pins; 56 mg/1pin를 사용하여 분리시켜; **화합물 586** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(59.73 mg, 141.37 μmol, 35.24% 수율)(RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 10.599분) as a 황색 고체 및 화합물 **585** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(60.8 mg, 143.91 μmol, 35.87% 수율)(RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 14.975분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[5406] **화합물 586:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.03 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.49 (m, 1H), 1.72 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 2.83 - 3.27 (m, 1H), 3.54 - 4.11 (m, 1H), 5.26 - 5.81 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 1H), 8.09 - 8.25 (m, 1H), 8.44 - 8.58 (m, 1H), 8.71 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.98 (m, 1H), 11.18 - 11.43 (m, 1H).

[5407] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.0; Rt = 2.884분.

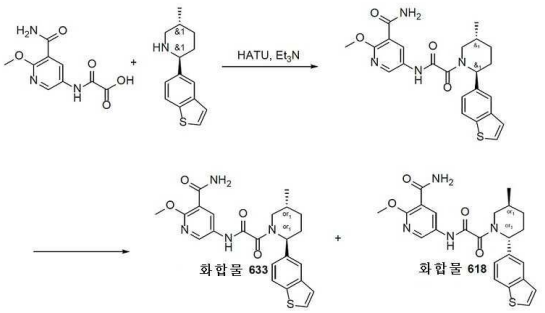
[5408] RT(IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 10.599분

[5409] **화합물 585:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.03 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.49 (m, 1H), 1.72 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 2.83 - 3.27 (m, 1H), 3.54 - 4.11 (m, 1H), 5.26 - 5.81 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 1H), 8.09 - 8.25 (m, 1H), 8.44 - 8.58 (m, 1H), 8.71 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.98 (m, 1H), 11.18 - 11.43 (m, 1H).

[5410] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.0; Rt = 2.884분.

[5411] RT(IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 14.975분

[5412] **실시예 91. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 618) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 633)의 합성**

[5413] 

[5414] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5415] (2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.30 mmol)의 용액에, 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(441.36 mg, 1.30 mmol, Et3N) 및 트라이에틸아민(656.07 mg, 6.48 mmol, 903.67 μL), HATU(542.35 mg, 1.43 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC(50-100% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)) 목표 질량 453 칼럼: SunFireC18 100*19mm 5um)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(190 mg, 419.87 μmol, 32.38% 수율)를 얻었다.

[5416] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.381분.

[5417] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 618**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 633**)의 합성*

[5418] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(190 mg, 419.87 μmol)를 카이럴 분리시켜(주입 용적: 900mkl; 샘플 정보: IC_II, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분), 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(57 mg, 125.96 μmol, 60.00% 수율) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(44 mg, 97.23 μmol, 46.32% 수율)를 얻었다.

[5419] **화합물 618:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 1H), 2.77 - 3.25 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 4H), 5.16 - 5.88 (m, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.88 (m, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 8.39 - 8.60 (m, 2H), 10.91 - 11.23 (m, 1H).

[5420] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.0; Rt = 3.159분.

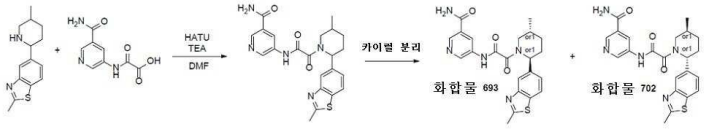
[5421] RT(IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 30.076분

[5422] **화합물 633:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.71 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.05 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 2.78 - 3.27 (m, 1H), 3.49 - 4.09 (m, 4H), 5.23 - 5.81 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.80 - 7.88 (m, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 8.40 - 8.60 (m, 2H), 10.98 - 11.13 (m, 1H).

[5423] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 3.159분. 시스-불순물 5% 미만

[5424] RT(IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 25.019분, 시스-불순물 5% 미만

[5425] **실시예 92. 5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 702 및 화합물 693)의 합성**



[5426]

[5427] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5428] HATU(463.00 mg, 1.22 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(299.09 mg, 1.22 mmol, HCl), 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(300 mg, 1.22 mmol) 및 TEA(739.30 mg, 7.31 mmol, 1.02 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 1-6분 45-60% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(249 mg, 569.12 μmol, 46.74% 수율)를 제공하였다.

[5429] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 2.680분.

[5430] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 702** 및 화합물 **693**)*

[5431] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ (250*30, 20mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30, 80ml/분 구성 유량 - 30ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 693** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(74 mg, 169.14 μmol, 76.68% 수율)(체류시간 = 6.46분) 및 **화합물 702** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(72.3 mg, 165.25 μmol, 74.92% 수율)(체류시간 = 9.11분)를 제공하였다.

[5432] 석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30, 3 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 693**의 경우 3.18분 및 **화합물 702**의 경우 5.82분.

[5433] **화합물 693: 체류 시간: 3.18분**

[5434] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.77 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

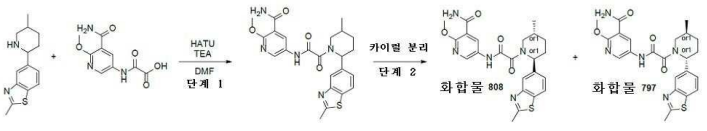
[5435] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.143분.

[5436] **화합물 702: 체류 시간: 5.82분**

[5437] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[5438] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.143분.

[5439] **실시예 93. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 797 및 화합물 808)의 합성**



[5440]

[5441] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5442] HATU(390.98 mg, 1.03 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(350

mg, 1.03 mmol), 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(253.34 mg, 1.03 mmol) 및 TEA(624.31 mg, 6.17 mmol, 859.93 μL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 1-6분 60-70% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분)에 적용하여 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(260 mg, 556.10 μmol, 54.08% 수율)를 제공하였다.

[5443] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 3.043분.

[5444] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 808** 및 **화합물 797**)*

[5445] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IA-I, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 808** 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(45.7 mg, 97.75 μmol, 91.40% 수율)(체류시간 = 52.2분) 및 **화합물 797** 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48.1 mg, 102.88 μmol, 96.20% 수율)(체류시간 = 96.7분)를 제공하였다.

[5446] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 808**의 경우 39.25분 및 **화합물 797**의 경우 51.68분.

[5447] **화합물 808: 체류 시간: 39.25분**

[5448] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.73 - 2.80 (m, 3H), 2.80 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 3.54 (m, 0.6H), 3.86 - 3.98 (m, 3H), 3.99 - 4.06 (m, 0.4H), 5.26 - 5.75 (m, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.63 - 7.78 (m, 2H), 7.80 - 7.88 (m, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 8.37 - 8.60 (m, 2H), 10.93 - 11.23 (m, 1H).

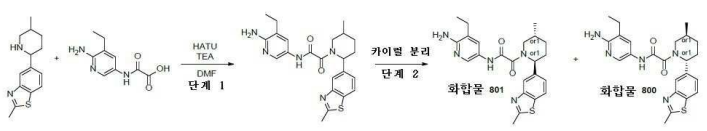
[5449] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 3.030분.

[5450] **화합물 797: 체류 시간: 51.68분**

[5451] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.60 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.73 - 2.79 (m, 3H), 2.79 - 3.27 (m, 1H), 3.42 - 3.52 (m, 0.6H), 3.85 - 3.98 (m, 3H), 3.99 - 4.07 (m, 0.4H), 5.22 - 5.77 (m, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 2H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 1H), 8.37 - 8.61 (m, 2H), 10.98 - 11.18 (m, 1H).

[5452] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 3.032분.

[5453] **실시예 94. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 801 및 화합물 800)의 합성**

[5454] 

[5455] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[5456] HATU(363.51 mg, 956.01 μmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(200 mg, 956.02 μmol), 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(235.53 mg, 956.01 μmol) 및 TEA(580.43 mg, 5.74 mmol, 799.50 μL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20

mm I.D. S-5um; 이동상으로서 1-6분 60-70% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(249 mg, 569.07 μmol, 59.53% 수율)를 제공하였다.

[5457] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 2.393분.

[5458] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 800** 및 **화합물 808**)*

[5459] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 801** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(75 mg, 171.41 μmol, 62.50% 수율)(체류시간 = 29.5분) 및 **화합물 800** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(99 mg, 226.26 μmol, 82.50% 수율)(체류시간 = 49.4분)를 제공하였다.

[5460] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의에 대한 Ret 시간: **화합물 800**의 경우 47.90분 및 **화합물 801**의 경우 29.65분.

[5461] **화합물 800: 체류 시간: 47.90분**

[5462] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.04 - 1.15 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 2.02 - 2.21 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 1H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 2.75 - 2.78 (m, 3H), 2.80 - 3.27 (m, 1H), 3.41 - 4.09 (m, 1H), 5.24 - 5.59 (m, 1H), 5.60 - 5.72 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.79 - 7.88 (m, 1H), 7.97 - 8.07 (m, 2H), 10.48 - 10.63 (m, 1H).

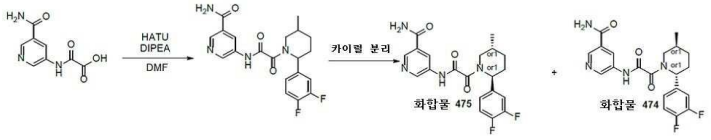
[5463] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 2.313분.

[5464] **화합물 801: 체류 시간: 29.65분**

[5465] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.04 - 1.15 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.21 (m, 1H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.79 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 4.08 (m, 1H), 5.23 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.75 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.59 (m, 1H), 7.79 - 7.89 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 2H), 10.44 - 10.61 (m, 1H).

[5466] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 2.313분.

[5467] **실시예 95. 5-(2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 475, 화합물 474)의 합성**

[5468] 

[5469] *단계 1: 5-(2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5470] DIPEA(385.43 mg, 2.98 mmol, 519.45 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.18g, 852.07 μmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(178.22 mg, 725.59 μmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(356.38 mg, 937.28 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20, 5 mkl; MeOH+NH_3 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.19g, 472.17 μmol, 55.41% 수율)를 제공하였다.

[5471] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[5472] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 3.380분.

[5473] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 475** 및 **화합물 474**)*

[5474] 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(108 mg, 268.39 μmol)를 Chiralpak IC-II 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 475** - 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(56.59 mg, 140.63 μmol, 52.40% 수율)(RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 24.70분)를 황색 고체로서 그리고 화합물 **474** - 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50.99 mg, 126.72 μmol, 47.21% 수율)(RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 15.21분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[5475] **화합물 475: 체류 시간: 24.70분**

[5476] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.74 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 4.02 (m, 1H), 5.11 - 5.58 (m, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 7.32 - 7.50 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.15 - 11.40 (m, 1H).

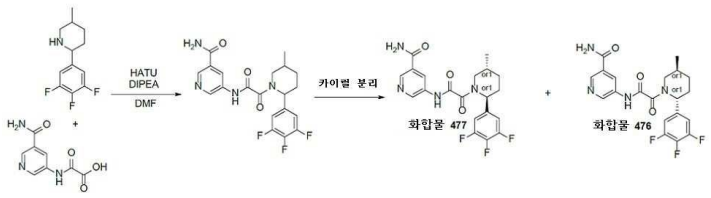
[5477] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 1.225분.

[5478] **화합물 474: 체류 시간: 15.21분**

[5479] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.21 - 1.43 (m, 1H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.30 (m, 1H), 2.74 - 3.31 (m, 1H), 3.43 - 4.11 (m, 1H), 5.12 - 5.63 (m, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 1H), 7.33 - 7.53 (m, 2H), 7.58 - 7.69 (m, 1H), 8.12 - 8.24 (m, 1H), 8.44 - 8.56 (m, 1H), 8.73 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.98 (m, 1H), 11.18 - 11.36 (m, 1H).

[5480] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 1.226분.

[5481] **실시예 96. 5-(2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 476, 화합물 477)의 합성**

[5482] 

[5483] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5484] DIPEA(394.65 mg, 3.05 mmol, 531.87 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘(0.2g, 872.44 μmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(182.48 mg, 742.94 μmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(364.90 mg, 959.69 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(209 mg, 497.16 μmol, 56.99% 수율)를 제공하였다.

[5485] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[5486] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 3.479분.

[5487] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 476** 및 **화합물 477**)*

[5488] 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(209 mg, 497.16 μmol)를 Chiralpak IC-II 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량 14 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 476** - 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(104.08 mg, 247.58 μmol, 49.80% 수율)(RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 143.22분)를 황색 고체로서 그리고 화합물 **477** - 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(104.85 mg, 249.41 μmol, 50.17% 수율)(RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 19.38분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[5489] **화합물 476: 체류 시간: 13.22분**

[5490] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.01 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.76 - 3.28 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 1H), 5.10 - 5.53 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.73 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.20 - 11.32 (m, 1H).

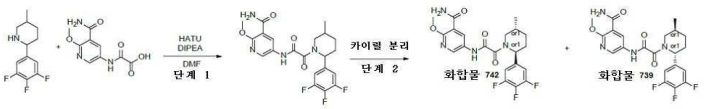
[5491] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 3.351분.

[5492] **화합물 477: 체류 시간: 19.38분**

[5493] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.01 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.57 - 1.69 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 2.77 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.11 - 5.53 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.72 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.11 - 11.39 (m, 1H).

[5494] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 3.348분.

[5495] **실시예 97. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 739, 화합물 742)의 합성**

[5496] 

[5497] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5498] DIPEA(398.69 mg, 3.08 mmol, 537.32 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘(202.05 mg, 760.44 μmol, HCl) 및 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 881.38 μmol, Et_3N)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(368.64 mg, 969.52 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH+NH_3)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(166 mg, 368.55 μmol, 41.82% 수율)를 제공하였다.

[5499] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.52 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 11.12 (m, 1H).

[5500] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 3.229분.

[5501] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 739** 및 **화합물 742**)*

[5502] 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(100 mg, 222.02 μmol)를 Chiralpak IA 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유

량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 739** - 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(49.57 mg, 110.06 μmol, 49.57% 수율)(RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분) = 6.03분)를 황색 고체로서 그리고 화합물 **742** - 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(45.74 mg, 101.55 μmol, 45.74% 수율)(RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분) = 8.50분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[5503] **화합물 739: 체류 시간: 6.03분**

[5504] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 11.04 (m, 1H).

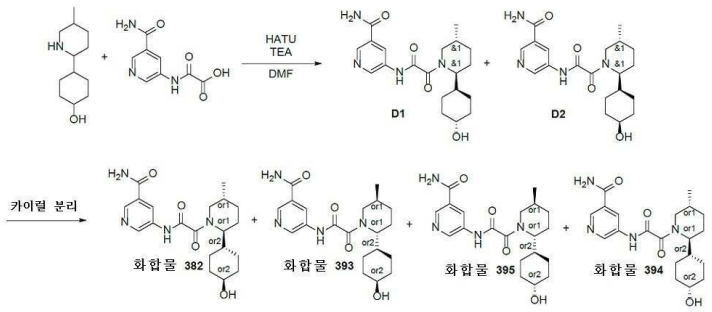
[5505] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.158분.

[5506] **화합물 742: 체류 시간: 8.50분**

[5507] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 11.04 (m, 1H).

[5508] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.159분.

[5509] **실시예 98. 5-(2-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 393, 화합물 382 및 화합물 394, 화합물 395)의 합성**



[5510]

[5511] *단계 1: 5-(2-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5512] DMF(20 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올 (0.4g, 2.03 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(566.22 mg, 1.82 mmol) 및 TEA(2.05g, 20.27 mmol, 2.83 mL)의 혼합물을 25℃에서 0.25시간 동안 교반하고, 이어서 HATU(693.72 mg, 1.82 mmol)를 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 5 ml로 진공 농축시키고, 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um, 이동상 20-65% 0-5분 물-MeOH+FA, 유량: 30ml/분)에 적용하고, 이것은 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(148 mg, 380.99 μmol, 18.79% 수율) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(212 mg, 545.75 μmol, 26.92% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였다.

[5513] **D1:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.62 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.06 (m, 1H).

[5514] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.388분.

[5515] **D2:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.62 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 3.71 (m,

1H), 4.23 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.06 (m, 1H).

[5516] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.595분.

[5517] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 393**, **화합물 382** 및 **화합물 394**, **화합물 395**)*

[5518] 라세미 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(212.00 mg, 545.75 μmol)을 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Phiralcel IA(250*20, 5 mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH,60-20-20; 유량: 12 ml/분. 24℃, 파장: 205nm, 225nm)에 적용하여 **화합물 382** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(63.1 mg, 162.44 μmol, 29.76% 수율)(체류 시간 = 13.45분) 및 화합물 **393** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(63.3 mg, 162.95 μmol, 29.86% 수율)(체류 시간 = 31.52분)를 제공하였다.

[5519] 라세미 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(148 mg, 380.99 μmol)fmf 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IB (250*20, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH,80-10-10, 유량: 15 ml/분)에 적용하여 **화합물 395** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(47.9 mg, 123.31 μmol, 32.36% 수율)(체류 시간 = 17.290분. 및 화합물 **394** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(43.6 mg, 112.24 μmol, 29.46% 수율)(체류 시간 = 24.069분)를 제공하였다.

[5520] **화합물 393**: 체류 시간: 31.52분

[5521] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 - 1.02 (m, 3H), 1.09 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 1.32 (m, 3H), 1.33 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 3H), 1.81 - 2.00 (m, 3H), 2.84 - 3.25 (m, 1H), 3.33 - 3.57 (m, 1H), 3.69 - 3.80 (m, 1H), 3.95 - 4.37 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.84 - 8.92 (m, 1H), 10.98 - 11.16 (m, 1H).

[5522] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.415분.

[5523] **화합물 382**: 체류 시간: 13.45분

[5524] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 - 1.04 (m, 3H), 1.07 - 1.29 (m, 3H), 1.29 - 1.45 (m, 4H), 1.45 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.66 (m, 3H), 1.80 - 1.99 (m, 3H), 2.84 - 3.22 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 1H), 3.67 - 3.81 (m, 1H), 3.98 - 4.33 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.43 - 8.51 (m, 1H), 8.65 - 8.80 (m, 1H), 8.84 - 8.93 (m, 1H), 10.95 - 11.13 (m, 1H).

[5525] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.417분.

[5526] **화합물 394**: 체류 시간: 24.07분

[5527] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.77 - 0.87 (m, 1H), 0.89 - 1.02 (m, 5H), 1.07 - 1.16 (m, 2H), 1.21 - 1.30 (m, 1H), 1.50 - 1.68 (m, 3H), 1.72 - 2.00 (m, 6H), 2.86 - 3.19 (m, 1H), 3.35 - 3.78 (m, 1H), 3.95 - 4.11 (m, 1H), 4.31 - 4.50 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.09 - 8.23 (m, 1H), 8.37 - 8.52 (m, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.82 - 8.92 (m, 1H), 10.94 - 11.13 (m, 1H).

[5528] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.225분.

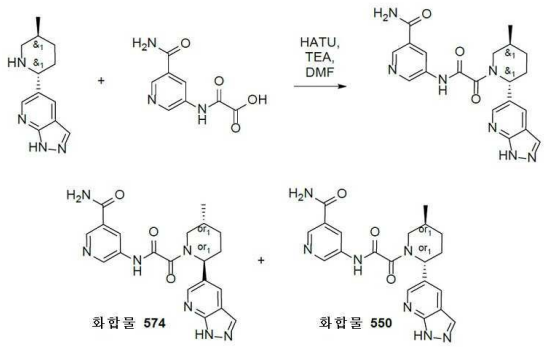
[5529] **화합물 395**: 체류 시간: 17.29분

[5530] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 0.91 (m, 2H), 0.91 - 1.01 (m, 4H), 1.04 - 1.18 (m, 2H), 1.22 - 1.34 (m, 1H), 1.50 - 1.68 (m, 3H), 1.72 - 1.98 (m, 6H), 2.85 - 3.24 (m, 1H), 3.40 - 3.76 (m, 1H), 3.96 - 4.11 (m, 1H), 4.31 - 4.51 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.07 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.50 (m, 1H), 8.72

- 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 1H), 10.97 - 11.09 (m, 1H).

[5531] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.222분.

[5532] **실시예 99. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 550 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 574)의 합성**

[5533] 

[5534] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5535] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(340.69 mg, 1.39 mmol, HCl) (190.00 mg, 1.01 mmol) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(0.3g, 1.39 mmol)을 DMF(10 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(527.41 mg, 1.39 mmol)에 이어서 TEA(421.08 mg, 4.16 mmol, 579.99 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.41g을 분취 20-70% 0-9.5분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.045g, 110.45 μmol, 7.96% 수율) 제공하였다.

[5536] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.945분.

[5537] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 550**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 574**)의 합성*

[5538] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5mkm)), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 14 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 574** 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(11.97 mg, 29.38 μmol, 26.60% 수율) 및 화합물 **550** 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.01063g, 26.09 μmol, 23.62% 수율)를 제공하였다.

[5539] **화합물 550:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 1H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.84 - 3.05 (m, 1H), 3.47 - 4.02 (m, 1H), 5.33 - 5.75 (m, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 3H), 8.40 - 8.56 (m, 2H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.95 (m, 1H), 11.11 - 11.46 (m, 1H), 13.56 - 13.81 (m, 1H).

[5540] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.4; 관측치 408.2; Rt = 3.677분.

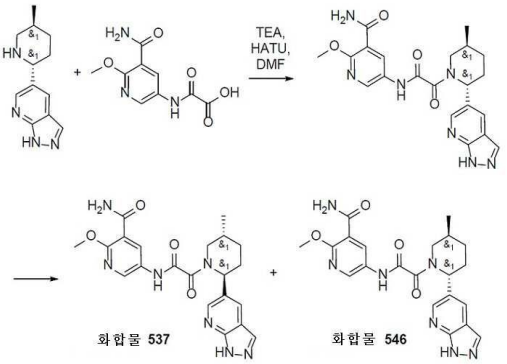
[5541] RT (헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 14 ml/분) = 16.901분.

[5542] **화합물 574:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.44 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.36 (m, 1H), 2.80 - 3.22 (m, 1H), 3.49 - 4.07 (m, 1H), 5.27 - 5.73 (m, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 3H), 8.41 - 8.57 (m, 2H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.96 (m, 1H), 11.07 - 11.56 (m, 1H), 13.42 - 13.84 (m, 1H).

[5543] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.4; 관측치 408.2; Rt = 3.676분.

[5544] RT (헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 14 ml/분) = 22.91분.

[5545] **실시예 100. 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 537) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 546)의 합성**

[5546] 

[5547] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5548] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(472.13 mg, 1.39 mmol, C6H15N) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(0.3g, 1.39 mmol)을 DMF에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(527.41 mg, 1.39 mmol)에 이어서 TEA(421.08 mg, 4.16 mmol, 579.99 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.4g을 분취 HPLC(C18 칼럼, 30-80% 0-9.5분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분)에 의해 정제하여 생성물 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.11 g, 251.46 μmol, 18.13% 수율)를 제공하였다.

[5549] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.037분.

[5550] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 537**) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 546**)의 합성*

[5551] 거울상이성질체를 HPLC(이동상으로서 30-80% 0-9.5분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 메탄올(NH_3 0.1%)) 목표 질량 438 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mmI.D. S-5 um))에 의해 분리시켜, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 537** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-피리딘-3-카복스아마이드(0.03614g, 82.61 μmol, 32.85% 수율) 및 화합물 **546** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.04262g, 97.43 μmol, 38.75% 수율)를 제공하였다.

[5552] **화합물 537:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.09 (m, 3H), 1.28 - 1.43 (m, 1H), 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.05 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 2.64 - 3.27 (m, 1H), 3.45 - 4.04 (m, 4H), 5.27 - 5.77 (m, 1H), 7.63 - 7.82 (m, 2H), 8.06 - 8.22 (m, 2H), 8.39 - 8.59 (m, 3H), 10.99 - 11.11 (m, 1H), 13.57 - 13.67 (m, 1H).

[5553] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 437.5; 관측치 438.0; Rt = 4.053분.

[5554] RT (IB, CO2-MeOH, 70-30, 2.0 mL/분) = 8.8722분.

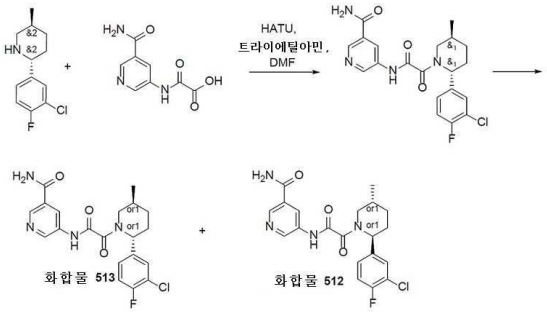
[5555] **화합물 546:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.43 (m, 1H), 1.71 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.07 - 2.23 (m, 1H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 2.63 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 4.04 (m,

4H), 5.25 - 5.80 (m, 1H), 7.62 - 7.81 (m, 2H), 8.03 - 8.26 (m, 2H), 8.37 - 8.62 (m, 3H), 10.97 - 11.12 (m, 1H), 13.57 - 13.68 (m, 1H).

[5556] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 437.5; 관측치 438.0; Rt = 4.051분.

[5557] RT (IB, CO2-MeOH, 70-30, 2.0 mL/분) = 12.1912분.

[5558] **실시예 101. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 513) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 512)의 합성**



[5559]

[5560] *단계 1: 5-[[2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5561] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(545.17 mg, 1.76 mmol, Et3N), HATU(667.93 mg, 1.76 mmol) 및 트라이에틸아민(177.76 mg, 1.76 mmol, 244.84 μL)을 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(0.4g, 1.76 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-80% 2-7분; 물-r1+nh3; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 r1+nh3; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하였다. 2개 분획의 5-[[2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(404.2 mg, 965.03 μmol, 54.94% 수율)을 얻었다: 제1 - 95.9mg(92.55% 트랜스) 및 제2 - 308.3mg(88.21% 트랜스).

[5562] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.1; 관측치 419.2; Rt = 3.248분.

[5563] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 513**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 512**)의 합성*

[5564] 카이럴 분리: IA (100*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 15ml/분, V(용매) = 0.225 L/주사; V 주사 = 10 mL/주사; 시간은 0.5시간임/주사; Rt (**화합물 513**) = 11.9분; Rt (**화합물 512**) = 15.07분;

[5565] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(36.54 mg, 87.24 μmol, 38.10% 수율)에 대한 RT = 7.7912분 (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분)

[5566] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(31.56 mg, 75.35 μmol, 32.91% 수율)에 대한 RT = 10.0042분 (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분)

[5567] **화합물 512:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.25 - 1.41 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.28 (m, 1H), 2.77 - 3.24 (m, 1H), 3.46 - 4.06 (m, 1H), 5.11 - 5.59 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 1H), 8.08 - 8.23 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.09 - 11.39 (m, 1H).

[5568] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.1; 관측치 419.2; Rt = 2.789분.

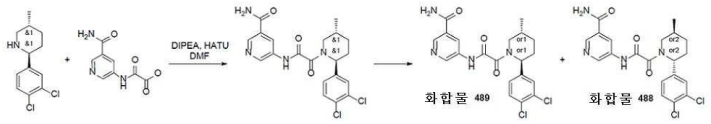
[5569] RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 10.0042분

[5570] **화합물 513:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.77 - 3.23 (m, 1H), 3.46 - 4.04 (m, 1H), 5.08 - 5.58 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.02 - 8.22 (m, 1H), 8.37 - 8.54 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 1H), 11.01 - 11.49 (m, 1H).

[5571] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.1; 관측치 419.2; Rt = 2.787분.

[5572] RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 7.7912분

[5573] **실시예 102. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 488) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 489)의 합성**

[5574] 

[5575] *단계 1: 5-[[2-[2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(-[[2-[2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5576] DIPEA(762.25 mg, 5.90 mmol, 1.03 mL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.36g, 1.47 mmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(308.39 mg, 1.26 mmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(616.69 mg, 1.62 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 40-60% 물/acn+NH_3(로딩 펌프 4 ml)칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.43g, 987.82 μmol, 67.00% 수율)를 제공하였다.

[5577] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 1.03 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 11.30 (s, 1H).

[5578] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.1; 관측치 435.2; Rt = 3.547분.

[5579] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 488**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드*

[5580] *(**화합물 489**)의 합성*

[5581] 5-[[2-[2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.43g, 987.82 μmol)를 카이럴 분리시켜, **화합물 489** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(125.57 mg, 29.20% 수율) 및 화합물 **488** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(132.39 mg, 30.79% 수율)를 제공하였다.

[5582] 카이럴 분리 조건: Chiralpak IA(250*30 mm, 5 mkm); 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 28 mL/분; 칼럼 온도: 21℃; 파장: 205 nm. 체류시간(이성질체 A) = 12.85분; 체류시간(이성질체 B) = 13.87분, 체류시간(이성질체 C) = 16.97분, 체류시간(이성질체 D) = 24.58분

[5583] **화합물 488:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 2.75 - 3.27 (m, 1H), 3.42 - 4.05 (m, 1H), 5.12 - 5.56 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.91 (m, 1H), 11.21 - 11.39 (m, 1H).

[5584] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.1; 관측치 435.0; Rt = 1.324분.

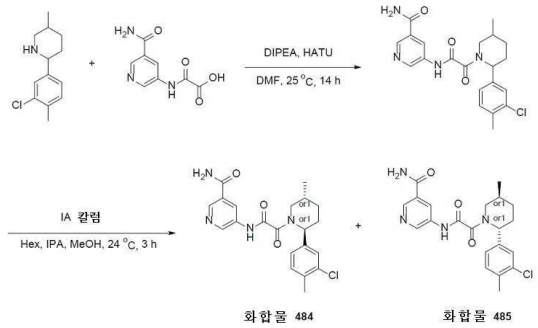
[5585] RT(헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155 ml/분) = 14.85분

[5586] **화합물 489:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.04 (m, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.75 - 3.27 (m, 1H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.13 - 5.59 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 1H), 11.13 - 11.37 (m, 1H).,

[5587] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 434.1; 관측치 435.2; Rt = 1.325분.

[5588] RT(헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155 ml/분) = 9.49분

[5589] **실시예 103. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 484) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 485)의 합성**

[5590] 

[5591] *단계 1: 5-[[2-[2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5592] DIPEA(554.54 mg, 4.29 mmol, 747.36 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-피페리딘(0.24g, 1.07 mmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(263.47 mg, 1.07 mmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(448.65 mg, 1.18 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼, 이동상으로서 헥산-MeOH 50-50, 유량 12 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.349g, 841.20 μmol, 78.42% 수율)를 제공하였다.

[5593] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.1; 관측치 415.2; Rt = 3.513분.

[5594] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 484**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 485**)의 합성*

[5595] 칼럼: IA (100*20 mm, 5 mkm) Chiralpak 칼럼; 역상&구배: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 15.0 mL/분

[5596] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드

(64.53 mg, 18.49% 수율) 분석 조건에서 **화합물 485**에 대한 Rel.시간 46.81분

[5597] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 (62.68 mg, 17.96% 수율) 분석 조건에서 **화합물 484**에 대한 Rel.시간 15.45분

[5598] **화합물 485:** RT (IA, 헥산-IPa-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 46.840분.

[5599] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.60 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.25 - 2.32 (m, 3H), 2.75 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 4.05 (m, 1H), 5.08 - 5.58 (m, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.11 - 11.46 (m, 1H).

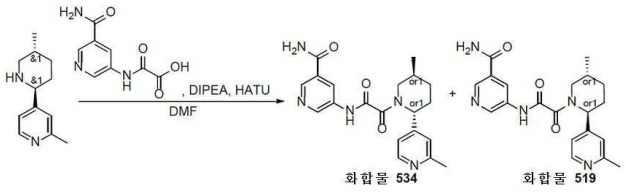
[5600] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.324분.

[5601] **화합물 484:** RT (IA, 헥산-IPa-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 15.499분.

[5602] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.24 - 1.36 (m, 1H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.26 - 2.32 (m, 3H), 2.74 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 4.05 (m, 1H), 5.10 - 5.58 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.51 - 7.64 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 1H), 11.05 - 11.44 (m, 1H).

[5603] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.325분.

[5604] **실시예 104. 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 534 및 화합물 519)의 합성**



[5605]

[5606] 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.3g, 1.58 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산 (Et_3N salt, 362.73 mg, 1.73 mmol) 및 DIPEA(611.28 mg, 4.73 mmol, 823.82 μL)를 DMF(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(719.36 mg, 1.89 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 물-아세토나이트릴, 10% 0.5 - 6.5분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼 SunFire 19*100 mm, 5 um) 및 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak AD-H (250 x 20 mm x 5 um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 mL/분)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 534**, 80 mg, 209.74 μmol, 13.30% 수율) 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 519**, 90 mg, 235.96 μmol, 14.97% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5607] **화합물 534:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.77 (m, 0.4H), 3.23 (m, 0.6H), 3.51 (m, 0.6H), 4.06 (d, 0.4H), 5.17 (s, 0.4H), 5.52 (s, 0.6H), 7.14 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.82 (m, 2H), 11.25 (m, 1H).

[5608] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 2.926분.

[5609] 카이럴 HPLC: Rt = 33.14분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 0.6 mL/분).

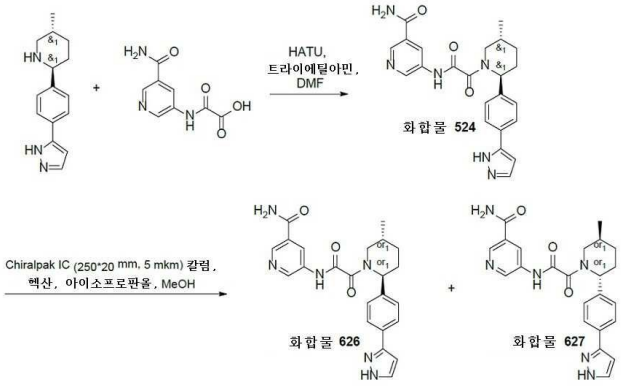
[5610] **화합물 519:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.77 (m, 0.4H), 3.23 (m, 0.6H), 3.51 (m, 0.6H), 4.06 (d, 0.4H), 5.17 (s, 0.4H), 5.52 (s,

0.6H), 7.14 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.82 (m, 2H), 11.25 (m, 1H).

[5611] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 2.922분.

[5612] 카이럴 HPLC: Rt = 19.89분 (칼럼: AD-H; 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 0.6 mL/분).

[5613] **실시예 105. rac 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 524), 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 626) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 627)의 합성**



[5614]

[5615] *단계 1: rac-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 524**)의 합성*

[5616] (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]피페리딘(125 mg, 397.77 μmol, 2HCl)의 용액에, 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(97.70 mg, 397.77 μmol, HCl) 및 트라이에틸아민(241.50 mg, 2.39 mmol, 332.65 μL), HATU(166.37 mg, 437.55 μmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 30-30-70% 0-1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)) 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(92 mg, 212.73 μmol, 53.48% 수율)를 제공하였다.

[5617] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.65 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.97 (m, 1H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 2.75 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 1H), 5.13 - 5.65 (m, 1H), 6.66 - 6.73 (m, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.98 (m, 5H), 8.07 - 8.23 (m, 1H), 8.44 - 8.53 (m, 1H), 8.65 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.96 (m, 1H).

[5618] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 432.2; 관측치 433.2; Rt = 2.020분.

[5619] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 626**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 627**)의 합성*

[5620] 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(82.7 mg, 191.23 μmol)(**화합물 524**)의 카이럴 분리는 Chiralpak IC(250*20 mm, 5 mkm) 칼럼(191.23 μmol) 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 21℃; 파장: 205 nm를 사용해서 수행하여, **화합물 626** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(19.1 mg, 44.16 μmol, 23.10% 수율)(체류시간 = 138.94분) 및 화합물 **627** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(22.03 mg, 50.94 μmol, 26.64% 수율)체류시간(이성질체 B) = 158.77분)를 제공하였다.

[5621] **화합물 626:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.77 - 3.28 (m, 1H), 3.45 - 4.08

(m, 1H), 5.15 - 5.67 (m, 1H), 6.62 - 6.74 (m, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.79 (m, 2H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.94 (m, 1H), 11.20 - 11.39 (m, 1H), 12.75 - 13.38 (m, 1H).

[5622] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 432.2; 관측치 433.2; Rt = 2.311분.

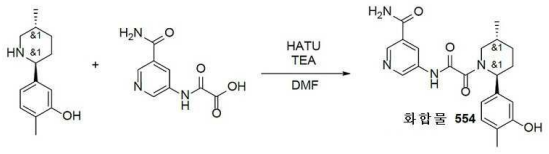
[5623] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) = 10.3252분

[5624] **화합물 627:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.76 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.14 - 5.65 (m, 1H), 6.65 - 6.73 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.86 (m, 2H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H), 8.66 - 8.81 (m, 1H), 8.84 - 8.98 (m, 1H), 11.15 - 11.40 (m, 1H), 12.79 - 13.30 (m, 1H).

[5625] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 432.2; 관측치 433.2; Rt = 2.316분.

[5626] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) = 6.410분

[5627] **실시예 106. 5-(2-(2-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 554)의 합성**

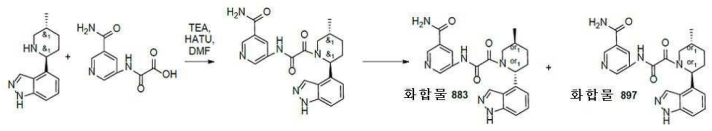
[5628] 

[5629] DMF(5 mL) 중 2-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(299.37 mg, 1.46 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(358.18 mg, 1.15 mmol, Et_3N) 및 TEA(1.03g, 10.21 mmol, 1.42 mL)의 용액에 HATU(609.92 mg, 1.60 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(20-20-70% 0-1-6분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분MeOH) 목표 질량 396 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-하이드록시-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48 mg, 121.08 μmol, 8.30% 수율)를 제공하였다. 생성물은 6%의 *시스*-이성질체를 함유한다.

[5630] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.07 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 1H), 1.66 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 2.09 (m, 4H), 2.78 - 3.24 (m, 1H), 3.48 - 4.06 (m, 1H), 5.04 - 5.56 (m, 1H), 6.61 - 6.69 (m, 1H), 6.70 - 6.82 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 1H), 8.07 - 8.23 (m, 1H), 8.38 - 8.54 (m, 1H), 8.67 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.96 (m, 1H), 9.16 - 9.30 (m, 1H), 11.01 - 11.37 (m, 1H).

[5631] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 396.4; 관측치 397.2; Rt = 2.351분.

[5632] **실시예 107. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 883) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 897)의 합성**

[5633] 

[5634] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5635] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(475 mg, 1.32 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(275.77 mg, 1.12 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(667.07 mg, 6.59

mmol, 918.83 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(551.45 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(30-30-60% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(100 mg, 246.04 μmol, 18.66% 수율)를 제공하였다.

[5636] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.098분.

[5637] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 883**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 897**)의 합성*

[5638] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10 mg, 24.60 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-I(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 5 inj., 2mg/inj. V=3,5L,time 5,5 h.)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간= 35.174분인 **화합물 883** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(3.5 mg, 8.61 μmol, 70.00% 수율) 및 체류 시간= 42.954분인 **화합물 897** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(3 mg, 7.38 μmol, 60.00% 수율)를 제공하였다.

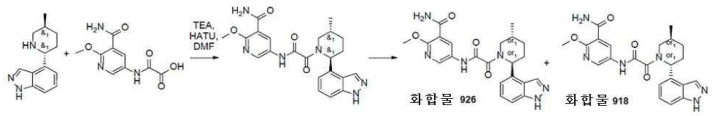
[5639] **화합물 883:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.4; 관측치 407.4; Rt = 3.303분.

[5640] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) = 25.1832분.

[5641] **화합물 897:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.4; 관측치 407.4; Rt = 3.287분.

[5642] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) = 35.4262분.

[5643] **실시예 108. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 918) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 926)의 합성**

[5644] 

[5645] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5646] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(475 mg, 1.32 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(315.35 mg, 1.32 mmol) 및 트라이에틸아민(667.07 mg, 6.59 mmol, 918.83 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(551.45 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(20-20-50% 0-1-6분 H_2O/MeCN/0.1% NH4OH, 유량: 30 ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(135 mg, 309.30 μmol, 23.46% 수율)를 제공하였다.

[5647] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.0; Rt = 2.420분.

[5648] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 918** 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 926**)의 합성*

[5649] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(135 mg, 309.30 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IB (250 * 30 mm, 5 mkm); 이동상: CO2-MeOH, 60-40. 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 215 nm.)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, **화합물 926** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아

마이드(25 mg, 57.28 μmol, 37.04% 수율)(체류 시간=7.46분) 및 **화합물 918** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(24 mg, 54.99 μmol, 35.56% 수율)(체류시간=9.87분)를 제공하였다.

[5650] **화합물 918:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 5.74 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.46 (m, 2H), 10.98 (m, 1H), 13.12 (s, 1H)

[5651] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 2.431분.

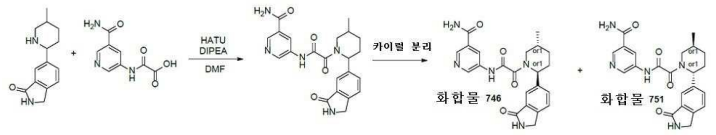
[5652] RT (CO_2-MeOH, 60-40, 80 ml/분) = 5.8212분.

[5653] **화합물 926:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 5.75 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.45 (m, 2H), 10.99 (m, 1H), 13.12 (s, 1H)

[5654] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 2.455분.

[5655] RT (CO_2-MeOH, 60-40, 80 ml/분) = 6.9102분.

[5656] **실시예 109. 5-(2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 746 및 화합물 751)의 합성**



[5657]

[5658] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5659] DIPEA(412.47 mg, 3.19 mmol, 555.89 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(190.72 mg, 776.48 μmol, HCl) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소인돌린-1-온(0.21g, 911.84 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(381.38 mg, 1.00 mmol)를 제공하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.14g, 332.19 μmol, 36.43% 수율)를 제공하였다.

[5660] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.96 (m, 1H), 11.32 (m, 1H).

[5661] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.882분.

[5662] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 751** 및 **화합물 746**)*

[5663] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: AS (250*20, 10mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 50ml/분 make up 유량 - 15 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 751** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(68.43 mg, 162.37 μmol, 48.88% 수율) 및 화합물 **746** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(65.37 mg, 155.11 μmol, 46.69% 수율)를 제공하였다.

[5664] 분석 조건(칼럼: AS-H, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 751**의 경우 5.80분 및 **화합물 746**의 경우 3.93분.

[5665] **화합물 751: 체류 시간: 5.80분**

[5666] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.60 - 1.70 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.33 (m, 1H), 2.77 - 3.26 (m, 1H), 3.45 - 4.11 (m, 1H), 4.28 - 4.38 (m, 2H), 5.22 - 5.71 (m, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 4H), 8.07 - 8.19 (m, 1H), 8.39 - 8.51 (m, 1H), 8.52 - 8.57 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.21 - 11.39 (m, 1H).

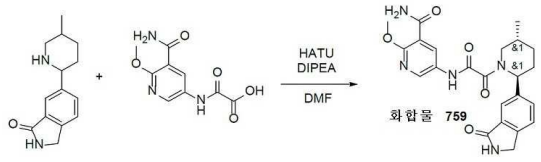
[5667] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.812분.

[5668] **화합물 746:체류 시간: 3.93분**

[5669] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.29 (m, 1H), 2.78 - 3.26 (m, 1H), 3.48 - 4.09 (m, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 5.22 - 5.72 (m, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 4H), 8.08 - 8.20 (m, 1H), 8.38 - 8.52 (m, 1H), 8.51 - 8.60 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.19 - 11.39 (m, 1H).

[5670] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.812분.

[5671] **실시예 110. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 759)의 합성**

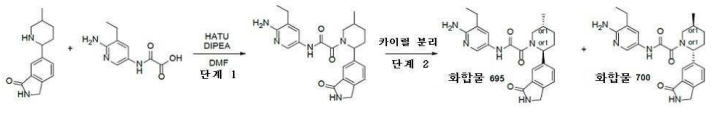
[5672] 

[5673] DIPEA(284.78 mg, 2.20 mmol, 383.80 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 881.38 μmol, Et_3N) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소인돌린-1-온(202.99 mg, 881.38 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(368.64 mg, 969.52 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH)에 적용하여 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(164.5 mg, 364.36 μmol, 41.34% 수율)를 제공하였다.

[5674] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.05 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.32 (m, 1H), 2.74 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.04 (m, 4H), 4.32 - 4.35 (m, 2H), 5.20 - 5.69 (m, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 3H), 7.64 - 7.78 (m, 2H), 8.37 - 8.47 (m, 1H), 8.48 - 8.58 (m, 2H), 10.99 - 11.10 (m, 1H).

[5675] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 2.197분.

[5676] **실시예 111. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 700 및 화합물 695)의 합성**

[5677] 

[5678] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[5679] DIPEA(617.79 mg, 4.78 mmol, 832.60 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.25g, 1.20 mmol) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소인돌린-1-온(275.22 mg, 1.20 mmol)의 용액에 . 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(499.82 mg, 1.31 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농

축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH+NH_3)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.37g, 877.84 μmol, 73.46% 수율)를 제공하였다.

[5680] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.852분.

[5681] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 700** 및 **화합물 695**)*

[5682] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC-II, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 700** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(118.61 mg, 281.41 μmol, 32.06% 수율) 및 화합물 **695** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(113.03 mg, 268.17 μmol, 30.55% 수율)를 제공하였다.

[5683] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 700**의 경우 50.38분 및 **화합물 695**의 경우 37.16분.

[5684] **화합물 700: 체류 시간: 50.38분**

[5685] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.07 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 5.61 (m, 3H), 7.56 (m, 4H), 8.01 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.54 (m, 1H).

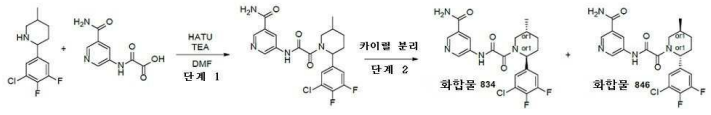
[5686] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.789분.

[5687] **화합물 695: 체류 시간: 37.16분**

[5688] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.07 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 5.61 (m, 3H), 7.56 (m, 4H), 8.01 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.54 (m, 1H).

[5689] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.793분.

[5690] **실시예 112. 5-(2-(2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 834 및 화합물 846)의 합성**

[5691] 

[5692] *단계 1: 5-(2-(2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5693] DMF(3 mL) 중 (*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(200 mg, 814.02 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(199.94 mg, 814.02 μmol, HCl) 및 TEA(247.11 mg, 2.44 mmol, 340.37 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(340.46 mg, 895.42 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(40-90% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(192 mg, 439.52 μmol, 53.99% 수율)를 제공하였다.

[5694] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 2.972분.

[5695] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 834** 및 **화합물 846**)*

[5696] 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(192 mg, 439.52 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak AD-H-I (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: CO_2-

MeOH 50-50; 유량: 40 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 나누어, 체류 시간=6.3분인 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(55 mg, 125.90 μmol, 57.29% 수율)(**화합물 846**) 및 체류 시간= 8.98분인 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(68 mg, 155.66 μmol, 70.83% 수율)(**화합물 834**)를 제공하였다.

[5697] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 50-50, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 834**의 경우 8.34분 및 **화합물 846**의 경우 5.93분.

[5698] **화합물 834: 체류 시간: 8.34분**

[5699] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 - 1.06 (m, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.78 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.77 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 4.03 (m, 1H), 5.12 - 5.52 (m, 1H), 7.31 - 7.48 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.20 - 11.34 (m, 1H).

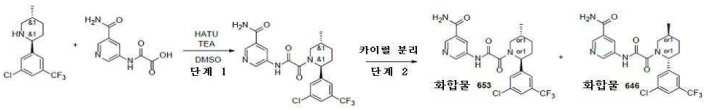
[5700] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 1.277분.

[5701] **화합물 846: 체류 시간: 5.93분**

[5702] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.05 (m, 3H), 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.25 (m, 1H), 2.77 - 3.29 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.10 - 5.52 (m, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 1H), 11.16 - 11.33 (m, 1H).

[5703] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 1.284분.

[5704] **실시예 113. 5-(2-(2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 646 및 화합물 653)의 합성**

[5705] 

[5706] *단계 1: 5-(2-(2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5707] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(279.38 mg, 900.21 μmol, (*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(250 mg, 900.21 μmol), HATU(342.29 mg, 900.21 μmol) 및 TEA(91.09 mg, 900.21 μmol, 125.47 μL)를 DMSO(2 mL)에 혼합하고, 3시간 동안 20℃에서. 반응 혼합물을 HPLC 2-10분 45-60% 물/ACN(로딩 펌프 4 ml ACN) 칼럼: TRIART 100*20, 5 마이크로M에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(240 mg, 511.88 μmol, 56.86% 수율)를 얻었다.

[5708] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 3.311분.

[5709] *단계 2: 카이랄 분리(**화합물 653** 및 **화합물 646**)*

[5710] 라세미 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(240 mg, 511.88 μmol)를 Chiralpak IA-II 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(82 mg, 174.89 μmol, 68.33% 수율) 및 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(86 mg, 183.43 μmol, 71.67% 수율)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 653**의 경우 13.53분 및 **화합물 646**의 경우 20.36분.

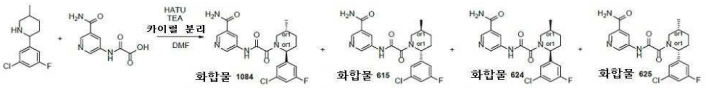
[5711] **화합물 653: 체류 시간: 13.53분** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.30 (m, 1H).

[5712] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 3.312분.

[5713] **화합물 646: 체류 시간: 20.36분** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.19 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.29 (m, 1H).

[5714] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 3.313분.

[5715] **실시예 114. 5-(2-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1084, 화합물 615, 화합물 625 및 화합물 624)의 합성**

[5716] 

[5717] (*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.32 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(323.60 mg, 1.32 mmol, HCl) 및 DIPEA(340.55 mg, 2.63 mmol, 458.97 μL)를 DMF(8 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(500.95 mg, 1.32 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(23% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량: 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 380; 칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um (L))에 의해 정제하고, 거울상이성질체를 카이럴 크로마토그래피(IA (250*30, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 20 ml/분)에 의해 분리시켜, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(83 mg, 198.16 μmol, 15.04% 수율), 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(87 mg, 207.71 μmol, 15.77% 수율),5-[[2-[(*2R,5R*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10 mg, 23.88 μmol, 1.81% 수율) 및 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10 mg, 23.88 μmol, 1.81% 수율)를 제공하였다.

[5718] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30, 3 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 1084**의 경우 9.30분, **화합물 615**의 경우 10.08분, **화합물 625**의 경우 7.53분 및 **화합물 624**의 경우 6.97분.

[5719] **화합물 1084: 체류 시간: 9.30분**

[5720] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.01 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 1.78 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.15 - 2.26 (m, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 1H), 3.47 - 4.04 (m, 1H), 5.11 - 5.65 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 8.11 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.96 (m, 1H), 11.11 - 11.46 (m, 1H).

[5721] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 2.922분.

[5722] **화합물 615: 체류 시간: 10.08분**

[5723] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.25 - 1.39 (m, 1H), 1.58 - 1.66 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 2.15 - 2.29 (m, 1H), 2.78 - 3.28 (m, 1H), 3.47 - 4.09 (m, 1H), 5.14 - 5.58 (m, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.19 - 11.43 (m, 1H).

[5724] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 2.921분.

[5725] **화합물 625: 체류 시간: 7.53분**

[5726] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.73 - 0.82 (m, 3H), 0.98 - 1.05 (m, 1H), 1.60 - 1.76 (m, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 1H), 2.11 - 2.18 (m, 0.4H), 2.57 - 2.60 (m, 1.6H), 3.63 - 4.28 (m, 1H), 5.15 - 5.67 (m, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.27 - 11.36 (m, 1H).

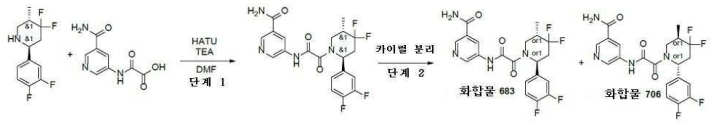
[5727] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 2.981분.

[5728] **화합물 624: 체류 시간: 6.97분**

[5729] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.66 - 0.86 (m, 3H), 0.94 - 1.09 (m, 1H), 1.55 - 1.77 (m, 2H), 1.80 - 1.98 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 0.4H), 2.53 - 2.61 (m, 1.6H), 3.62 - 4.29 (m, 1H), 5.14 - 5.68 (m, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 11.28 - 11.44 (m, 1H).

[5730] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 2.979분.

[5731] **실시예 115. 5-(2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 683 및 화합물 706)의 합성**

[5732] 

[5733] *단계 1: 5-(2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5734] (*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.21 mmol)의 용액에, 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(298.04 mg, 1.21 mmol, HCl) 및 TEA(613.94 mg, 6.07 mmol, 845.65 μL), HATU(507.52 mg, 1.33 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 30-70% 0-5분 물-MeOH, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 칼럼: SunFireC18 100*19mm 5um)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(160 mg, 364.98 μmol, 30.08% 수율)를 얻었다. 이 화합물은 H-NMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[5735] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 2.684분.

[5736] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 683** 및 **화합물 706**)*

[5737] 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(160 mg, 364.98 μmol)를 카이럴 분리시켜 (샘플 정보: IA-I (250*.0, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 14 ml/분), 5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(73 mg, 166.52 μmol, 91.25% 수율) 및 5-[[2-[(*2R,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(75 mg, 171.09 μmol, 93.75% 수율)를 얻었다.

[5738] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 683**의 경우 28.60분 및 **화합물 706**의 경우 16.55분.

[5739] **화합물 683: 체류 시간: 28.60분**

[5740] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.82 (m, 2H), 11.36 (m, 1H).

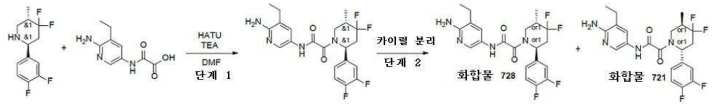
[5741] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 2.800분.

[5742] **화합물 706: 체류 시간: 16.55분**

[5743] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.82 (m, 2H), 11.28 (m, 1H).

[5744] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 2.796분.

[5745] **실시예 116. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 721 및 화합물 728)의 합성**

[5746] 

[5747] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[5748] (*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(0.25g, 1.01 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(296.16 mg, 1.42 mmol) 및 TEA(511.62 mg, 5.06 mmol, 704.71 μL)의 용액에, HATU(499.83 mg, 1.31 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 0-5분 40-80% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH(NH_3 0.1%)) 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 433.38 μmol, 42.86% 수율)를 얻었다. 이 화합물은 H-NMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[5749] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 2.475분.

[5750] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 721** 및 **화합물 728**)*

[5751] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 433.38 μmol)를 카이럴 분리시켜(주입 용적: 900mkl 샘플 정보: AD-H I(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 13 ml/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(73 mg, 166.51 μmol, 76.84% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(74 mg, 168.79 μmol, 77.89% 수율)를 얻었다.

[5752] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 721**의 경우 31.65분 및 **화합물 728**의 경우 18.67분.

[5753] **화합물 721: 체류 시간: 31.65분**

[5754] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 5.69 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 8.03 (m, 1H), 10.58 (m, 1H).

[5755] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.208분.

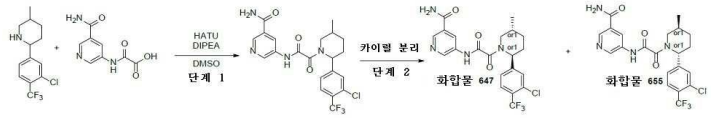
[5756] **화합물 728: 체류 시간: 18.67분**

[5757] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.09 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.69 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 8.03 (m, 1H), 10.58 (m, 1H).

[5758] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.205분.

[5759] **실시예 117. 5-(2-(2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴**

아마이드(화합물 655, 화합물 647)의 합성

[5760] 

[5761] *단계 1: 5-(2-(2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5762] DMSO(5 mL) 중 (*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(0.9g, 3.24 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(955.19 mg, 3.89 mmol, HCl) 및 DIPEA(1.05g, 8.10 mmol, 1.41 mL)의 교반된 용액에 HATU(1.48g, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 13시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; MeOH 용리 혼합물로서)에 적용하여 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1g, 213.29 μmol, 6.58% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[5763] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 1.202분.

[5764] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 655** 및 화합물 **647**)*

[5765] 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1g, 213.29 μmol)를 카이럴 분리(IA-II (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분)에 적용하여 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.038g, 81.05 μmol, 38.00% 수율) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.039g, 83.18 μmol, 39.00% 수율)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 2.5 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 655**의 경우 5.15분 및 **화합물 647**의 경우 4.04분.

[5766] **화합물 655: 체류 시간: 5.15분**

[5767] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.27 (m, 1H).

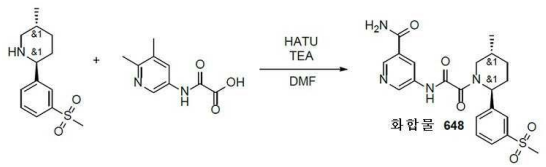
[5768] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 3.227분.

[5769] **화합물 647: 체류 시간: 4.04분**

[5770] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.27 (m, 1H).

[5771] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 3.226분.

[5772] **실시예 118. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 648)의 합성**

[5773] 

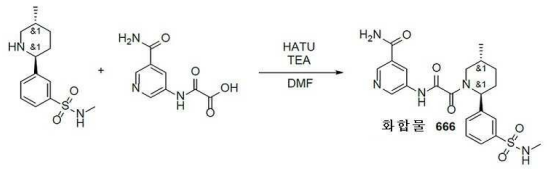
[5774] DMF(5 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)피페리딘(250.00 mg, 986.74 μmol), 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(291.46 mg, 986.74 μmol) 및 TEA(998.48 mg, 9.87 mmol, 1.38 mL)의 교반된 용액에 HATU(412.71 mg, 1.09 mmol)를 25℃에서 0.5시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을

25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um, 이동상: 40-54% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH))에 의해 정제하여 **화합물 648** *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(180 mg, 419.06 μmol, 42.47% 수율)를 제공하였다.

[5775] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (dd, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (d, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 3.21 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 8.43 (m, 1H), 10.96 (m, 1H).

[5776] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.4; 관측치 430.2; Rt = 1.980분.

[5777] **실시예 119. 5-(2-(5-메틸-2-(3-(*N*-메틸설파모일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 666)의 합성**



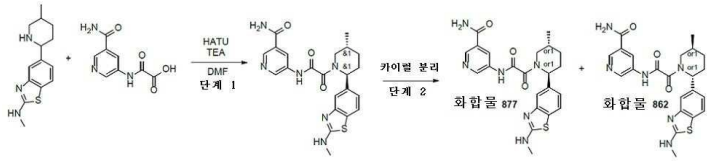
[5778]

[5779] DMF(4 mL) 중 *N*-메틸-3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]벤젠설폰아마이드(535 mg, 1.99 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(489.64 mg, 1.99 mmol, HCl) 및 TEA(605.16 mg, 5.98 mmol, 833.56 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(833.78 mg, 2.19 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5um; 0-5분 10-60% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(237 mg, 515.76 μmol, 25.87% 수율)를 제공하였다.

[5780] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[5781] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.4; 관측치 460.2; Rt = 2.036분.

[5782] **실시예 120. 5-(2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 862 및 화합물 877)의 합성**



[5783]

[5784] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5785] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(281.91 mg, 1.15 mmol, HCl) 및 *N*-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.3g, 1.15 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(523.68 mg, 1.38 mmol)에 이어서 TEA(348.42 mg, 3.44 mmol, 479.91 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.36g을 분취 50-50-55% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.15g, 331.47 μmol, 28.88% 수율)를 제공하였다.

[5786] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.875분.

[5787] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 862** 및 **화합물 877**)*

[5788] 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.15g, 331.47 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IA-II (250*20,5mkm), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 15 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 877** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.02767g, 61.15 μmol, 18.45% 수율) 및 화합물 **862** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.03257g, 71.97 μmol, 21.71% 수율)를 제공하였다.

[5789] 분석 조건(칼럼: IA-3, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 862**의 경우 7.95분 및 **화합물 877**의 경우 12.36분.

[5790] **화합물 862: 체류 시간: 7.95분**

[5791] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.78 - 2.84 (m, 0.4H), 2.89 - 2.96 (m, 3H), 3.22 - 3.28 (m, 0.6H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.15 - 5.66 (m, 1H), 6.91 - 7.05 (m, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.81 - 7.98 (m, 1H), 8.03 - 8.25 (m, 1H), 8.41 - 8.55 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.94 (m, 1H), 11.11 - 11.39 (m, 1H).

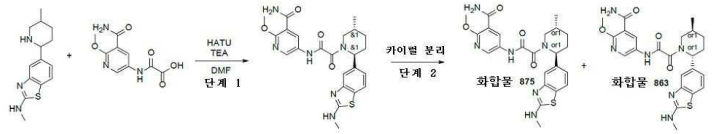
[5792] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.960분.

[5793] **화합물 877: 체류 시간: 12.36분**

[5794] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.98 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 2.79 - 2.82 (m, 0.3H), 2.88 - 2.93 (m, 3H), 3.25 - 3.28 (m, 0.7H), 3.44 - 4.03 (m, 1H), 5.15 - 5.67 (m, 1H), 6.94 - 7.03 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.89 - 7.94 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.94 (m, 1H), 10.97 - 11.54 (m, 1H).

[5795] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.961분.

[5796] **실시예 121. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 863 및 화합물 875)의 합성**

[5797] 

[5798] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5799] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(201.31 mg, 841.67 μmol) 및 *N*-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.22g, 841.67 μmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(384.03 mg, 1.01 mmol)에 이어서 TEA(170.34 mg, 1.68 mmol, 234.62 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.5 g을 분취 55-75% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여, 생성물 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.155g, 321.21 μmol, 38.16% 수율)를 제공하였다.

[5800] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 5.55 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 8.56 (m, 2H), 11.12 (m, 1H).

[5801] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.2; Rt = 2.409분.

[5802] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 863** 및 **화합물 875**)*

[5803] 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.155g, 321.21 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IA-II (250*20,5mkm), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 863** 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.05441g, 112.75 μmol, 35.10% 수율) 및 화합물 **875** 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0451g, 93.46 μmol, 29.10% 수율)를 제공하였다.

[5804] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 863**의 경우 63.81분 및 **화합물 875**의 경우 38.60분.

[5805] **화합물 863: 체류 시간: 63.81분**

[5806] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.99 - 2.17 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.77 - 2.81 (m, 0.3H), 2.89 - 2.92 (m, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 0.7H), 3.42 - 3.49 (m, 0.7H), 3.89 - 3.96 (m, 3H), 3.99 - 4.04 (m, 0.3H), 5.13 - 5.74 (m, 1H), 6.90 - 7.04 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 2H), 7.87 - 7.95 (m, 1H), 8.33 - 8.48 (m, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 1H), 10.93 - 11.21 (m, 1H).

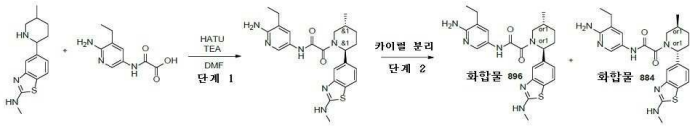
[5807] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.2; Rt = 1.749분.

[5808] **화합물 875: 체류 시간: 38.60분**

[5809] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.10 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 1H), 1.64 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.33 (m, 1H), 2.76 - 2.83 (m, 0.3H), 2.88 - 2.97 (m, 3H), 3.24 - 3.28 (m, 0.7H), 3.43 - 3.47 (m, 0.7H), 3.88 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 4.03 (m, 0.3H), 5.11 - 5.65 (m, 1H), 6.91 - 7.04 (m, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.84 - 7.96 (m, 1H), 8.37 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 1H), 10.89 - 11.25 (m, 1H).

[5810] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.2; Rt = 1.743분.

[5811] **실시예 122. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 896 및 화합물 884)의 합성**

[5812] 

[5813] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[5814] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(230.50 mg, 1.10 mmol) 및 *N*-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.32g, 1.22 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(465.50 mg, 1.22 mmol)에 이어서 TEA(247.76 mg, 2.45 mmol, 341.27 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.61g을 분취 60-60-70% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.18g, 397.73 μmol, 32.49% 수율)를 제공하였다.

[5815] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.18 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.68 (m, 1H),

8.06 (m, 2H), 10.58 (m, 1H).

[5816] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.983분.

[5817] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 896** 및 **화합물 884**)*

[5818] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.18g, 397.73 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IA-II (250*20,5mkm), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 884** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.026g, 57.45 μmol, 14.44% 수율) 및 화합물 **896** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.20 mg, 66.73 μmol, 16.78% 수율)를 제공하였다.

[5819] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 896**의 경우 24.85분 및 **화합물 884**의 경우 43.94분.

[5820] **화합물 896: 체류 시간: 24.85분**

[5821] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 5.63 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.54 (m, 1H).

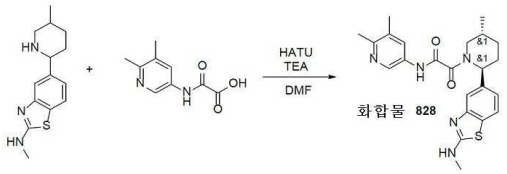
[5822] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 2.047분.

[5823] **화합물 884: 체류 시간: 43.94분**

[5824] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 6H), 1.32 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.01 (d, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 5.62 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.53 (m, 1H).

[5825] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 2.051분.

[5826] **실시예 123. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 828)*의 합성***

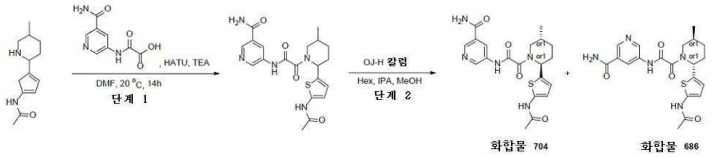
[5827] 

[5828] HATU(436.40 mg, 1.15 mmol)를 실온에서 DMF(13 mL) 중 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(339.01 mg, 1.15 mmol), *N*-메틸-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(300 mg, 1.15 mmol) 및 TEA(696.83 mg, 6.89 mmol, 959.83 μL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 40-55% 0-5분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 828** *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(293 mg, 669.63 μmol, 58.34% 수율)를 제공하였다.

[5829] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.70 - 1.03 (m, 3H), 1.11 - 1.36 (m, 1H), 1.64 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 2.12 - 2.19 (m, 2H), 2.20 - 2.27 (m, 3H), 2.31 - 2.37 (m, 3H), 2.78 - 3.26 (m, 4H), 3.38 - 4.24 (m, 1H), 5.07 - 6.70 (m, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.72 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.97 (m, 1H), 8.36 - 8.53 (m, 1H), 10.85 - 11.03 (m, 1H).

[5830] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.992분.

[5831] **실시예 124. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 704) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 686)의 합성**

[5832] 

[5833] *단계 1: 5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5834] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(627.34 mg, 2.55 mmol, HCl) 및 N-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-티엔일]아세트아마이드(0.9g, 2.55 mmol, CF_3COOH)를 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(971.15 mg, 2.55 mmol)에 이어서 TEA(1.29g, 12.77 mmol, 1.78 mL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100 ml)에 붓고, EtOAc(2*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.45g을 분취 25-75% 0-5분 물-메탄올, 유량 30 mL/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.100g, 232.83 μmol, 9.12% 수율)를 제공하였다.

[5835] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.1; 관측치 430.0; Rt = 1.948분.

[5836] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 704**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 686**)의 합성*

[5837] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5mkm)), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 14 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 704** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(37.20 mg, 86.61 μmol, 37.20% 수율) 및 화합물 **686** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0461g, 107.34 μmol, 46.10% 수율)를 제공하였다.

[5838] **화합물 686:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 30.346분.

[5839] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.78 (m, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.81 (m, 2H), 11.05 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

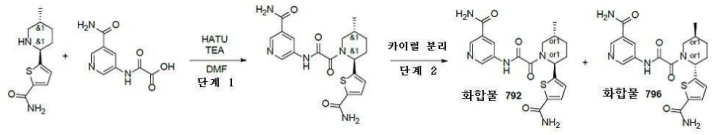
[5840] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.042분.

[5841] **화합물 704:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 26.867분.

[5842] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.79 (dd, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

[5843] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.041분.

[5844] **실시예 125. 5-(2-(2-(5-카바모일티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 796 및 화합물 792)의 합성**

[5845] 

[5846] *단계 1: 5-(2-(2-(5-카바모일티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5847] DMF(3 mL) 중 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(185 mg, 824.71 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(202.56 mg, 824.71 μmol, HCl) 및 TEA(250.36 mg, 2.47 mmol, 344.84 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(344.94 mg, 907.18 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 20-40% 1-6분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(127 mg, 305.68 μmol, 37.07% 수율)를 제공하였다.

[5848] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.784분.

[5849] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 796** 및 **화합물 792**)*

[5850] 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(59 mg, 142.01 μmol)를 카이럴 HPLC(CHIRALPAC IB 250*20mm, 5mkm; 헥산-IPA-MeOH,70-15-15, 유량: 15ml/분, 10 mg/inj., 6회 주입)에 의해 거울상이성질체로 나누어, 체류 시간 = 27.71분인 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24 mg, 57.77 μmol, 81.36% 수율)(**화합물 792**) 및 체류 시간 = 46.89분인 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(26 mg, 62.58 μmol, 88.14% 수율)(**화합물 796**)를 제공하였다.

[5851] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 796**의 경우 55.18분 및 **화합물 792**의 경우 30.99분.

[5852] **화합물 796: 체류 시간: 55.18분**

[5853] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.37 - 1.47 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 1H), 2.06 - 2.22 (m, 1H), 2.88 - 2.93 (m, 0.4H), 3.32 - 3.36 (m, 0.6H), 3.44 - 4.09 (m, 1H), 5.43 - 5.85 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 2H), 7.84 - 7.97 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.91 (m, 2H), 11.09 - 11.46 (m, 1H).

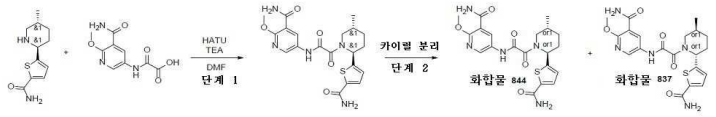
[5854] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.699분.

[5855] **화합물 792: 체류 시간: 30.99분**

[5856] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.01 (m, 3H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.77 - 1.85 (m, 1H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 1H), 2.88 - 2.93 (m, 0.4H), 3.32 - 3.35 (m, 0.6H), 3.46 - 4.07 (m, 1H), 5.43 - 5.87 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 7.86 - 7.97 (m, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 8.44 - 8.52 (m, 1H), 8.72 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 8.91 (m, 1H), 11.09 - 11.37 (m, 1H).

[5857] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.699분.

[5858] **실시예 126. 5-(2-(2-(5-카바모일티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 844 및 화합물 837)의 합성**

[5859] 

[5860] *단계 1: 5-(2-(2-(5-카바모일티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[5861] DMF(3 mL) 중 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(190 mg, 847.00 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(202.59 mg, 847.00 μmol) 및 TEA(171.42 mg, 1.69 mmol, 236.11 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(354.26 mg, 931.70 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간

동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(20-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(164 mg, 368.13 μmol, 43.46% 수율)를 제공하였다.

[5862] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[5863] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 2.187분.

[5864] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 844** 및 **화합물 837**)*

[5865] 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(164 mg, 368.13 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA(250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃)에 의해 거울상이성질체로 나누어, 체류 시간 = 45.11분인 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 89.79 μmol, 48.78% 수율)(**화합물 844**) 및 체류 시간 = 77.66분인 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 89.79 μmol, 48.78% 수율)(**화합물 837**)를 제공하였다.

[5866] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 844**의 경우 30.58분 및 **화합물 837**의 경우 49.18분.

[5867] **화합물 844: 체류 시간: 30.58분**

[5868] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.00 (m, 3H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 1.98 - 2.04 (m, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 3.44 - 4.06 (m, 4H), 5.43 - 5.81 (m, 1H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 1H), 8.51 - 8.55 (m, 1H), 10.99 - 11.04 (m, 1H).

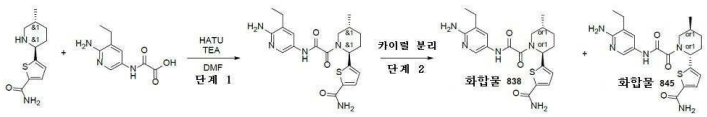
[5869] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 1.016분.

[5870] **화합물 837: 체류 시간: 49.18분**

[5871] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.00 (m, 3H), 1.36 - 1.45 (m, 1H), 1.76 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 2.85 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 4H), 5.40 - 5.82 (m, 1H), 6.93 - 7.06 (m, 1H), 7.24 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 7.83 - 7.97 (m, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 1H), 8.51 - 8.56 (m, 1H), 10.97 - 11.06 (m, 1H).

[5872] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 1.017분.

[5873] **실시예 127. 5-(1-(2-((6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드(화합물 845 및 화합물 838)의 합성**

[5874] 

[5875] *단계 1: 5-(1-(2-((6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드의 합성*

[5876] DMF(3 mL) 중 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(190 mg, 847.00 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(177.19 mg, 847.00 μmol) 및 TEA(171.42 mg, 1.69 mmol, 236.11 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(354.26 mg, 931.70 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(25-50% 0-5분 H_2O/ACN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(147 mg, 353.78 μmol, 41.77% 수율)를 제공하였다.

[5877] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[5878] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.753분.

[5879] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 845** 및 **화합물 838**)*

[5880] 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(147 mg, 353.78 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Phiralpak IA(250*20, 5 mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분. 24℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 32.2분인 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜] 티오펜-2-카복스아마이드(60 mg, 144.40 μmol, 81.63% 수율)(**화합물 845**) 및 체류 시간 = 43.5분인 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(68 mg, 163.66 μmol, 92.52% 수율)(**화합물 838**)를 제공하였다.

[5881] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 845**의 경우 35.87분 및 **화합물 838**의 경우 54.27분.

[5882] **화합물 845: 체류 시간: 35.87분**

[5883] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.11 (m, 6H), 1.34 - 1.44 (m, 1H), 1.73 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 2.17 (m, 2H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.82 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 4.04 (m, 1H), 5.38 - 5.83 (m, 3H), 6.94 - 7.03 (m, 1H), 7.23 - 7.39 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.80 - 7.95 (m, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 1H), 10.42 - 10.54 (m, 1H).

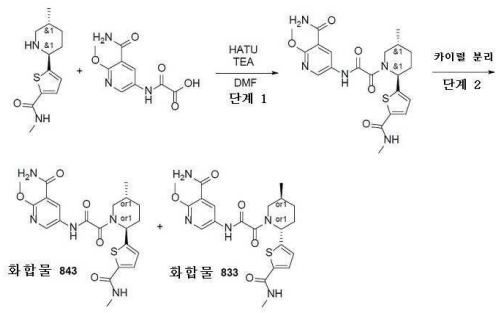
[5884] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 0.915분.

[5885] **화합물 838: 체류 시간: 54.27분**

[5886] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.34 - 1.44 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.19 (m, 2H), 2.33 - 2.36 (m, 1H), 2.38 - 2.40 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.42 - 4.06 (m, 1H), 5.39 - 5.80 (m, 3H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 10.45 - 10.53 (m, 1H).

[5887] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 0.916분.

[5888] **실시예 128. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(5-(메틸카바모일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 833 및 화합물 843)의 합성**

[5889] 

[5890] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(5-(메틸카바모일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5891] DMF(3 mL) 중 *N*-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(186 mg, 780.37 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(186.65 mg, 780.37 μmol) 및 TEA(157.93 mg, 1.56 mmol, 217.54 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(326.39 mg, 858.41 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 o HPLC(30-50% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티

엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(185 mg, 402.60 μmol, 51.59% 수율)를 제공하였다.

[5892] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 2.264분.

[5893] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 833** 및 **화합물 843**)*

[5894] 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(185 mg, 402.60 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA(250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 55.00분인
2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(81 mg, 176.27 μmol, 87.57% 수율)(**화합물 843**) 및 체류 시간 = 74.84분인 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(83 mg, 180.62 μmol, 89.73% 수율)(**화합물 833**)를 제공하였다.

[5895] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 833**의 경우 46.47분 및 **화합물 843**의 경우 34.75분.

[5896] **화합물 833: 체류 시간: 46.47분**

[5897] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 2.04 (m, 1H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 2.69 - 2.74 (m, 3H), 2.84 - 3.29 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 4H), 5.43 - 5.80 (m, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 8.34 - 8.42 (m, 1H), 8.44 - 8.49 (m, 1H), 8.52 - 8.56 (m, 1H), 10.95 - 11.08 (m, 1H).

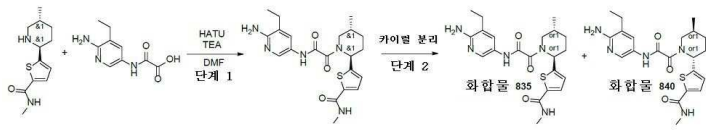
[5898] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 0.958분.

[5899] **화합물 843: 체류 시간: 34.75분**

[5900] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 1H), 1.72 - 1.95 (m, 2H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 2.67 - 2.76 (m, 3H), 2.84 - 3.29 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 4H), 5.41 - 5.81 (m, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.67 - 7.77 (m, 2H), 8.32 - 8.43 (m, 1H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.51 - 8.55 (m, 1H), 11.00 - 11.05 (m, 1H).

[5901] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 0.958분.

[5902] **실시예 129. 5-(1-(2-((6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)-*N*-메틸티오펜-2-카복스아마이드(화합물 840 및 화합물 835)의 합성**

[5903] 

[5904] *단계 1: 5-(1-(2-((6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)-N-메틸티오펜-2-카복스아마이드의 합성*

[5905] DMF(3 mL) 중 *N*-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(186 mg, 780.37 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(163.26 mg, 780.37 μmol) 및 TEA(157.93 mg, 1.56 mmol, 217.54 μL)의 교반된 혼합물에 HATU(326.39 mg, 858.41 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(20-45% 0-5분 H_2O/ACN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(145 mg, 337.57 μmol, 43.26% 수율)를 제공하였다.

[5906] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.942분.

[5907] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 840** 및 **화합물 835**)*

[5908] 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(145 mg, 337.57 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak AD-H (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 11 mL/분; 칼럼 온도: 20℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 30.25분인 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(76 mg, 176.94 μmol, 52.41% 수율)(**화합물 835**) 및 체류 시간 = 64.89분인 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(88 mg, 204.87 μmol, 60.69% 수율)(**화합물 840**)를 제공하였다.

[5909] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 840**의 경우 50.87분 및 **화합물 835**의 경우 25.71분.

[5910] **화합물 840: 체류 시간: 50.87분**

[5911] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.07 - 1.12 (m, 3H), 1.35 - 1.44 (m, 1H), 1.73 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 2.04 (m, 2H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.69 - 2.74 (m, 3H), 2.82 - 3.28 (m, 1H), 3.41 - 4.06 (m, 1H), 5.41 - 5.78 (m, 3H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 8.34 - 8.40 (m, 1H), 10.46 - 10.53 (m, 1H).

[5912] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.753분.

[5913] **화합물 835: 체류 시간: 25.71분**

[5914] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.34 - 1.44 (m, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 2.03 (m, 2H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.69 - 2.75 (m, 3H), 2.82 - 3.28 (m, 1H), 3.33 - 4.06 (m, 1H), 5.39 - 5.81 (m, 3H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 8.01 - 8.05 (m, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 1H), 10.47 - 10.52 (m, 1H).

[5915] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 0.975분.

[5916] **실시예 130. 5-(2-(5-메틸-2-(5-(메틸카바모일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 839 및 화합물 829)의 합성**

[5917] 

[5918] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(5-(메틸카바모일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[5919] DMF(3 mL) 중 *N*-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(186 mg, 780.37 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(191.67 mg, 780.37 μmol, HCl) 및 TEA(236.90 mg, 2.34 mmol, 326.30 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(326.39 mg, 858.41 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(20-45% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(195 mg, 454.02 μmol, 58.18% 수율)를 제공하였다.

[5920] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.898분.

[5921] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 839** 및 **화합물 829**)*

[5922] 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(195 mg, 454.02 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Phiralpak IA(250*20, 5 mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH,

60-20-20; 유량: 12 ml/분. 칼럼 온도 24℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 27.9분인 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(45 mg, 104.77 μmol, 46.15% 수율)(**화합물 839**) 및 체류 시간 = 35.6분인 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48 mg, 111.76 μmol, 49.23% 수율)(**화합물 829**)를 제공하였다.

[5923] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 839**의 경우 20.57분 및 **화합물 829**의 경우 25.04분.

[5924] **화합물 839: 체류 시간: 20.57분**

[5925] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 - 1.06 (m, 3H), 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.74 - 1.97 (m, 2H), 2.00 - 2.21 (m, 2H), 2.69 - 2.76 (m, 3H), 2.85 - 3.28 (m, 1H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.42 - 5.82 (m, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 2H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 8.35 - 8.43 (m, 1H), 8.45 - 8.52 (m, 1H), 8.73 - 8.79 (m, 1H), 8.87 - 8.91 (m, 1H), 11.20 - 11.30 (m, 1H).

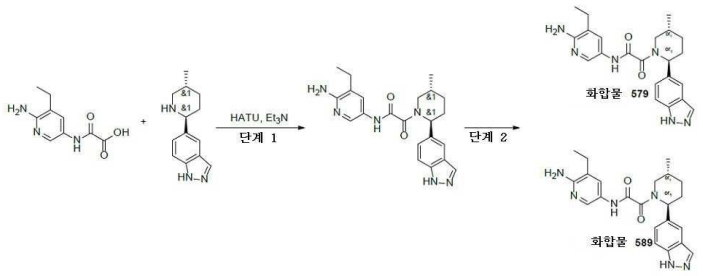
[5926] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.000분.

[5927] **화합물 829: 체류 시간: 25.04분**

[5928] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.01 (m, 3H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.74 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.07 - 2.18 (m, 1H), 2.66 - 2.77 (m, 3H), 2.87 - 3.29 (m, 1H), 3.33 - 4.08 (m, 1H), 5.42 - 5.83 (m, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.50 - 7.66 (m, 2H), 8.07 - 8.21 (m, 1H), 8.32 - 8.44 (m, 1H), 8.44 - 8.51 (m, 1H), 8.68 - 8.81 (m, 1H), 8.83 - 8.93 (m, 1H), 11.18 - 11.30 (m, 1H).

[5929] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 0.999분.

[5930] **실시예 131. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 579) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 589)의 합성**



[5931]

[5932] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[5933] DMF(5.0 mL) 중 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 2.39 mmol), 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(321.60 mg, 1.49 mmol) 및 트라이에틸아민(906.93 mg, 8.96 mmol, 1.25 mL)의 용액에, HATU(681.57 mg, 1.79 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC(40-40-80% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 406 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5um)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.2g, 492.03 μmol, 32.94% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 HNMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[5934] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 카이럴 분리*

[5935] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.2g, 492.03 μmol)를 카이럴 분리시켜(샘플 정보: IC-I (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량 12

ml/분), **화합물 579** - rel-2-((2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(92 mg, 226.33 μmol, 92.00% 수율) 및 화합물 **589** - rel-2-((2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(88 mg, 216.49 μmol, 88.00% 수율)를 얻었다.

[5936] **화합물 579:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 9.16분.

[5937] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.04 (m, 4H), 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.29 - 1.38 (m, 1H), 1.71 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 2.03 - 2.16 (m, 1H), 2.22 - 2.30 (m, 1H), 2.38 - 2.41 (m, 1H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 5.20 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.71 (m, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 1H), 10.43 - 10.58 (m, 1H), 13.01 (s, 1H).

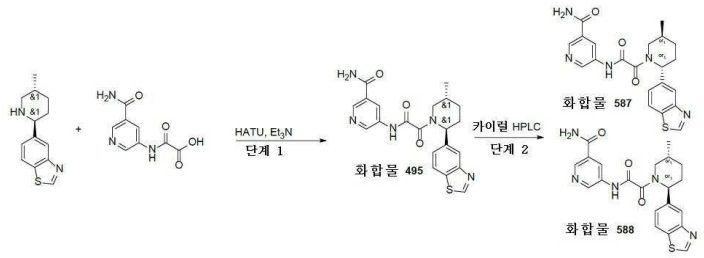
[5938] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 3.684분.

[5939] **화합물 589:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 12.20분.

[5940] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.14 (m, 6H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 2.00 - 2.21 (m, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 2.31 - 2.35 (m, 1H), 2.37 - 2.41 (m, 1H), 2.71 - 3.26 (m, 1H), 3.40 - 4.04 (m, 1H), 5.18 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.74 (m, 2H), 7.23 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.57 (m, 2H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 2H), 10.44 - 10.57 (m, 1H), 13.01 (s, 1H).

[5941] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.957분.

[5942] **실시예 132. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 495), 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 587) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 588)의 합성**

[5943] 

[5944] *단계 1. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 495**)의 합성*

[5945] HATU(654.60 mg, 1.72 mmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(422.86 mg, 1.72 mmol, HCl), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(400 mg, 1.72 mmol) 및 TEA(1.05g, 10.33 mmol, 1.44 mL)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 30-60% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 495** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(290 mg, 684.79 μmol, 39.78% 수율)를 제공하였다.

[5946] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.09 (m, 3H), 1.31 - 1.44 (m, 1H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.97 (m, 1H), 2.07 - 2.24 (m, 1H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 2.81 - 3.29 (m, 1H), 3.46 - 4.12 (m, 1H), 5.28 - 5.79 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 8.09 - 8.24 (m, 2H), 8.35 - 8.54 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 9.35 - 9.43 (m, 1H), 11.05 - 11.46 (m, 1H).

[5947] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 242.0; Rt = 2.322분.

[5948] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 587**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 588**)의 합성*

[5949] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(125.6 mg, 296.59 μmol)를 Chiralpak IA-I(250 * 20 mm, 5mkm) 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 40-30-30; 유량: 12 mL/분; 2 핀, 60 mg/1핀을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 587** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(52.93 mg, 124.99 μmol, 42.14% 수율)(RT(IA, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분) = 44.85분) as a 황색 고체 및 화합물 **588** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50.51 mg, 119.27 μmol, 40.21% 수율)(RT(IA, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분 = 72.39분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

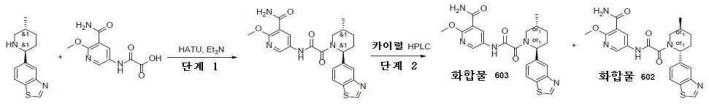
[5950] **화합물 587:** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.09 (m, 3H), 1.32 - 1.45 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 2.05 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.80 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.08 (m, 1H), 5.30 - 5.76 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 8.08 - 8.23 (m, 2H), 8.39 - 8.52 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 9.36 - 9.41 (m, 1H), 11.15 - 11.40 (m, 1H).

[5951] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 242.2; Rt = 2.381분.

[5952] **화합물 588:** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.09 (m, 3H), 1.32 - 1.45 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 2.05 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.80 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.08 (m, 1H), 5.30 - 5.76 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 8.08 - 8.23 (m, 2H), 8.39 - 8.52 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 9.36 - 9.41 (m, 1H), 11.15 - 11.40 (m, 1H).

[5953] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 242.2; Rt = 2.380분.

[5954] **실시예 133. rel- 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 603) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 602)의 합성**

[5955] 

[5956] *단계 1: 5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[5957] HATU(490.95 mg, 1.29 mmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(439.49 mg, 1.29 mmol, C6H15N), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(300 mg, 1.29 mmol) 및 TEA(783.93 mg, 7.75 mmol, 1.08 mL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(214 mg, 471.87 μmol, 36.55% 수율)를 제공하였다.

[5958] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 2.724분.

[5959] *단계 2: rel- 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 603**) 및 rel- 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 602**)의 합성*

[5960] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC-I (250*20, 5mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 603** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(44 mg, 97.02 μmol, 41.12% 수율)(체류시간 = 69.1분) 및 **화합물 602** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(62 mg, 136.71 μmol, 57.94% 수율)(체류시간 = 96.6분)를 제공하였다.

[5961] **화합물 603:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 49.073분.

[5962] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.05 (m, 3H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 2.22 (m, 1H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 2.80 - 3.26 (m, 1H), 3.51 - 4.10 (m, 4H), 5.28 - 5.77 (m, 1H), 7.39 - 7.53 (m, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 2H), 7.97 - 8.07 (m, 1H), 8.12 - 8.20 (m, 1H), 8.39 - 8.59 (m, 2H), 9.36 - 9.41 (m, 1H), 11.01 - 11.17 (m, 1H).

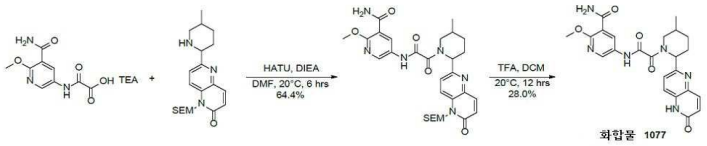
[5963] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 453.1; 관측치 454.2; Rt = 4.695분.

[5964] **화합물 602:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 67.435분.

[5965] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.69 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.77 - 3.28 (m, 1H), 3.50 - 4.09 (m, 4H), 5.26 - 5.75 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 2H), 8.00 - 8.04 (m, 1H), 8.14 - 8.20 (m, 1H), 8.38 - 8.57 (m, 2H), 9.35 - 9.44 (m, 1H), 10.98 - 11.21 (m, 1H).

[5966] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 453.1; 관측치 454.0; Rt = 4.695분.

[5967] **실시예 134. 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1077)의 합성**

[5968] 

[5969] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

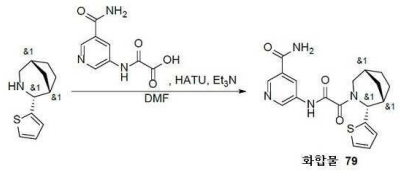
[5970] DMF(8 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(100 mg, 0.418 mmol, TEA), 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(300 mg, 0.803 mmol), HATU(250 mg, 0.658 mmol)의 용액에 DIEA(300 μL, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~100%와 함께 석유 에터/EtOAc, 이어서 MeOH 0~5%와 함께 EtOAc/MeOH, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(160 mg, 64.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[5971] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1077**)의 합성*

[5972] DCM(2 mL) 중 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(160 mg, 0.269 mmol)의 용액에 TFA(800 μL, 0.010 mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 이동상 A: 0.225% FA와 함께 H_2O(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: B 16% 내지 46%, 9.5분, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카

복스아마이드(35 mg, 28.0%)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1 H), 10.72 (br s, 1 H), 8.42 - 8.69 (m, 2 H), 7.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 7.72 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.50 (br s, 3 H), 6.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 5.29 - 5.81 (m, 1 H), 3.88 - 4.16 (m, 4 H), 2.43 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 1.73 - 2.23 (m, 4 H), 1.37 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 1.07 (br d, *J* = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2, 관측치 465.1; HPLC: 98.73%@254nm.

[5973] **실시예 135. 5-[[2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 79)의 합성**

[5974] 

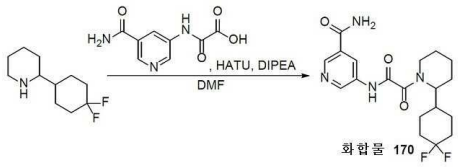
화합물 79

[5975] DMF(3 mL) 중 (1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(300.00 mg, 1.55 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(Et_3N salt, 324.60 mg, 1.05 mmol), HATU(619.59 mg, 1.63 mmol) 및 트라이에틸아민(785.20 mg, 7.76 mmol, 1.08 mL)의 현탁액에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 조질의 생성물을 역상 HPLC 정제(용리액: 40-40-60%, 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올; 칼럼: YMC Actus Triart C18 100 x 20 mm, 5 um)에 적용하여, 생성물인 5-[[2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 79**, 56 mg, 145.66 μmol, 9.39% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5976] 주석: 표제의 화합물은 단일 부분입체이성질체로서 얻었다. 구조는 2D NMR에 의해 *트랜스*-로서 입증되었다.

[5977] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 384.1; 관측치 385.0; Rt = 1.121분.

[5978] **실시예 136. 5-[[2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 170)의 합성**

[5979] 

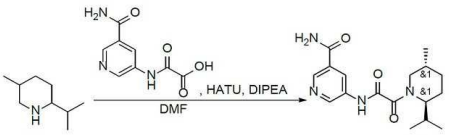
화합물 170

[5980] DMF(3 mL) 중 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘(0.2g, 983.91 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(305.35 mg, 983.91 μmol, Et_3N 염) 및 트라이에틸아민(995.62 mg, 9.84 mmol, 1.37 mL)의 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, HATU(561.17 mg, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(2×25 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(3×20 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 건조시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC 정제(용리액: 20 - 60%, 1.3 - 11분, 0.1% NH_3-메탄올; 유량: 30 mL/분; 칼럼: XBridge C18 100 x 20 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 170**, 50.3 mg, 127.53 μmol, 12.96% 수율)을 연황색 고체로서 얻었다.

[5981] **화합물 170**: ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 1.34 (m, 3H), 1.83 (m, 14H), 2.95 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.97 (m, 1H).

[5982] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt =2.927분.

[5983] **실시예 137. 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 176)의 합성**



화합물 176

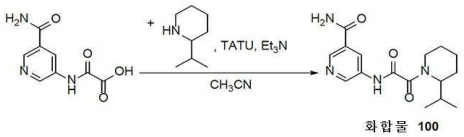
[5984]

[5985] DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.23g, 1.10 mmol) 및 2-아이소프로필-5-메틸-피페리딘(195.42 mg, 1.10 mmol, HCl)의 교반된 용액에 DIPEA(497.42 mg, 3.85 mmol, 670.38 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DMF(2 mL) 중 HATU(439.02 mg, 1.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 176**, 50.9 mg, 153.13 μmol, 13.93% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[5986] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.89 (m, 9H), 1.30 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.08 (m, 1H).

[5987] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 332.2; 관측치 333.4; Rt = 2.739분.

[5988] **실시예 138. 5-[[2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 100)의 합성**



화합물 100

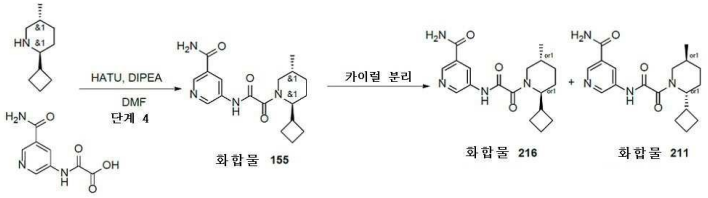
[5989]

[5990] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 966.66 μmol, Et_3N 염), TATU(342.46 mg, 1.06 mmol) 및 트라이에틸아민(195.63 mg, 1.93 mmol, 269.47 μL)을 건식 CH_3CN(25 mL)에서 21℃에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 15분 후, 2-아이소프로필피페리딘(135.28 mg, 826.47 μmol, HCl 염)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC 정제(용리액: 2 - 7분, 15 - 30% CH_3CN, 유량: 30 mL/분; 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 100**, 52.9 mg, 166.16 μmol, 17.19% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[5991] 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.89 (m, 6H), 1.58 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 11.10 (m, 1H).

[5992] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 318.2; 관측치 319.2; Rt = 0.983분.

[5993] **실시예 139. 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 155), *5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 216 및 화합물 211)*의 합성**



화합물 155 화합물 216 화합물 211

[5994]

[5995] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화*

화합물 155)의 합성

[5996] DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.23g, 1.10 mmol) 및 2-사이클로부틸-5-메틸-피페리딘(168.54 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(355.30 mg, 2.75 mmol, 478.84 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DMF(2 mL) 중 HATU(439.02 mg, 1.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜 *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 155**, 20.4 mg, 59.23 μmol, 5.39% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[5997] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.95 (dd, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.80 (m, 9H), 2.93 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.09 (m, 1H).

[5998] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.4; Rt = 2.876분.

[5999] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 216** 및 화합물 **211**)의 카이럴 분리*

[6000] *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 155**)를 카이럴 크로마토그래피(칼럼: IA-II 250*20 mm, 5 um, 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 211**) 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 216**)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6001] **화합물 216:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 4.427분.

[6002] 카이럴 HPLC: Rt = 31.56분 (칼럼: IA; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

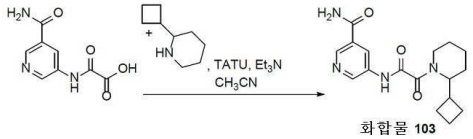
[6003] 1H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.83 (m, 10H), 3.04 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 9.10 (m, 1H), 10.05 (m, 1H)

[6004] **화합물 211:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 4.425분.

[6005] 카이럴 HPLC: Rt = 22.02분 (칼럼: IA; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[6006] 1H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.83 (m, 10H), 3.04 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 9.10 (m, 1H), 10.05 (m, 1H)

[6007] **실시예 140. 5-[[2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 103)의 합성**

[6008] 

화합물 103

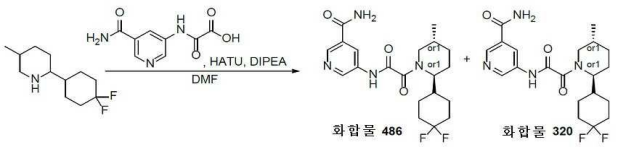
[6009] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 966.66 μmol, Et_3N 염), TATU(311.33 mg, 966.66 μmol) 및 트라이에틸아민(97.82 mg, 966.66 μmol, 134.73 μL)을 건조 CH_3CN(25 mL)에 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 15분 후, 2-사이클로부틸피페리딘(148.05 mg, 1.06 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC 정제(용리액: 2 - 7분, 15 - 30% CH_3CN; 유량: 30 mL/분; 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5μM)에 적용하여 5-[[2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 103**, 91.3 mg, 276.35 μmol, 28.59%

수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[6010] 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.92 (m, 13H), 3.00 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 6.27 (m, 2H), 8.73 (d, 1H), 8.98 (m, 2H), 9.72 (s, 1H).

[6011] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 2.637분.

[6012] **실시예 141. 5-[[2-[(*2S*,5*R*)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(*2R*,5*S*)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 486 및 화합물 320)의 합성**

[6013] 

[6014] DMF(5 mL) 중 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘(370 mg, 1.70 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(418.22 mg, 1.70 mmol, HCl 염) 및 트라이에틸 아민(1.72g, 17.03 mmol, 2.37 mL)의 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, HATU(712.17 mg, 1.87 mmol)를 30분에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제(용리액: 35 - 40%, 0 - 5분, 0.1% NH_3-메탄올; 유량: 30 mL/분; 칼럼: YMC Triart C18 100 x 20mm, 5 um)에 적용하여, 120 mg의 라세미 생성물(LCMS에 의해 100% 순도)를 제공하였으며, 이것을 카이럴 HPLC(용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 mL/분; 칼럼: AD-H-III (250 x 20 mm, 5 um)에 의해 추가로 정제하여, 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 486**, 62.1 mg, 152.04 μmol, 8.93% 수율) 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 320**, 62 mg, 151.80 μmol, 8.91% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6015] **화합물 486:**

[6016] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.91 - 0.99 (m, 3H), 1.10 - 1.23 (m, 2H), 1.25 - 1.34 (m, 1H), 1.53 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 2.11 (m, 4H), 2.90 - 3.27 (m, 1H), 3.53 - 4.18 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.84 - 8.89 (m, 1H), 11.01 - 11.10 (m, 1H).

[6017] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 3.077분.

[6018] 카이럴 HPLC: Rt = 10.737분 (용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량:0.6 mL/분; 칼럼: AD-H).

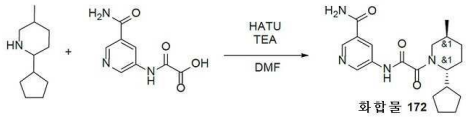
[6019] **화합물 320:**

[6020] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.93 - 0.99 (m, 3H), 1.08 - 1.23 (m, 2H), 1.24 - 1.34 (m, 1H), 1.56 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.89 (m, 5H), 1.91 - 2.13 (m, 4H), 2.89 - 3.28 (m, 1H), 3.52 - 4.17 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.42 - 8.49 (m, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 11.00 - 11.11 (m, 1H).

[6021] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 3.090분.

[6022] 카이럴 HPLC: Rt = 28.151분 (용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분; 칼럼: AD-H).

[6023] **실시예 142. 5-(2-(2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 172)의 합성**



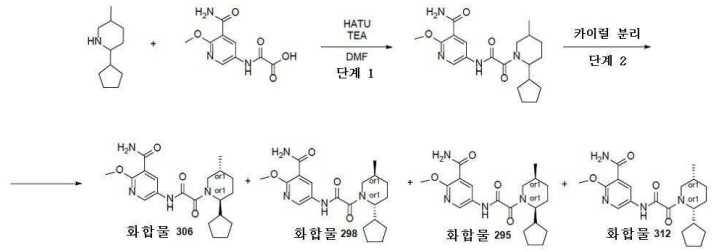
[6024]

[6025] 2-사이클로펜틸-5-메틸-피페리딘(200.00 mg, 1.20 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(371.03 mg, 1.20 mmol), 트라이에틸아민(1.21g, 11.96 mmol, 1.67 mL)를 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(681.86 mg, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(30-40% 물-MeCN, 10분, 유량 30ml/분)로 정제하여 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(45.1 mg, 125.83 μmol, 10.52% 수율)(E/Z = 1/9)를 얻었다.

[6026] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 (m, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.64 (m, 9H), 1.94 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

[6027] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.4; 관측치 359.2; Rt = 1.249분.

[6028] **실시예 143. 5-(2-(2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 306, 화합물 298, 화합물 295, 화합물 312)의 합성**



[6029]

[6030] *단계 1: 5-(2-(2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[6031] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.47 mmol, Et_3N), TATU(567.73 mg, 1.76 mmol) 및 TEA(148.65 mg, 1.47 mmol, 204.75 μL)를 건식 DMF(15 mL) 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-사이클로펜틸-5-메틸-피페리딘(245.75 mg, 1.47 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-100% 2-7분; 물-MeOH+NH_3; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 물; 칼럼 XBridge 19*100mm)에 적용하였다. 5-[[2-(2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(189 mg, 486.54 μmol, 33.12% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[6032] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.57 (m, 11H), 2.05 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.70 (m, 1H).

[6033] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.4; 관측치 389.2; Rt = 3.704분.

[6034] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 306**, **화합물 298**, **화합물 295** 및 **화합물 312**)*

[6035] 5-[[2-(2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(180 mg, 463.37 μmol)를 Chiralpak IC 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl 및 Chiralpak IA 250*30, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량 27 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 306** - 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(60.96 mg, 156.93 μmol, 33.87% 수율)(RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 43.14분)를 백색 고체로서, **화합물 298** - 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(75.83 mg, 195.21 μmol, 42.13% 수율)(RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 29.19분)를 백색 고체로서, **화합물 295** - 5-[[2-

[(*2S,5S*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(12.95 mg, 33.34 μmol, 7.19% 수율)(RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 27.47분)를 백색 고체로서 그리고 화합물 **312** - 5-[[2-[(*2R,5R*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(10.81 mg, 27.83 μmol, 6.01% 수율)(RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 39.37분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6036] **화합물 306: 체류 시간: 43.14분**

[6037] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 - 1.00 (m, 3H), 1.02 - 1.23 (m, 2H), 1.27 - 1.35 (m, 1H), 1.42 - 1.78 (m, 8H), 1.87 - 2.00 (m, 2H), 2.93 - 3.26 (m, 1H), 3.36 - 3.60 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.00 - 4.27 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.41 - 8.48 (m, 1H), 8.52 - 8.58 (m, 1H), 10.81 - 10.90 (m, 1H).

[6038] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 3.520분.

[6039] **화합물 298: 체류 시간: 29.19분**

[6040] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 - 0.98 (m, 3H), 1.00 - 1.08 (m, 1H), 1.12 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.36 (m, 1H), 1.45 - 1.77 (m, 8H), 1.87 - 1.98 (m, 2H), 2.96 - 3.19 (m, 1H), 3.42 - 3.59 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.00 - 4.25 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.41 - 8.48 (m, 1H), 8.53 - 8.57 (m, 1H), 10.82 - 10.89 (m, 1H).

[6041] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 3.513분.

[6042] **화합물 295: 체류 시간: 27.47분**

[6043] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 - 0.93 (m, 3H), 1.01 - 1.23 (m, 2H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.48 - 1.75 (m, 10H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.78 - 3.19 (m, 1H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 3H), 4.15 - 4.29 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 2H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 10.79 - 10.96 (m, 1H).

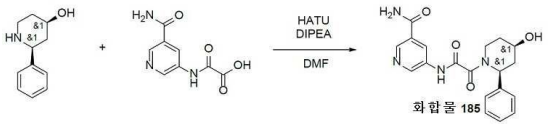
[6044] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 3.556분.

[6045] **화합물 312: 체류 시간: 39.37분**

[6046] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.81 - 0.92 (m, 3H), 1.00 - 1.26 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.49 - 1.61 (m, 7H), 1.64 - 1.79 (m, 3H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.79 - 2.86 (m, 0.5H), 3.50 - 3.53 (m, 0.5H), 3.95 - 3.98 (m, 3H), 4.12 - 4.25 (m, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 2H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.57 (m, 1H), 10.81 - 10.93 (m, 1H).

[6047] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 3.556분.

[6048] **실시예 144. 5-(2-(4-하이드록시-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 185)의 합성**

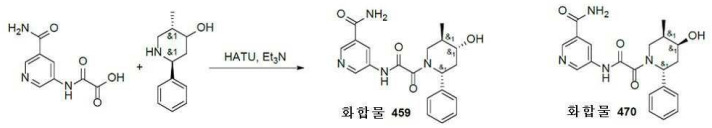
[6049] 

[6050] DIPEA(145.76 mg, 1.13 mmol, 196.44 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.1g, 322.22 μmol, Et_3N) 및 (*2S,4R*)-2-페닐피페리딘-4-올(57.11 mg, 267.24 μmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(134.77 mg, 354.44 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 5-[[2-[(*2R,4S*)-4-하이드록시-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(61.2 mg, 166.13 μmol, 51.56% 수율)를 제공하였다.

[6051] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.54 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.57 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.14 (m, 1H).

[6052] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 1.828분.

[6053] **실시예 145. rac-5-[[2-[(2R,4R,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 459), rac-5-[[2-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 470)의 합성**

[6054] 

[6055] (2R,5R)-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-올(0.1g, 522.82 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(162.26 mg, 522.82 μmol, NEt3), TEA(529.05 mg, 5.23 mmol, 728.71 μL) 및 HATU(298.19 mg, 784.24 μmol)를 DMF(5 mL)에 용해시키고, 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 이어서 유기층을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 40℃에서 증발시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(0-80% MeCN/물, 2-10분, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 5mM)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2R,4R,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.034g, 88.91 μmol, 17.01% 수율) **화합물 459** 및 5-[[2-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.017g, 44.45 μmol, 8.50% 수율) **화합물 470**을 제공하였다.

[6056] **화합물 470:**

[6057] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 0.88 - 0.95 (m, 3H), 1.78 - 1.99 (m, 2H), 2.32 - 2.38 (m, 1H), 2.67 - 3.21 (m, 1H), 3.56 - 4.22 (m, 2H), 4.75 - 4.82 (m, 1H), 5.25 - 5.81 (m, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 3H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.95 (m, 1H), 11.19 - 11.33 (m, 1H).

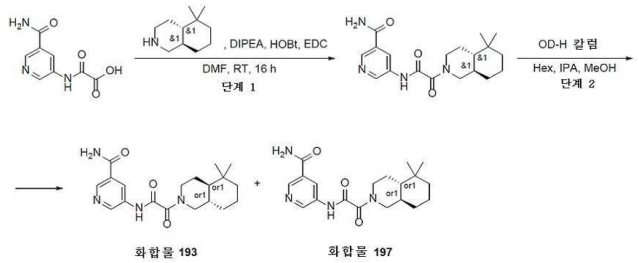
[6058] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 2.221분

[6059] **화합물 459:**

[6060] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 0.99 (d, 3H), 1.67 - 1.73 (m, 1H), 2.10 - 2.19 (m, 2H), 3.48 - 3.52 (m, 1H), 3.71 - 3.91 (m, 1H), 4.61 - 4.69 (m, 1H), 5.13 - 5.38 (m, 1H), 7.09 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 4H), 7.51 - 7.64 (m, 1H), 8.07 - 8.19 (m, 1H), 8.26 - 8.52 (m, 1H), 8.68 - 8.77 (m, 1H), 8.77 - 8.94 (m, 1H), 10.87 - 11.24 (m, 1H).

[6061] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 2.221분

[6062] **실시예 146. 5-[[2-[(4aR,8aS)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 193) 및 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 197)의 합성**

[6063] 

[6064] *단계 1: 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6065] DMF(5 mL) 중 (4aS,8aR)-5,5-다이메틸-2,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린(239.95 mg, 1.43 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(300 mg, 1.43 mmol, 트라이에틸아민), DIPEA(556.11 mg, 4.30 mmol, 749.48 μL)의 용액에, EDC(329.95 mg, 1.72 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 16시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 HPLC(35-70% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(87 mg, 242.72 μmol, 16.92% 수율)를 제공하였다.

[6066] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 3.392분.

[6067] *단계 2: 5-[[2-[(4aR,8aS)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 193**) 및 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 197**)의 합성*

[6068] 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(87 mg, 242.72 μmol)를 카이럴 크로마토그래피(OD-H(250*30, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 30 ml/분)에 의해 분리시켜, 5-[[2-[(4aR,8aS)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(37 mg, 103.23 μmol, 42.53% 수율)(RT = 12.56분) 및 5-[[2-[(4aS,8aR)-5,5-다이메틸-1,3,4,4a,6,7,8,8a-옥타하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(36 mg, 100.44 μmol, 41.38% 수율)(RT = 19.56분)를 얻었다.

[6069] **화합물 193:**

[6070] RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 12.56분.

[6071] ^1H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.82 (m, 6H), 0.91 (d, 1H), 1.04 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 1.36 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

[6072] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 3.175분.

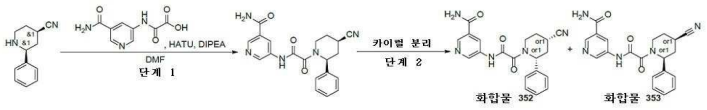
[6073] **화합물 197:**

[6074] RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 19.56분.

[6075] ^1H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.80 (m, 6H), 1.03 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

[6076] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 3.175분.

[6077] **실시예 147. 5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 353 및 화합물 352)의 합성**

[6078] 

[6079] *단계 1: 5-[[2-[(2S,4R)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6080] DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 814.27 μmol, HCl 염) 및 (2*S*,4*R*)-2-페닐피페리딘-4-카보나이트릴(151.66 mg, 680.96 μmol, HCl 염)의 교반된 용액에 DIPEA(578.81 mg, 4.48 mmol, 780.07 μL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(340.57 mg, 895.69 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감

압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 순수한 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.15g, 397.46 μmol, 48.81% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[6081] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 377.2; 관측치 378.4; Rt = 2.314분.

[6082] *단계 2: 5-[[2-[(2R,4S)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2S,4R)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 353** 및 **화합물 352**)의 카이럴 분리*

[6083] 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.15g)를 카이럴 HPLC(칼럼: IB (250*20, 5 um); 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 13 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 353**, 48.8 mg) 및 5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 352**, 57.1 mg)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[6084] **화합물 353:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.84 - 1.90 (m, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 3.05 - 3.23 (m, 1H), 3.34 - 3.50 (m, 1H), 3.88 - 4.44 (m, 1H), 5.30 - 5.62 (m, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 4H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.34 - 8.56 (m, 1H), 8.71 - 8.95 (m, 2H), 11.06 - 11.32 (m, 1H).

[6085] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 377.2; 관측치 378.2; Rt = 3.903분.

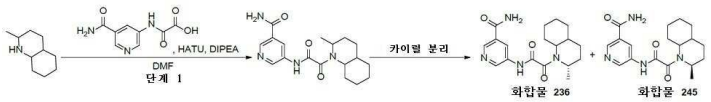
[6086] 카이럴 HPLC: Rt = 14.44분 (칼럼: IB; 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.15 mL/분).

[6087] **화합물 352:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.83 - 2.04 (m, 2H), 2.20 - 2.25 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 1H), 3.04 - 3.24 (m, 1H), 3.32 - 3.52 (m, 1H), 3.87 - 4.46 (m, 1H), 5.31 - 5.58 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 4H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 1H), 8.36 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.93 (m, 2H), 11.07 - 11.31 (m, 1H).

[6088] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 377.2; 관측치 378.2; Rt = 3.897분.

[6089] 카이럴 HPLC: Rt = 8.97분 (칼럼: IB; 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.15 mL/분).

[6090] **실시예 148. 5-[[2-[(2*S*,4aR,8a*R*)-2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,4aS,8a*S*)-2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 245 및 화합물 236)의 합성**

[6091] 

[6092] *단계 1: 5-[[2-(2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6093] DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.61 mmol, Et_3N 염) 및 2-메틸-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로퀴놀린(305.67 mg, 1.61 mmol, HCl 염)의 교반된 용액에 DIPEA(728.78 mg, 5.64 mmol, 982.18 μL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(673.85 mg, 1.77 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-[[2-(2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.18g, 522.64 μmol, 32.44% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[6094] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.180분.

[6095] *5-[[2-[(2S,4aR,8aR)-2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-*

*3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,4aS,8aS)-2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2H-퀴놀린-1-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 245** 및 **화합물 236**)의 카이럴 분리*

[6096] 5-[[2-(2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.18g)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA(250 * 20 mm, 5 um); 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량: 12 mL/분)에 적용하여 5-[[2-[(2*S*,4a*R*,8a*R*)-2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 245**, 10 mg) 및 5-[[2-[(2*R*,4a*S*,8a*S*)-2-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 236**, 9.6 mg)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6097] **화합물 236:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.96 - 1.18 (m, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 5H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.66 (m, 4H), 1.68 - 1.77 (m, 2H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 3.61 - 4.00 (m, 1H), 4.28 - 4.58 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 8.72 - 8.78 (m, 1H), 8.80 - 8.86 (m, 1H), 11.00 - 11.11 (m, 1H).

[6098] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 3.080분.

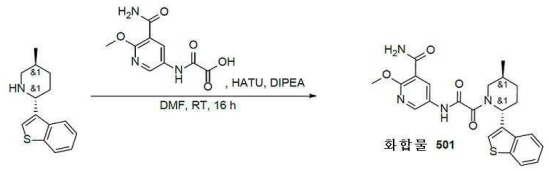
[6099] 카이럴 HPLC: Rt = 21.02분 (칼럼: IA; 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[6100] **화합물 245:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.95 - 1.18 (m, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 5H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.44 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 4H), 1.68 - 1.77 (m, 2H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 3.59 - 4.03 (m, 1H), 4.24 - 4.58 (m, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.11 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.49 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.87 (m, 1H), 10.99 - 11.12 (m, 1H).

[6101] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 2.560분.

[6102] 카이럴 HPLC: Rt = 17.37분 (칼럼: IA; 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[6103] **실시예 149. 5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 501)의 합성**

[6104] 

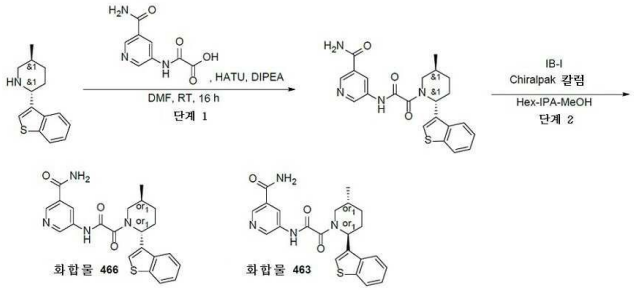
[6105] DMF(6 mL) 중 2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.30 mmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(441.36 mg, 1.30 mmol, Et_3N) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(837.95 mg, 6.48 mmol, 1.13 mL)의 교반된 용액에 HATU(591.65 mg, 1.56 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물의 LCMS 분석은 곡선 면적 RT = 1.353분하에 31.88%의 목적 생성물 질량을 나타내었다. 조질의 반응 혼합물을 분취-HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19 mm 5 um, 이동상: 30-30-70% 0-1-5분 물-아세토나이트릴, 유량: 30 mL/분, 로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴)에 의해 정제하여 생성물 **화합물 501** - 5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(200 mg, 441.96 μmol, 34.08% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[6106] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.08 (m, 3H), 1.33 - 1.57 (m, 1H), 1.91 - 1.99 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.30 (m, 1H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 1H), 3.91 - 4.05 (m, 3H), 5.51 - 6.00 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 8.34 - 8.46 (m, 1H), 8.45 - 8.58 (m, 1H), 10.86 - 11.12 (m, 1H).

[6107] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.1; 관측치 453.4; Rt = 3.392분.

[6108] **실시예 150. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 466) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-**

3-카복스아마이드(화합물 463)의 합성

[6109] 

[6110] *단계 1: 5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6111] DMF(6 mL) 중 2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.30 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(318.50 mg, 1.30 mmol, HCl) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(837.95 mg, 6.48 mmol, 1.13 mL)의 교반된 용액에, HATU(591.65 mg, 1.56 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물의 LCMS는 곡선 면적 RT = 1.25분하에 55.77%의 생성물 질량을 나타내었다. 조질의 반응 혼합물을 분취-HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19mm 5um, 이동상: 30-30-65% 0-1-5분 물-아세토나이트릴, 유량: 30 mL/분, 로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(400 mg, 946.75 μmol, 73.01% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[6112] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.91 (m, 1H), 11.28 (m, 1H).

[6113] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.1; 관측치 423.2; Rt = 3.45분.

[6114] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 466**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 463**)의 합성*

[6115] 라세미 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(130 mg, 307.69 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: IB-I(250*20, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 순수한 생성물(**화합물 466**) 5-[[2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(68.5 mg, 162.13 μmol, 52.69% 수율)(RT = 28.469분)를 백색 고체로서 그리고 불순물 분획(RT = 18.587분)을 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC(칼럼: IA-II (250*20, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 10 mL/분)에 의해 추가로 정제하여 순수한 생성물(**화합물 463**) 5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-3-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(49.8 mg, 117.87 μmol, 38.31% 수율)(RT = 26.354분)를 백색 고체로서 얻었다.

[6116] **화합물 466:** RT (IA, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 19.058분.

[6117] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.36 - 1.47 (m, 1H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.05 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 3.33 - 3.45 (m, 1H), 3.50 - 4.06 (m, 1H), 5.50 - 5.97 (m, 1H), 7.24 - 7.41 (m, 2H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.70 - 7.87 (m, 2H), 7.90 - 8.02 (m, 1H), 8.06 - 8.19 (m, 1H), 8.34 - 8.50 (m, 1H), 8.69 - 8.91 (m, 2H), 11.01 - 11.39 (m, 1H).

[6118] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.1; 관측치 423.0; Rt = 3.309분.

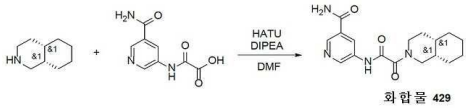
[6119] **화합물 463:** RT (IA, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 23.854분.

[6120] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.05 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.31 (m, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 3.52 - 4.04 (m, 1H), 5.52 - 5.94 (m, 1H), 7.28 -

7.41 (m, 2H), 7.53 - 7.62 (m, 1H), 7.69 - 7.88 (m, 2H), 7.90 - 8.01 (m, 1H), 8.07 - 8.19 (m, 1H), 8.34 - 8.52 (m, 1H), 8.68 - 8.91 (m, 2H), 11.01 - 11.34 (m, 1H).

[6121] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.1; 관측치 423.0; Rt =3.310분.

[6122] **실시예 151. 5-(2-(옥타하이드로아이소퀴놀린-2(*1H*)-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 429)의 합성**



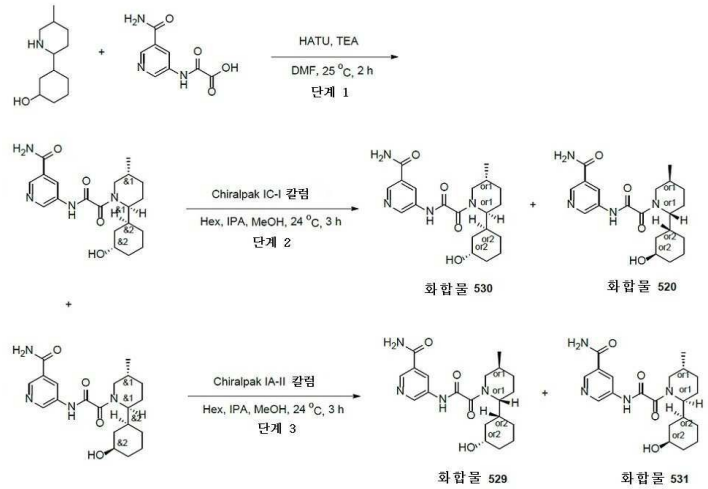
[6123]

[6124] DIPEA(123.14 mg, 952.77 μmol, 165.96 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 (*4aS,8aS*)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로아이소퀴놀린(37.2 mg, 211.73 μmol, HCl) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(57.20 mg, 232.90 μmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(96.61 mg, 254.07 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH+NH_3)에 적용하여, 5-[[2-[(*4aS,8aS*)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-*1H*-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(51.4 mg, 155.58 μmol, 73.48% 수율)를 제공하였다.

[6125] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.17 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.42 (m, 3H), 1.43 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.81 (m, 2H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.92 - 3.25 (m, 2H), 3.52 - 3.73 (m, 1H), 3.77 - 4.11 (m, 1H), 7.47 - 7.76 (s, 1H), 8.08 - 8.24 (s, 1H), 8.38 - 8.58 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.94 (m, 1H), 10.57 - 11.17 (br s, 1H).

[6126] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 330.4; 관측치 331.2; Rt = 2.719분.

[6127] **실시예 152. 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 530), 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 520), 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 529) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 531)의 합성**



[6128]

[6129] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6130] DMF(6 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올 (400.00 mg, 2.03 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(497.92 mg, 2.03 mmol, HCl) 및 트라이에틸 아민(2.05g, 20.27 mmol, 2.83 mL)의 혼합물을 25℃에서 0.25시간 동안 교반하고, 이어서 HATU(847.88 mg, 2.23 mmol)를 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 역상 HPLC(칼럼: YMC-Triart C18 100*20 mm 5 um, 이동상: 20-55% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(161 mg, 414.46 μmol, 20.44% 수율) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(257 mg, 661.59 μmol, 32.64% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였다.

[6131] **제^1 분획:**

[6132] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.9 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.98 (m, 5H), 2.87 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 4.56 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.05 (s, 1H).

[6133] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.317분.

[6134] **제^2 분획:**

[6135] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.9 (m, 2H), 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.82 (m, 10H), 3.61 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.05 (s, 1H).

[6136] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.636분.

[6137] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 530**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 520**)의 합성*

[6138] 라세미 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(161 mg, 414.46 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-I (250 * 20 mm, 5 mkm);이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 23℃; 파장: 205 nm.)에 적용하여, **화합물 530** 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(62.7 mg, 161.41 μmol, 38.94% 수율)(R.T. = 25.85분) 및 화합물 **520** 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(62.7 mg, 161.41 μmol, 38.94% 수율)(R.T. = 49.50분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6139] **화합물 530:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 11.276분.

[6140] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.58 - 0.81 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 3H), 1.13 - 1.31 (m, 2H), 1.41 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 2.04 (m, 6H), 2.83 - 3.26 (m, 1H), 3.32 - 3.53 (m, 2H), 3.92 - 4.19 (m, 1H), 4.43 - 4.56 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.82 - 8.90 (m, 1H), 10.95 - 11.15 (m, 1H).

[6141] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 3.610분.

[6142] **화합물 520:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 21.019분.

[6143] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.59 - 0.79 (m, 2H), 0.93 - 1.02 (m, 3H), 1.13 - 1.30 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 2.01 (m, 6H), 2.85 - 3.26 (m, 1H), 3.32 - 3.53 (m, 2H), 3.95 - 4.17 (m, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 1H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 8.70 - 8.78 (m, 1H), 8.83 - 8.91 (m, 1H), 10.92 - 11.13 (m, 1H).

[6144] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 3.615분.

[6145] *단계 3: 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 529**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 531**)의 합성*

[6146] 라세미 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(257 mg, 661.59 μmol)를 우선 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-II (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 mL/분)를 이용해서 다른 불순물로부터 정제하고, 이어서 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-I (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 mL/분)를 사용하여 거울상이성질체러 분리시켜 **화합물 529** 5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(78 mg, 200.79 μmol, 30.35% 수율)(R.T. = 35.628분) 및 화합물 **531** 5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(76 mg, 195.64 μmol, 29.57% 수율)(R.T. = 53.630분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6147] **화합물 529:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 14.944분.

[6148] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.58 - 0.78 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 3H), 1.17 - 1.30 (m, 2H), 1.54 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 2.00 (m, 5H), 2.84 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.57 (m, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.41 - 8.55 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.84 - 8.92 (m, 1H), 10.92 - 11.20 (m, 1H).

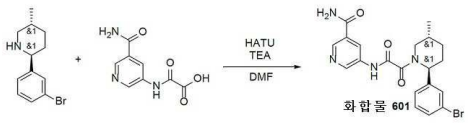
[6149] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 4.009분.

[6150] **화합물 531:** RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 23.569분.

[6151] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.57 - 0.78 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 3H), 1.17 - 1.30 (m, 2H), 1.52 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 2.01 (m, 5H), 2.84 - 3.24 (m, 1H), 3.33 - 3.57 (m, 2H), 3.98 - 4.15 (m, 1H), 4.42 - 4.52 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.73 - 8.78 (m, 1H), 8.86 - 8.91 (m, 1H), 10.92 - 11.19 (m, 1H).

[6152] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 4.013분.

[6153] **실시예 153. 5-(2-(2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 601)의 합성**

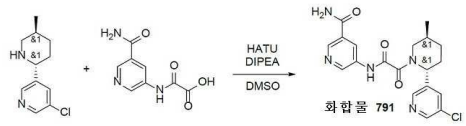
[6154] 

[6155] DMF(3 mL) 중 (*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(374.58 mg, 1.29 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(400 mg, 1.29 mmol, Et_3N) 및 TEA(1.30g, 12.89 mmol, 1.80 mL)의 용액에 HATU(539.08 mg, 1.42 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(50-50-90% 0-1-5분 0.2% FA-MeOH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN) 목표 질량 445 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(153 mg, 343.58 μmol, 26.66% 수율)를 2개 분획으로서 제공하였다: 제1: 55 mg(100% LCMS); 제2: 98 mg(97% LCMS).

[6156] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.75 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 4.06 (m, 1H), 5.10 - 5.60 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.44 - 8.52 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.95 (m, 1H), 11.11 - 11.42 (m, 1H).

[6157] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.4; 관측치 446.2; Rt = 3.051분.

[6158] **실시예 154. 5-(2-(2-(5-클로로피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 791)의 합성**

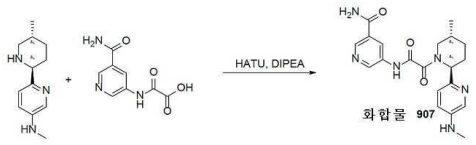
[6159] 

[6160] 3-클로로-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(0.17g, 806.82 μmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(168.75 mg, 687.06 μmol, HCl)을 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(368.13 mg, 968.19 μmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후(반응 혼합물의 LCMS에 의해 결론 지어짐), 이 혼합물을 HPLC(14% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MecN); 목표 질량 575; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))에 의해 정제하여 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-클로로-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.3g, 746.55 μmol, 92.53% 수율)를 상이한 비의 시스/트랜스 이성질체를 가진 2개 분획으로 제공하였다: 1 분획 3:97 (200 mg); 2 분획 20:80 (100 mg)(HNMR 및 LCMS에 의해 결론지어짐).

[6161] **화합물 791:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.10 (m, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 2.80 - 3.29 (m, 1H), 3.36 - 4.08 (m, 1H), 5.24 - 5.62 (m, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.40 - 8.50 (m, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 2H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 1H), 11.15 - 11.34 (m, 1H).

[6162] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 2.211분.

[6163] **실시예 155. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[5-(메틸아미노)-2-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 907)의 합성**

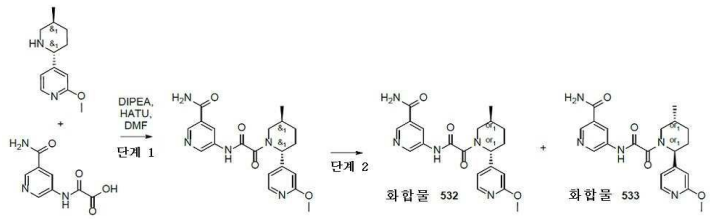
[6164] 

[6165] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(10.77 mg, 43.84 μmol, HCl) 및 N-메틸-6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민(0.009g, 43.84 μmol)을 DMF(2 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(18.34 mg, 48.22 μmol)에 이어서 TEA(13.31 mg, 131.52 μmol, 18.33 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.06g을 분취 25-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[5-(메틸아미노)-2-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0035g, 8.83 μmol, 20.14% 수율)를 제공하였다.

[6166] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.84 (m, 1H)

[6167] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 1.457분.

[6168] **실시예 156. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 533) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 532)의 합성**

[6169] 

[6170] *단계 1: 5-[[2-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6171] DIPEA(701.72 mg, 5.43 mmol, 945.71 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-메톡시-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.28g, 1.36 mmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(333.39 mg, 1.36 mmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(448.65 mg, 1.18 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여, 순수한 5-[[2-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.33g, 830.34 μmol, 61.17% 수율)를 제공하였다.

[6172] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 2.593분.

[6173] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 533**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 532**)의 합성*

[6174] 5-[[2-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(330.0 mg, 830.34 μmol)를 Chiralpak IC 250*20 mm 5 mkm 칼럼, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 유량 12 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 532** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(162.88 mg, 49.36% 수율) 및 화합물 **533** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(141.67 mg, 42.93% 수율)를 제공하였다.

[6175] **화합물 532**(IC, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분)에 대한 Rel.시간 = 18.87분

[6176] **화합물 533**(IC, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분)에 대한 Rel.시간 = 35.96분

[6177] **화합물 533:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.01 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.74 - 3.25 (m, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 0.7H), 3.80 - 3.88 (m, 3H), 4.00 - 4.09 (m, 0.3H), 5.06 - 5.69 (m, 1H), 6.70 - 6.78 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 7.50 - 7.67 (m, 1H), 8.05 - 8.21 (m, 2H), 8.40 - 8.54 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.96 (m, 1H), 11.18 - 11.35 (m, 1H).

[6178] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 0.895분.

[6179] RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 12 ml/분) = 35.9532분

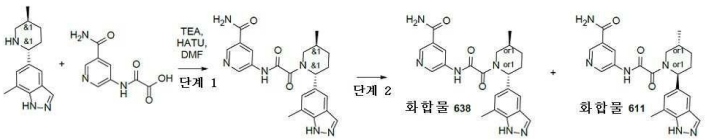
[6180] **화합물 532:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.01 (m, 3H), 1.29 - 1.36 (m, 1H), 1.54 - 1.60 (m, 1H), 1.75 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.75 - 3.23 (m, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 0.7H), 3.82 - 3.85 (m, 3H), 4.02 - 4.06 (m, 0.3H), 5.12 - 5.50 (m, 1H), 6.71 - 6.73 (m, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 2H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 8.71 - 8.78 (m, 1H), 8.83 - 8.90 (m, 1H), 11.20 - 11.30 (m, 1H).

[6181] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 4.140분.

[6182] RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 12 ml/분) = 18.8732분.

[6183] **실시예 157. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 638) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세**

틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 611)의 합성

[6184] 

[6185] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6186] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(638.46 mg, 3.05 mmol) 및 7-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.7g, 3.05 mmol)을 DMF(25 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(1.16g, 3.05 mmol)에 이어서 TEA(926.65 mg, 9.16 mmol, 1.28 mL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100ml)에 붓고, EtOAc(2x30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.82g을 분취 30-80% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.042g, 99.89 μmol, 3.27% 수율)를 제공하였다.

[6187] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.124분.

[6188] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 638**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 611**)의 합성*

[6189] 5-[[2-[5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.03g, 71.35 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IC-II (250*20, 5 um), 용리액: 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 611** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.007g, 16.65 μmol, 23.33% 수율) 및 화합물 **638** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.007g, 16.65 μmol, 23.33% 수율)를 제공하였다.

[6190] **화합물 638:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.33 - 1.42 (m, 1H), 1.75 - 1.91 (m, 2H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.25 (m, 1H), 2.41 - 2.45 (m, 3H), 2.79 - 3.24 (m, 1H), 3.46 - 4.05 (m, 1H), 5.19 - 5.70 (m, 1H), 7.05 - 7.16 (m, 1H), 7.48 - 7.68 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.99 (m, 1H), 11.16 - 11.38 (m, 1H), 13.06 - 13.17 (m, 1H).

[6191] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.5; 관측치 421.4; Rt = 3.923분.

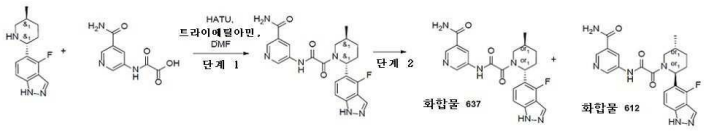
[6192] RT (헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분) = 52.9202분.

[6193] **화합물 611:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.10 (m, 3H), 1.30 - 1.44 (m, 1H), 1.72 - 1.92 (m, 2H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 3H), 2.81 - 3.28 (m, 1H), 3.46 - 4.08 (m, 1H), 5.10 - 5.73 (m, 1H), 7.04 - 7.17 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.69 (m, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.57 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.10 - 11.46 (m, 1H), 13.01 - 13.27 (m, 1H).

[6194] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.5; 관측치 421.4; Rt = 3.926분.

[6195] RT (헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분) = 34.8442분.

[6196] **실시예 158. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 637) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 612)의 합성**

[6197] 

[6198] *단계 1: 5-[[2-[2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6199] 4-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.3g, 1.29 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(315.86 mg, 1.29 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.30g, 12.86 mmol, 1.79 mL)을 DMF(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 이러한 혼합물에 HATU(733.46 mg, 1.93 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(2-10분 50-60%MeOH/H_2O, 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH, 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0866g, 204.04 μmol, 15.87% 수율)를 얻었다.

[6200] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.066분.

[6201] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 637**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 612**)의 합성*

[6202] 5-[[2-[2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0886g, 208.75 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IC (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm), 하기를 얻었다:

[6203] 체류시간 = 54.05분: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.04274g, 100.70 μmol, 48.24% 수율).

[6204] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.03 (m, 3H), 1.16 - 1.36 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.20 (m, 3H), 3.53 - 3.98 (m, 2H), 5.45 - 5.58 (m, 1H), 7.23 - 7.39 (m, 2H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 7.98 - 8.20 (m, 2H), 8.27 - 8.54 (m, 1H), 8.58 - 8.91 (m, 2H), 10.70 - 11.39 (m, 1H), 13.11 - 13.52 (m, 1H).

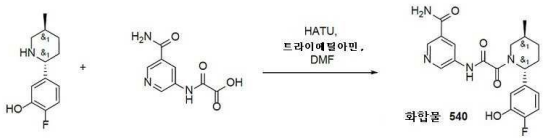
[6205] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.4; 관측치 425.2; Rt = 4.117분.

[6206] 체류시간 = 26.80분: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(43.61 mg, 102.75 μmol, 49.22% 수율)

[6207] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.01 (m, 3H), 1.18 - 1.41 (m, 1H), 1.82 - 2.02 (m, 3H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 3.56 - 3.91 (m, 2H), 5.45 - 5.56 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 7.48 - 7.64 (m, 1H), 8.00 - 8.17 (m, 2H), 8.26 - 8.48 (m, 1H), 8.61 - 8.92 (m, 2H), 10.75 - 11.33 (m, 1H), 13.12 - 13.46 (m, 1H).

[6208] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.4; 관측치 425.2; Rt = 4.115분.

[6209] **실시예 159. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 540)의 합성**

[6210] 

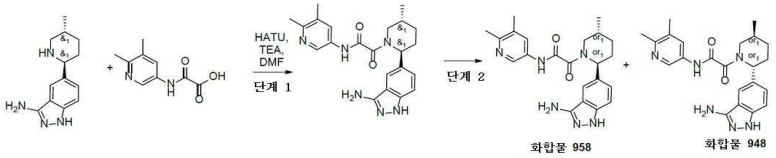
[6211] DMF(20 mL) 중 2-플루오로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(500 mg, 1.72 mmol, HBr), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(423.23 mg, 1.72 mmol, HCl) 및 트라이에틸 아민(1.74g, 17.23 mmol, 2.40 mL)의 교반된 용액에 HATU(1.31g, 3.45 mmol)를 25℃에서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 대략 5 ml까지 진공중 농축시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um, 이동상 30-30-60% 0-1-6분 0.2%폼산- 메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 540** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플

루오로-3-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(128 mg, 319.68 μmol, 18.55% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6212] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.07 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.81 - 2.14 (m, 3H), 2.74 - 3.24 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.06 - 5.52 (m, 1H), 6.67 - 6.78 (m, 1H), 6.84 - 6.97 (m, 1H), 7.04 - 7.16 (m, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.50 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.92 (m, 1H), 9.75 - 9.92 (m, 1H), 11.13 - 11.31 (m, 1H).

[6213] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.4; 관측치 401.2; Rt = 2.299분.

[6214] **실시예 160. 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 958) 및 2-[(2S,5R)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 948)의 합성**

[6215] 

[6216] *단계 1: 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[6217] 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(177.07 mg, 599.47 μmol, C6H15N) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸-3-아민(0.21g, 911.82 μmol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(381.37 mg, 1.00 mmol)에 이어서 TEA(276.80 mg, 2.74 mmol, 381.27 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.31g을 분취 40-70% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30 ml/분에 의해 정제하여 생성물 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(22.60 mg, 55.60 μmol, 6.10% 수율)를 제공하였다.

[6218] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.0; Rt = 1.599분.

[6219] *단계 2: 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 958**) 및 2-[(2S,5R)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 948**)의 합성*

[6220] 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.0456g, 112.18 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IA-II (250*20, 5mkm), 용리액: 헥산- IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 958** 2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.01055g, 25.95 μmol, 23.14% 수율) 및 화합물 **948** 2-[(2S,5R)-2-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.01676g, 41.23 μmol, 36.75% 수율)를 제공하였다.

[6221] **화합물 958:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.79 - 1.93 (m, 2H), 2.01 - 2.28 (m, 5H), 2.31 - 2.37 (m, 3H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.41 - 4.02 (m, 1H), 5.13 - 5.69 (m, 3H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.73 - 7.85 (m, 1H), 8.37 - 8.55 (m, 1H), 10.82 - 10.92 (m, 1H), 11.28 - 11.36 (m, 1H).

[6222] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 0.762분.

[6223] RT (헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) = 31.4212분.

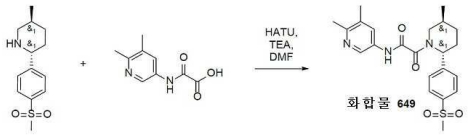
[6224] **화합물 948:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.30 - 1.38 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.27 (m, 5H), 2.30 - 2.36 (m, 3H), 2.78 - 3.19 (m, 1H), 3.41 - 4.02 (m,

1H), 5.14 - 5.30 (m, 2H), 7.10 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.73 - 7.85 (m, 1H), 8.38 - 8.52 (m, 1H), 10.82 - 10.91 (m, 1H), 11.29 - 11.35 (m, 1H).

[6225] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 0.692분.

[6226] RT (헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) = 36.6272분.

[6227] **실시예 161. N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 649)의 합성**

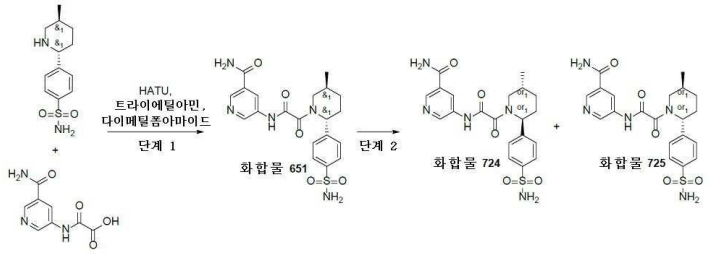
[6228] 

[6229] DMF(5 mL) 중 (2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)피페리딘(250 mg, 986.74 μmol), 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(291.46 mg, 986.74 μmol, N(C2H5)3) 및 트라이에틸 아민(998.48 mg, 9.87 mmol, 1.38 mL)의 교반된 용액에 HATU(412.71 mg, 1.09 mmol)를 25℃에서 0.5시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um, 이동상: 15-40% 0-5분 물-메탄올+FA, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올))에 의해 정제하여 **화합물 649** N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(87 mg, 202.55 μmol, 20.53% 수율)를 제공하였다.

[6230] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (dd, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 10.97 (m, 1H).

[6231] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.962분.

[6232] **실시예 162. rac 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 651), 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 725) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 724)의 합성**

[6233] 

[6234] *단계 1: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 651**)의 합성*

[6235] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드(350 mg, 1.20 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(295.61 mg, 1.20 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(608.93 mg, 6.02 mmol, 838.75 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(503.38 mg, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 10-10-40% 0-2-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분 - 1차 시행, 및 30-30-65% 0-1-5분 0.2%FA-메탄올, 유량: 30 ml/분; 2차 시행)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(57 mg, 127.95 μmol, 10.63% 수율)를 제공하였다.

[6236] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (dd, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.19 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.14 (m, 1H),

8.47 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.23 (m, 1H)

[6237] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 1.855분.

[6238] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 725**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 724**)의 합성*

[6239] 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(47.0 mg, 105.50 μmol)를 IB(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량 12 ml/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 724** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(22.43 mg, 50.35 μmol, 47.72% 수율)(RT = 58.148분)를 베이지색 고체로서 그리고 화합물 **725** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(20.4 mg, 45.79 μmol, 43.40% 수율)(RT = 39.671분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[6240] **화합물 724**: (IB, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6ml/분) = 72.148분

[6241] **화합물 725**: (IB, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6ml/분) = 51.595분

[6242] **화합물 725:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.24 (m, 1H)

[6243] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 0.785분.

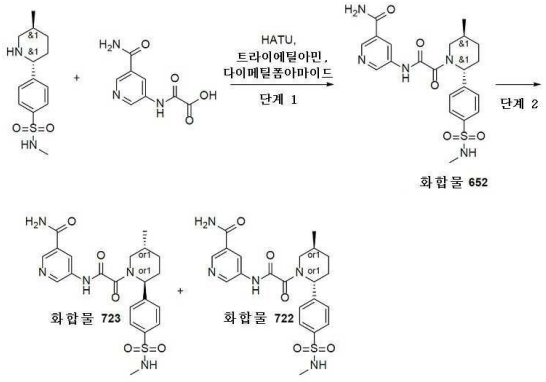
[6244] RT (헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6ml/분) = 51.622분.

[6245] **화합물 724:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.22 (m, 1H)

[6246] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 0.785분.

[6247] RT (헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6ml/분) = 72.1842분.

[6248] **실시예 163. rac 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 652), 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 722) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 723)의 합성**

[6249] 

[6250] *단계 1: rac 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 652**)의 합성*

[6251] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중 N-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드(370 mg, 1.38 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(338.63 mg, 1.38 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(697.54 mg, 6.89 mmol, 960.80 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(576.63 mg, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을

20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 10-10-60% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(130 mg, 282.91 μmol, 20.52% 수율)를 제공하였다.

[6252] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.37 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.22 (s, 1H)

[6253] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 2.096분.

[6254] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 722**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 723**)의 합성*

[6255] 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(120.00 mg, 261.14 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA II(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 40-30-30 유량: 12 mL/분; m=0.12g, 2회 주입, 60mg/ing., V=2,5L, 시간=3h.)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간=19.304분인 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(33 mg, 71.81 μmol, 55.00% 수율)(**화합물 723**) 및 체류 시간=42.724분인 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(30 mg, 65.29 μmol, 50.00% 수율)(**화합물 722**)를 제공하였다.

[6256] **화합물 722:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.25 (m, 1H)

[6257] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 2.059분.

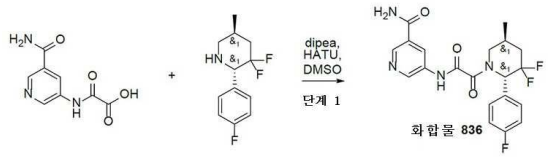
[6258] RT (IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분) = 18.2272분.

[6259] **화합물 723:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.23 (m, 1H)

[6260] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 2.059분.

[6261] RT (IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분) = 11.0232분.

[6262] **실시예 164. 5-[[2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 836)의 합성**



[6263]

[6264] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(203.76 mg, 974.21 μmol), (2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(223.33 mg, 974.21 μmol) 및 dipea(377.73 mg, 2.92 mmol, 509.07 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(444.51 mg, 1.17 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 5-[[2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(35 mg, 83.26 μmol, 8.55% 수율)를 제공하였다.

[6265] HPLC 조건: (23% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량

420; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))

[6266] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 - 1.09 (m, 3H), 1.90 - 2.01 (m, 1H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 3.38 - 3.54 (m, 1H), 3.58 - 4.05 (m, 1H), 5.58 - 5.78 (m, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 2H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 1H), 11.11 - 11.34 (m, 1H).

[6267] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.607분.

[6268] **실시예 165. 5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 898) 및 5-[[2-[(2R,3S,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 879)의 합성**

[6269] 

[6270] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(203.76 mg, 974.21 μmol), (2S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(205.80 mg, 974.21 μmol) 및 dipea(377.73 mg, 2.92 mmol, 509.07 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(444.51 mg, 1.17 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(130 mg, 323.07 μmol, 33.16% 수율) 및 제2 이성질체를 제공하였으며, 이것을 재정제(16-18% 0.5-7분 물-아세토나이트릴+NH_3; 유량 30ml/분 (로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 200; 칼럼 XBridge 100x19mm 5um)하여 5-[[2-[(2R,3S,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(15 mg, 37.28 μmol, 3.83% 수율)를 제공하였다.

[6271] HPLC 조건: 19-23% 0.5-6분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 402; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))

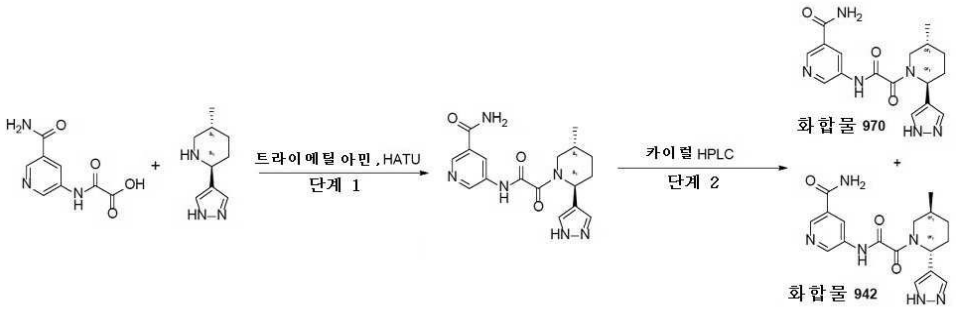
[6272] **화합물 879:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.28 (m, 1H)

[6273] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 2.565분.

[6274] **화합물 898:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 5.34 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.79 (m, 2H), 11.09 (m, 1H).

[6275] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.0; Rt = 2.

[6276] **실시예 166. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 970) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 942)의 합성**



[6277]

[6278] *단계 1. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드*

[6279] HATU(702.48 mg, 1.85 mmol)를 DMF(6 mL) 중 (2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘(400 mg, 1.68 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(474.41 mg, 1.93 mmol, HCl) 및 트라이에틸 아민(1.36g, 13.44 mmol, 1.87 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 1.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 10-50% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올)에 적용하여, 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(173 mg, 485.44 μmol, 28.90% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[6280] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.525분.

[6281] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 970**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 942**)의 합성*

[6282] 라세미 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(173 mg, 485.44 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak AD-H-III(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상:헥산-IPA-MeOH 60-20-20; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, **화합물 970** 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(73 mg, 204.84 μmol, 42.20% 수율)(R.T. = 23.439분) 및 화합물 **942** 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(72 mg, 202.03 μmol, 41.62% 수율)(R.T. = 32.685분)를 제공하였다.

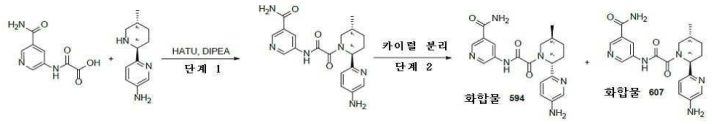
[6283] **화합물 970** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.74 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 2.02 (m, 2H), 2.79 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.97 (m, 1H), 5.02 - 5.63 (m, 1H), 7.35 - 7.77 (m, 3H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 11.08 - 11.21 (m, 1H), 12.77 (s, 1H).

[6284] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.4; Rt = 1.589분.

[6285] **화합물 942** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.74 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 2.02 (m, 2H), 2.79 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.97 (m, 1H), 5.02 - 5.63 (m, 1H), 7.35 - 7.77 (m, 3H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 11.08 - 11.21 (m, 1H), 12.77 (s, 1H).

[6286] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.584분.

[6287] **실시예 167. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 607) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 594)의 합성**

[6288] 

[6289] *단계 1. tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘*

[6290] DIPEA(260.15 mg, 2.01 mmol, 350.60 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(120.29 mg, 489.73 μmol, HCl) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민(0.11g, 575.10 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(240.54 mg, 632.61 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 5-[[2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(69.4 mg, 181.48 μmol, 31.56% 수율)를 시스-불순물과 함께 제공하였다.

[6291] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 1.322분.

[6292] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 607**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 594**)의 합성*

[6293] 라세미체를 다음 조건에서 분리시켰다: OJ-H (250*30, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 13 ml/분, RT(**화합물 607**) = 10.557분, RT(**화합물 594**) = 20.873분. 69 mg의 라세미체로부터, 17.8 mg(**화합물 607**) 및 4.96 mg(**화합물 594**)의 거울상이성질체를 얻었다.

[6294] 분석 데이터는 다음 조건에서 보고된다 - 기기: 역상 및 구배: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분, 칼럼:OD-H

[6295] **화합물 594**에 대한 분석 조건에서의 Rel.시간 20.10분

[6296] **화합물 607**에 대한 분석 조건에서의 Rel.시간 35.91분

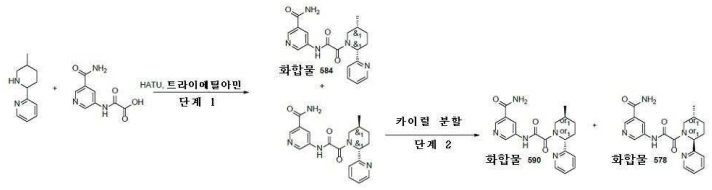
[6297] **화합물 594:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68 - 0.83 (m, 3H), 1.02 - 1.18 (m, 1H), 1.37 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.85 (m, 1H), 2.11 - 2.36 (m, 1H), 2.66 - 3.28 (m, 1H), 3.57 - 4.22 (m, 1H), 5.00 - 5.57 (m, 3H), 6.88 - 7.10 (m, 2H), 7.53 - 7.63 (m, 1H), 7.87 - 7.95 (m, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.91 (m, 1H), 11.09 - 11.37 (m, 1H).

[6298] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 3,825분.

[6299] **화합물 607:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 - 0.84 (m, 3H), 1.07 - 1.15 (m, 1H), 1.52 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.84 (m, 1H), 2.15 - 2.21 (m, 0.5H), 2.58 - 2.73 (m, 1.5H), 3.57 - 4.22 (m, 1H), 5.01 - 5.55 (m, 3H), 6.88 - 7.08 (m, 2H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 1H), 8.67 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.94 (m, 1H), 11.05 - 11.28 (m, 1H).

[6300] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 3,742분.

[6301] **실시예 168. *5-[[2-[5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 584),* 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 590) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 578)의 합성**

[6302] 

[6303] *단계 1. 5-[[2-[5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 584**)의 합성*

[6304] 2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.5g, 2.35 mmol, HCl)을 DMF(8 mL)에 용해시키고, 조질의 트라이에틸아민(2.38g, 23.51 mmol, 3.28 mL)을 첨가하고 나서, 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(491.63 mg, 2.00 mmol, HCl)을 첨가하였다. 이어서, HATU(1.34g, 3.53 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여 5-[[2-[5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1135g, 308.93 μmol, 13.14% 수율) 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(86.47 mg, 235.36 μmol, 53.05% 수율)를 얻었다

[6305] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.758분. (트랜스-)

[6306] **화합물 584**

[6307] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 - 0.83 (m, 3H), 0.98 - 1.08 (m, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 2H), 1.78 - 1.95 (m, 1H), 2.25 - 2.30 (m, 0H), 2.63 - 2.80 (m, 2H), 3.66 - 4.28 (m, 1H), 5.45 (dd, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.77 - 7.89 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 1H), 8.54 - 8.62 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 11.11 - 11.39 (m, 1H).

[6308] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.876분. (시스-)

[6309] *단계 2. f 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 590**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 578**)의 합성*

[6310] 5-[[2-[5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1135g, 308.93 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: YMC CHIRAL ART 셀룰로스-SC 250*20, 5 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 13 ml/분 체류시간(**화합물 578**) = 19.244분 및 체류시간(**화합물 578**) = 29.63분), 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.047g, 127.93 μmol, 41.41% 수율) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.046g, 125.20 μmol, 40.53% 수율)를 얻었다.

[6311] **화합물 590:**

[6312] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.04 (m, 3H), 1.29 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 2.85 - 3.40 (m, 1H), 3.51 - 4.08 (m, 1H), 5.21 - 5.61 (m, 1H), 7.23 - 7.44 (m, 2H), 7.49 - 7.64 (m, 1H), 7.74 - 7.87 (m, 1H), 8.05 - 8.22 (m, 1H), 8.39 - 8.52 (m, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.93 (m, 1H), 11.05 - 11.34 (m, 1H).

[6313] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.758분.

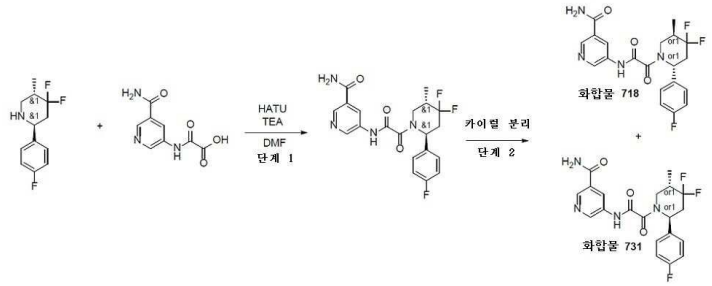
[6314] **화합물 578:**

[6315] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 2.13 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 1H), 2.85 - 3.39 (m, 1H), 3.44 - 4.14 (m, 1H), 5.21 - 5.61 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.46 (m, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 7.75 - 7.87 (m, 1H), 8.05 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.50 (m, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H),

11.07 - 11.28 (m, 1H).

[6316] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.758분.

[6317] **실시예 169. 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 718) 및 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 731)의 합성**



[6318]

[6319] *단계 1: rac-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6320] (2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.6g, 2.62 mmol), TEA(2.65g, 26.17 mmol, 3.65 mL) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(642.87 mg, 2.62 mmol, HCl)을 (26 mL)에 용해시키고, HATU(1.49g, 3.93 mmol)를 한번에 첨가하였다, 얻어진 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EA(3회)로 추출하고, 이어서 합한 유기상을 염수(3회)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(2-10분 50-60% ACN/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml ACN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로)에 의해 정제하였다. 이 반응은 성공적이었다. 목적하는 생성물인 (5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.205g, 487.65 μmol, 18.63% 수율))를 갈색 고체로서 단리시켰다.

[6321] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.146분.

[6322] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 718**) 및 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 731**)에 대한 카이럴 분리*

[6323] 카이럴 분리를 (칼럼: Chiralcel OJ-H (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분)를 사용하여 수행하여, 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.083g, 197.44 μmol, 40.49% 수율) - **화합물 731**(체류 시간은 16.022분임)(Chiralcel OJ-3 (150*2.1, 3mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15ml/분), 및 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.085g, 202.20 μmol, 41.46% 수율) - **화합물 718**(체류 시간은 10.577분임)(Chiralcel OJ-3 (150*2.1, 3mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15ml/분)를 제공하였다.

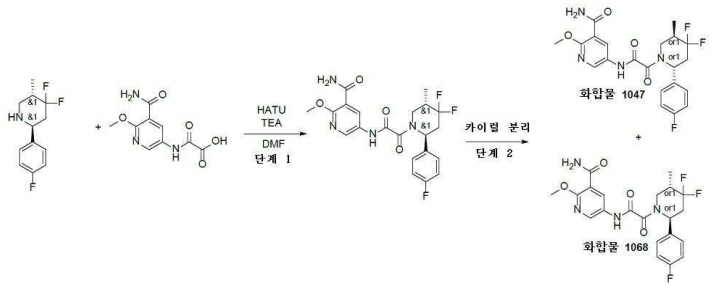
[6324] **화합물 718** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.27 (m, 1H)

[6325] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.034분.

[6326] **화합물 731** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.27 (m, 1H)

[6327] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.034분.

[6328] **실시예 170. 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1047) 및 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1068)의 합성**



[6329]

[6330] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6331] (2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.4g, 1.74 mmol), TEA(1.77g, 17.45 mmol, 2.43 mL) 및 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(417.35 mg, 1.74 mmol)을 DMF(18 mL)에 용해시키고, HATU(995.19 mg, 2.62 mmol)를 한번에 첨가하였다, 얻어진 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EA(3회)로 추출하고, 이어서 합한 유기상을 염수(3회)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(2-10분 10-50% 메탄올, 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml 메탄올) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하였다. 반응은 성공적이었다. 목적하는 생성물인 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.151g, 335.25 μmol, 19.21% 수율)를 연황색 고체로서 단리시켰다.

[6332] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.340분.

[6333] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1047**) 및 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1068**)에 대한 분리*

[6334] 카이럴 분리를 (칼럼: Chiralcel OJ-H (250*20, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12 ml/분)를 사용하여 수행하여, 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.068g, 150.97 μmol, 45.03% 수율)(체류 시간이 32.799분임) 및 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.063g, 139.87 μmol, 41.72% 수율)(체류 시간이 10.884분임)를 제공하였다.

[6335] **화합물 1068** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (d, 3H), 2.12 - 2.28 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 1H), 2.99 - 3.07 (m, 0.3H), 3.41 - 3.50 (m, 0.7H), 3.79 - 3.91 (m, 0.7H), 3.90 - 3.99 (m, 3H), 4.23 - 4.34 (m, 0.3H), 5.52 - 6.01 (m, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.66 - 7.81 (m, 2H), 8.41 - 8.62 (m, 2H), 10.76 - 11.27 (m, 1H).

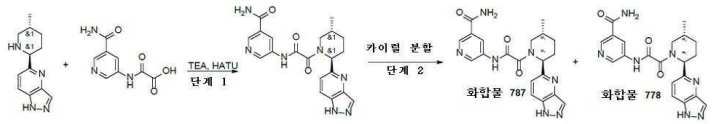
[6336] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 3.147분.

[6337] **화합물 1047** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (d, 3H), 2.12 - 2.28 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 1H), 2.79 - 2.89 (m, 1H), 2.99 - 3.07 (m, 0.3H), 3.41 - 3.50 (m, 0.7H), 3.79 - 3.91 (m, 0.7H), 3.90 - 3.99 (m, 3H), 4.23 - 4.34 (m, 0.3H), 5.52 - 6.01 (m, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.66 - 7.81 (m, 2H), 8.41 - 8.62 (m, 2H), 10.76 - 11.27 (m, 1H).

[6338] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 3.147분.

[6339] **실시예 171. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 787) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복**

스아마이드(화합물 778)의 합성

[6340] 

[6341] *단계 1. rac-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6342] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(241.77 mg, 1.16 mmol) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(0.25g, 1.16 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(439.51 mg, 1.16 mmol)에 이어서 TEA(116.97 mg, 1.16 mmol, 161.11 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.48g을 분취 25-45% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.14g, 343.62 μmol, 29.73% 수율)를 제공하였다.

[6343] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.756분.

[6344] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 787**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 778**)에 대한 분리*

[6345] 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(187.70 mg, 460.70 μmol)를 카이럴 HPLC 분리(칼럼: IC-II (250*20, 5 um), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 778** 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.056 g, 137.45 μmol, 29.83% 수율) 및 화합물 **787** 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(61.63 mg, 151.27 μmol, 32.83% 수율)를 제공하였다.

[6346] **화합물 778 RT (AD-H, CO2-MeOH, 60-40, 2.0 ml/분) = 11.035분**

[6347] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 1H), 1.73 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.88 - 2.95 (m, 0.4H), 3.34 - 3.42 (m, 0.6H), 3.50 - 4.13 (m, 1H), 5.28 - 5.82 (m, 1H), 7.28 - 7.50 (m, 1H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 8.22 - 8.31 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.07 - 11.37 (m, 1H), 13.30 (br s, 1H).

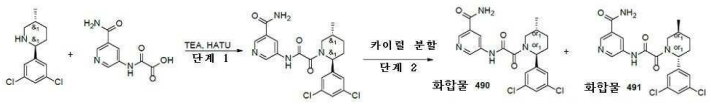
[6348] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 415.2; Rt = 1.558분.

[6349] **화합물 787 RT (AD-H, CO2-MeOH, 60-40, 2.0 ml/분) = 7.7분**

[6350] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.10 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 1H), 1.73 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.88 - 2.95 (m, 0.4H), 3.34 - 3.42 (m, 0.6H), 3.50 - 4.13 (m, 1H), 5.28 - 5.82 (m, 1H), 7.28 - 7.50 (m, 1H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 8.22 - 8.31 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.07 - 11.37 (m, 1H), 13.30 (br s, 1H).

[6351] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 415.2; Rt = 1.558분.

[6352] **실시예 172. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 490) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 491)의 합성**

[6353] 

[6354] *단계 1. 5-[[2-[2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6355] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(508.43 mg, 1.64 mmol, Et3N), HATU(622.92 mg, 1.64 mmol) 및 트라이에틸아민(165.78 mg, 1.64 mmol, 228.34 μL)을 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 여기에 2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.4g, 1.64 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-100% 2-7분; 물-r1+nh3 30ml/분; 로딩 펌프 r1+h3 4ml/분; 칼럼 YMC-Actus triat 19*100mm). 2개 분획의 5-[[2-[2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(347.9 mg, 799.21 μmol, 48.78% 수율)를 얻었다: 233.7mg(90.57%의 트랜스) 및 114.2mg(80.33%의 트랜스).

[6356] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 435.1; 관측치 436.0; Rt = 1.222분.

[6357] *단계 2. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 490** 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 491**)에 대한 분리*

[6358] 카이럴 분리는 다음 조건으로 행하였다: IA-II (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12ml/분, RT (**화합물 491**) = 29.063분, RT (**화합물 490**) = 19.574분

[6359] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 490** (85.97 mg, 197.49 μmol, 36.79% 수율)의 RT = 20.8502분 (IA, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6ml/분)

[6360] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 491** (92.28 mg, 211.99 μmol, 39.49% 수율)의 RT = 31.7442분 (IA, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6ml/분)

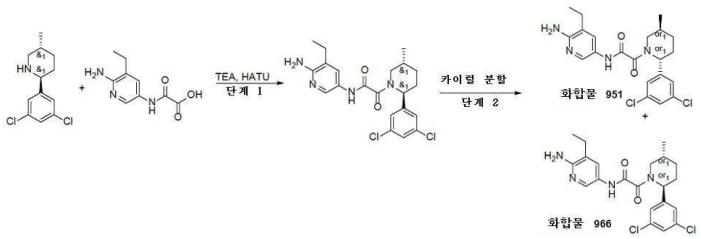
[6361] **화합물 490:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.23 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.29 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 1H), 5.12 - 5.56 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 8.04 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 1H), 11.23 - 11.44 (m, 1H).

[6362] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 345.2; Rt = 3.594분.

[6363] **화합물 491:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.23 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.29 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 1H), 5.12 - 5.56 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 8.04 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 1H), 11.23 - 11.44 (m, 1H).

[6364] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 345.2; Rt = 3.594분.

[6365] **실시예 173. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 966) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 951)의 합성**

[6366] 

[6367] *단계 1. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[6368] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 956.01 μmol), HATU(363.51 mg, 956.01 μmol) 및 트라이에틸아민(106.41 mg, 1.05 mmol, 146.57 μL)을 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 (2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(233.42 mg, 956.01 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-75% 0.5-6분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. 3개 분획의 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(258.3 mg, 593.32 μmol, 62.06% 수율)를 얻었다: 제1 - 41.1mg(LCMS에 의해 100%); 제2 - 109.3mg(93.46% 트랜스, 6.54% 시스); 제3 - 107.9mg(84.79% 트랜스, 13.83% 시스) 베이지색 고체로서s.

[6369] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 2.909분.

[6370] *단계 2. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 966**) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 951**)의 합성*

[6371] 거울상이성질체를 다음 조건에서 분리시켰다: CHIRALPAC AD-H 250*20, 5 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 12ml/분. RT (**화합물 966**) = 13.308분, RT (**화합물 951**) = 25.111분

[6372] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (39.37 mg, 90.43 μmol, 26.18% 수율)의 RT = 7.7182분(Chiralpak AD-3 (150*2.1, 3mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15ml/분)

[6373] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (53.66 mg, 123.26 μmol, 35.68% 수율)의 RT = 15.6142분(Chiralpak AD-3 (150*2.1, 3mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15ml/분)

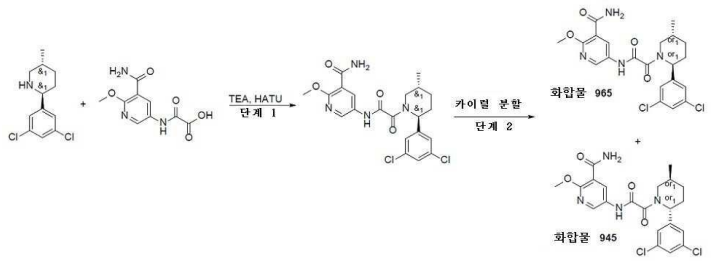
[6374] **화합물 951:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.23 - 1.36 (m, 1H), 1.56 - 1.65 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 2.70 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.09 - 5.54 (m, 1H), 5.56 - 5.68 (m, 2H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.55 (m, 2H), 7.90 - 8.10 (m, 1H), 10.48 - 10.64 (m, 1H).

[6375] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 2.936분.

[6376] **화합물 966:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.23 - 1.36 (m, 1H), 1.56 - 1.65 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 2.24 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 2.70 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.09 - 5.54 (m, 1H), 5.56 - 5.68 (m, 2H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.55 (m, 2H), 7.90 - 8.10 (m, 1H), 10.48 - 10.64 (m, 1H).

[6377] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 2.936분.

[6378] **실시예 174. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 945) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 965)의 합성**



[6379]

[6380] *단계 1. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6381] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 836.17 μmol), HATU(317.94 mg, 836.17 μmol) 및 트라이에틸아민(93.07 mg, 919.79 μmol, 128.20 μL)을 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 (2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(204.16 mg, 836.17 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(45-70% 0.5-6분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. 3개의 분획을 백색 고체로서 얻었다: 제1 - 76.5mg(100%); 제2 - 89.8mg(89.71% 트랜스, 10.29% 시스); 제3 - 95.8mg(82.39% 트랜스, 17.61% 시스).

[6382] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 464.2; 관측치 465.2; Rt = 3.489분.

[6383] *단계 2. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 945**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 965**)에 대한 분리*

[6384] 거울상이성질체를 다음 조건에서 분리시켰다: Chiralpak IC 250*20, 5-II 헥산-IPA-MeOH,60-20-20, 15 ml/분

[6385] 분취: CHIRALPAK-IC (250*20mm,5mkm) 헥산-IPAMeOH, 60-20-20, 15ml/분

[6386] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 965**(74.22 mg, 159.50 μmol, 44.63% 수율)의 RT = 17.005분

[6387] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 945**(77.71 mg, 167.00 μmol, 46.73% 수율)의 RT = 23.346분

[6388] 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 945**(74.22 mg, 159.50 μmol, 44.63% 수율)의 RT = 21.185분(Chiralpak IC-3 (150*2.1, 3mkm), 헥산-IPA-MeOH,70-15-15, 0.15ml/분)

[6389] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드 **화합물 965**(77.71 mg, 167.00 μmol, 46.73% 수율)의 RT = 15,456분(Chiralpak IC-3 (150*2.1, 3mkm), 헥산-IPA-MeOH,70-15-15, 0.15ml/분)

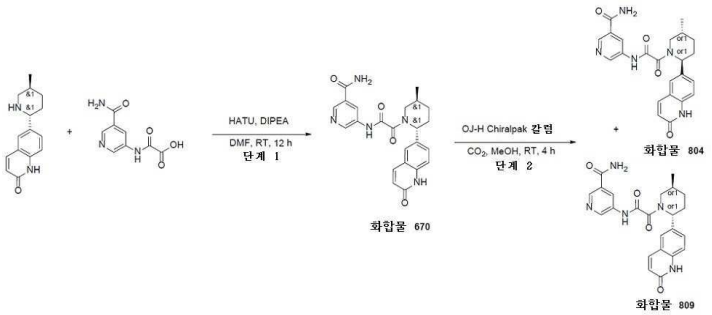
[6390] **화합물 945:** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.02 (m, 3H), 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.24 (m, 2H), 2.59 - 3.11 (m, 1H), 3.48 - 4.04 (m, 4H), 5.14 - 5.52 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 8.40 - 8.58 (m, 2H), 10.99 - 11.18 (m, 1H).

[6391] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 464.2; 관측치 465.2; Rt = 3.591분.

[6392] **화합물 965:** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.02 (m, 3H), 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.24 (m, 2H), 2.59 - 3.11 (m, 1H), 3.48 - 4.04 (m, 4H), 5.14 - 5.52 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 8.40 - 8.58 (m, 2H), 10.99 - 11.18 (m, 1H).

[6393] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 464.2; 관측치 465.2; Rt = 3.591분.

[6394] **실시예 175. rac-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 670), rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 804) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 809)의 합성**



[6395]

[6396] *단계 1: rac-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 670**)의 합성*

[6397] 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온(0.25g, 1.03 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(253.41 mg, 1.03 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.04g, 10.32 mmol, 1.44 mL)을 DMF(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(588.43 mg, 1.55 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC 2-10분 50-60% MeOH/H_2O, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로m)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2025g, 467.17 μmol, 45.28% 수율)를 얻었다.

[6398] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.21 (m, 1H), 11.70 (m, 1H).

[6399] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.0; Rt = 1.879분.

[6400] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 804**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 809**)의 합성*

[6401] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(OJ-H, CO2-MeOH, 70-30, 3.0ml/분)에 의해 분리시켜 **화합물 804** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(36.05 mg, 83.17 μmol, 23.02% 수율) 및 화합물 **809** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(37.44 mg, 86.37 μmol, 23.91% 수율)를 제공하였다.

[6402] **화합물 804:** RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 70-30, 3.0 mL/분) = 2.726분.

[6403] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.44 (m, 1H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.16 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.78 - 3.23 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 1H), 5.15 - 5.67 (m, 1H), 6.42 - 6.50 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 1H), 7.54 - 7.68 (m, 2H), 7.82 - 7.96 (m, 1H), 8.05 - 8.24 (m, 1H), 8.40 - 8.56 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.96 (m, 1H), 10.92 - 11.49 (m, 1H), 11.51 - 11.89 (m, 1H).

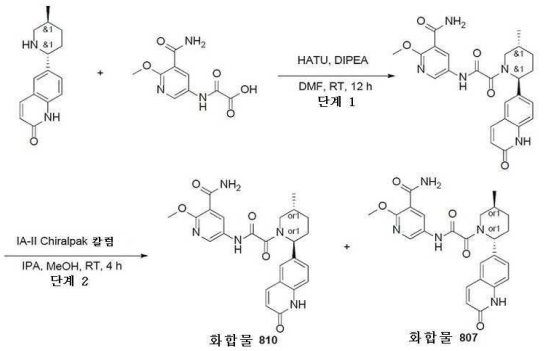
[6404] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.2; Rt = 1.005분.

[6405] **화합물 809:** RT (OJ-H, CO_2-MeOH, 70-30, 3.0 mL/분) = 4.383분.

[6406] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.67 - 1.79 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.78 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.02 (m, 1H), 5.11 - 5.70 (m, 1H), 6.41 - 6.56 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 8.08 - 8.23 (m, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.98 (m, 1H), 11.11 - 11.52 (m, 1H), 11.52 - 11.92 (m, 1H).

[6407] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.2; Rt = 1.917분.

[6408] **실시예 176. rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 810) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 807)의 합성**

[6409] 

[6410] *단계 1: rac-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6411] 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온(0.3g, 1.24 mmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(296.12 mg, 1.24 mmol), 트라이에틸아민(626.39 mg, 6.19 mmol, 862.80 μL)를 DMF(10 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(706.12 mg, 1.86 mmol)를첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10 ml) 중 SiliaMetS® DMT(50mg)로 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10분 40-45% 메탄올/H_2O, 30 mL/분)에 의해 정제하여 rac-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(138.6 mg, 299.04 μmol, 24.15% 수율)를 얻었다.

[6412] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.1; Rt = 1.087분.

[6413] *단계 2: rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 810**) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 807**)의 합성*

[6414] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(IA-II(250*20,5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12 mL/분)에 의해 분리시켜 **(화합물 807)** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(38.31 mg, 82.66 μmol, 27.64% 수율) 및 **(화합물 810)** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(37.06 mg, 79.96 μmol, 26.74% 수율)를 얻었다.

[6415] **분취:**

[6416] **화합물 807**(IA-II(250*20,5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12ml/분)에 대한 RT = 41.297분.

[6417] **화합물 810**(IA-II(250*20,5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12ml/분)에 대한 RT = 31.249분.

[6418] **화합물 810:** RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 24.885분.

[6419] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.44 (m, 1H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 2.77 - 3.24 (m, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 0.6H), 3.88 - 3.96 (m, 3H), 3.97 - 4.02 (m, 0.4H), 5.11 - 5.72 (m, 1H), 6.40 - 6.54 (m, 1H), 7.21 - 7.36 (m,

1H), 7.37 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 8.37 - 8.59 (m, 2H), 10.91 - 11.11 (m, 1H), 11.66 - 11.76 (m, 1H).

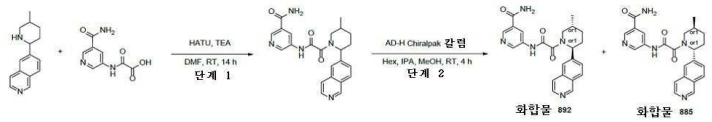
[6420] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 2.401분.

[6421] **화합물 807:** RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 32.686분.

[6422] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.01 - 2.17 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.80 - 3.23 (m, 1H), 3.46 - 3.53 (m, 1H), 3.89 - 3.96 (m, 3H), 5.15 - 5.67 (m, 1H), 6.40 - 6.52 (m, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 8.40 - 8.59 (m, 2H), 10.92 - 11.14 (m, 1H), 11.60 - 11.77 (m, 1H).

[6423] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.0; Rt = 2.401분.

[6424] **실시예 177. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 892) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 (화합물 885)의 합성**

[6425] 

[6426] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6427] 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린(0.3g, 1.33 mmol)을 DMF에 용해시키고, 트라이에틸아민(1.34g, 13.26 mmol, 1.85 mL)을 첨가하고 나서, 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(325.59 mg, 1.33 mmol, HCl)을 첨가하였다. 이어서, HATU(756.04 mg, 1.99 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.11g, 263.50 μmol, 19.88% 수율)를 얻었다.

[6428] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 0.681분.

[6429] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 892**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 885**)의 합성*

[6430] rac-5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.11g, 263.50 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H (250*20 mm, 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 210nm, 254nm 체류시간(이성질체 A) = 41.75분), **화합물 892** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 (0.05085g, 121.81 μmol, 46.23% 수율) 및 화합물 **885** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.04934g, 118.19 μmol, 44.85% 수율)를 얻었다.

[6431] **화합물 892:** RT (AD-H, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 23.254분.

[6432] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.06 (t, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.49 (m, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 9.28 (m, 1H), 11.29 (m, 1H).

[6433] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 0.854분.

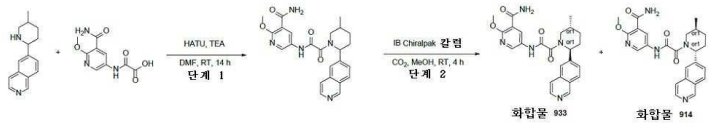
[6434] **화합물 885:** RT (AD-H, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 34.603분.

[6435] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 3.83 (dd, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.49 (m, 2H), 8.76 (m, 1H),

8.87 (m, 1H), 9.28 (m, 1H), 11.29 (m, 1H).

[6436] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 0.855분.

[6437] **실시예 178. rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 914) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 933)의 합성**

[6438] 

[6439] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6440] 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린(0.44g, 1.94 mmol)을 DMF(10 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(1.97g, 19.44 mmol, 2.71 mL)을 첨가하고 나서, 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(465.02 mg, 1.94 mmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(1.11g, 2.92 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.12g, 268.17 μmol, 13.79% 수율)를 얻었다.

[6441] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.0; Rt = 0.954분.

[6442] *단계 2: rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 914**) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 933**)의 합성*

[6443] 5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.12 g, 268.17 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IB (250*30 mm, 5 mkm); 이동상으로서 CO_2-MeOH, 65-35, 90 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 215 nm. 체류시간(이성질체 A) = 8.55분; 체류시간(이성질체 B) = 9.23분), **화합물 933** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.04984g, 111.38 μmol, 41.53% 수율) 및 화합물 **914** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(56.12 mg, 125.41 μmol, 46.77% 수율)를 얻었다.

[6444] **화합물 933:** RT (IB, CO2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 6.159분.

[6445] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 5.56 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.51 (m, 3H), 9.27 (m, 1H), 11.07 (m, 1H).

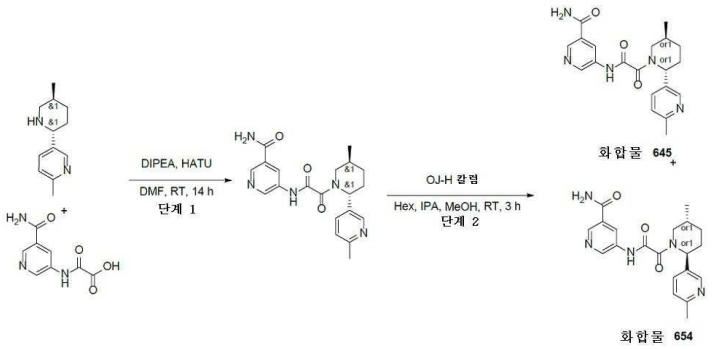
[6446] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.2; Rt = 0.964분.

[6447] **화합물 914:** RT (IB, CO2-MeOH, 60-40, 2.0 mL/분) = 6.890분.

[6448] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 5.56 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.50 (m, 3H), 9.27 (m, 1H), 11.07 (m, 1H).

[6449] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.2; Rt = 0.962분.

[6450] **실시예 179. rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 645) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 654)의 합성**



[6451]

[6452] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6453] DIPEA(631.43 mg, 4.89 mmol, 850.98 μL)DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.22 mmol, HCl) 및 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(232.41 mg, 1.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(510.85 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire 100*19 mm, 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.23g, 603.00 μmol, 49.37% 수율)를 제공하였다.

[6454] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.4; 관측치 382.4; Rt = 1.202분.

[6455] *단계 2: rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 645**) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 654**)의 합성*

[6456] 5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(180.0 mg, 471.91 μmol)를 OJ-H I(250*20 mm,5 mkm) Chiralpak 칼럼 및 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량 15 mL/분)를 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 645** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(79.97 mg, 43.89% 수율) 및 화합물 **654** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(94.9 mg, 52.72% 수율)를 제공하였다.

[6457] **화합물 645:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 23.503분.

[6458] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.21 (m, 1H).

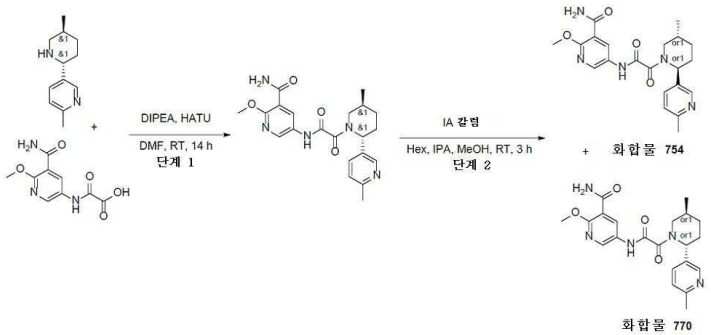
[6459] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 0.787분.

[6460] **화합물 654:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 14.127분.

[6461] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.21 (m, 1H).

[6462] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 0.789분.

[6463] **실시예 180. rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 754) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 770)의 합성**



[6464]

[6465] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6466] DIPEA(398.69 mg, 3.08 mmol, 537.32 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 881.38 μmol, Et_3N) 및 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(167.71 mg, 881.38 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(368.64 mg, 969.52 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.13g, 315.95 μmol, 35.85% 수율)를 제공하였다.

[6467] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 5.19 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.49 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

[6468] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 412.0; Rt = 1.467분.

[6469] *단계 5: rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 754**) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 770**)의 합성*

[6470] 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(130.0 mg, 315.95 μmol)를 Chiralpak IA(250*20 mm, 5 mkm) 및 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 266 nm, 308 nm), 체류시간(이성질체 A) = 35.04분; 체류시간(이성질체s B) = 46.12분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 754** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(22.66 mg, 17.43% 수율) 및 화합물 **770** - 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40.84 mg, 31.42% 수율)를 제공하였다.

[6471] **화합물 754:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분) = 10.508분.

[6472] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.08 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.56 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.98 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.41 - 2.45 (m, 3H), 2.71 - 3.24 (m, 1H), 3.44 - 4.02 (m, 4H), 5.12 - 5.62 (m, 1H), 7.19 - 7.32 (m, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 8.34 - 8.47 (m, 2H), 8.47 - 8.58 (m, 1H), 10.88 - 11.10 (m, 1H).

[6473] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 412.2; Rt = 0.862분.

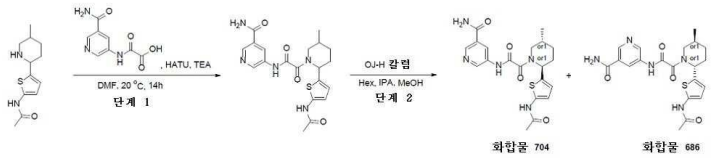
[6474] **화합물 770:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분) = 72.637분.

[6475] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 3H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.44 - 4.02 (m, 4H), 5.13 - 5.60 (m, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 8.37

- 8.47 (m, 2H), 8.47 - 8.56 (m, 1H), 10.94 - 11.08 (m, 1H).

[6476] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 412.2; Rt = 0.862분.

[6477] **실시예 181. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 704) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 686)의 합성**

[6478] 

[6479] *단계 1: 5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6480] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(627.34 mg, 2.55 mmol, HCl) 및 N-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-티엔일]아세트아마이드(0.9g, 2.55 mmol, CF_3COOH)를 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(971.15 mg, 2.55 mmol)에 이어서 TEA(1.29g, 12.77 mmol, 1.78 mL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100 ml)에 붓고, EtOAc(2*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.45g을 분취 25-75% 0-5분 물-메탄올, 유량 30 mL/분에 의해 정제하여 생성물 5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.100g, 232.83 μmol, 9.12% 수율)를 제공하였다.

[6481] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.1; 관측치 430.0; Rt = 1.948분.

[6482] *단계 2: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 704**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 686**)의 합성*

[6483] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5mkm)), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 14 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 704** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(37.20 mg, 86.61 μmol, 37.20% 수율) 및 화합물 **686** 5-[[2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0461g, 107.34 μmol, 46.10% 수율)를 제공하였다.

[6484] **화합물 686:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 30.346분.

[6485] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.78 (m, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.81 (m, 2H), 11.05 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

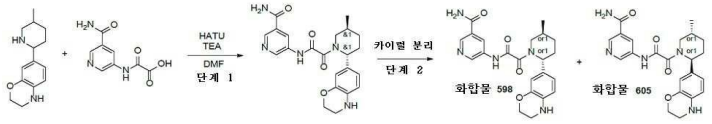
[6486] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.042분.

[6487] **화합물 704:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 26.867분.

[6488] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.79 (dd, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

[6489] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.041분.

[6490] **실시예 182. 5-(2-(2-(3,4-다이하이드로-*2H*-벤조[*b*][*1,4*]옥사진-7-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 598 및 화합물 605)의 합성**

[6491] 

[6492] *단계 1: 5-(2-(2-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6493] 7-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(0.68g, 1.46 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(359.46 mg, 1.46 mmol, HCl), TEA(740.46 mg, 7.32 mmol, 1.02 mL)를 DMF(10 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(834.70 mg, 2.20 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 50-60% MeOH/H_2O+NH_3, 30 ml/분)로 정제하여 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(166.9 mg, 394.13 μmol, 26.93% 수율)를 얻었다.

[6494] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 1.029분.

[6495] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 598** 및 **화합물 605**)*

[6496] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(IA-II (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 10 ml/분)에 의해 분리시켜 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(58.99 mg, 139.30 μmol, 35.34% 수율)(RT=57.029) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48.14 mg, 113.68 μmol, 28.84% 수율)(RT=32.475)를 얻었다.

[6497] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 598**의 경우 48.55분 및 **화합물 605**의 경우 15.51분.

[6498] **화합물 598: 체류 시간: 48.55분**

[6499] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.24 - 1.35 (m, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.91 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 2.77 - 3.26 (m, 3H), 3.36 - 3.97 (m, 1H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.92 - 5.74 (m, 2H), 6.49 - 6.60 (m, 2H), 6.60 - 6.65 (m, 1H), 7.47 - 7.63 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 1H), 10.84 - 11.39 (m, 1H).

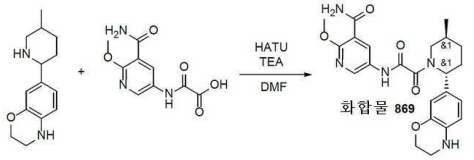
[6500] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.289분.

[6501] **화합물 605: 체류 시간: 15.51분**

[6502] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.03 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.65 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.93 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 3H), 3.37 - 3.98 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 4.86 - 5.77 (m, 2H), 6.49 - 6.60 (m, 2H), 6.60 - 6.64 (m, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 1H), 8.07 - 8.21 (m, 1H), 8.38 - 8.51 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.93 (m, 1H), 10.94 - 11.31 (m, 1H).

[6503] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.290분.

[6504] **실시예 183. 5-(2-(2-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 869)의 합성**

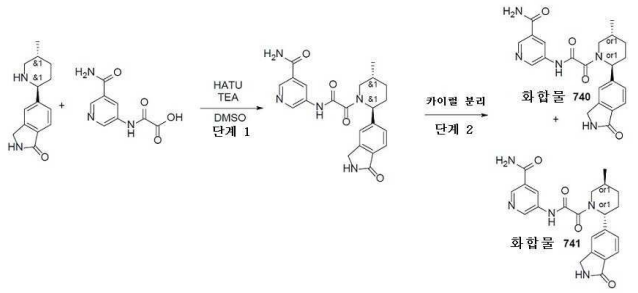
[6505] 

[6506] 7-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진(0.2g, 860.88 μmol), TEA(871.12 mg, 8.61 mmol, 1.20 mL) 및 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(205.91 mg, 860.88 μmol)을 DMF(8.5 mL)에 용해시키고, HATU(491.00 mg, 1.29 mmol)를 한번에 첨가하였다, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EtOAc(3회)로 추출하고, 이어서 합한 유기상을 염수(3회)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(2-10분 10-25% MeCN/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN); 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5마이크로M)에 의해 정제하여 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.052g, 114.67 μmol, 13.32% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 반응은 성공적이었다. 목적하는 생성물인 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.052g, 114.67 μmol, 13.32% 수율)를 백색 고체로서 단리하였다.

[6507] **화합물 869:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.03 (m, 3H), 1.25 - 1.34 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 1H), 1.90 - 2.04 (m, 1H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 2.74 - 3.20 (m, 1H), 3.21 - 3.25 (m, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 1H), 3.90 - 3.95 (m, 3H), 4.05 - 4.13 (m, 2H), 4.91 - 5.50 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.48 - 6.68 (m, 3H), 7.66 - 7.79 (m, 2H), 8.39 - 8.47 (m, 1H), 8.48 - 8.60 (m, 1H), 10.75 - 11.21 (m, 1H).

[6508] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.129분.

[6509] **실시예 184. 5-(2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 741 및 화합물 740)의 합성**



[6510]

[6511] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6512] 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(200.00 mg, 868.41 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(269.51 mg, 868.41 μmol), HATU(363.22 mg, 955.26 μmol) 및 TEA(87.87 mg, 868.41 μmol, 121.04 μL)를 DMSO(4 mL)에 혼합하고, 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(2-10분0-65% MeCN/물 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: YMC-ACTUS TRIART C18 100*20 5 마이크로M)에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(190 mg, 450.83 μmol, 51.91% 수율)를 제공하였다.

[6513] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.884분.

[6514] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 741** 및 화합물 **740**)*

[6515] *rac*-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(190 mg, 450.83 mmol)를 카이럴 HPLC(AD (250*30, 20mkm), CO2-MeOH, 55-45, 90ml/분 make up 유량 - 30ml/분)에 의해 거울상이성질체로 분할하였다.

[6516] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 50-50, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 741**의 경우 14.43분 및 **화합물 740**의 경우 10.20분.

[6517] **화합물 741: 체류 시간: 14.43분**

[6518] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (m,

1H), 2.20 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.23 (m, 1H).

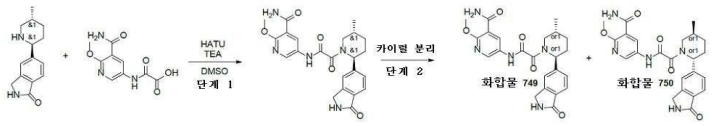
[6519] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.981분.

[6520] **화합물 740: 체류 시간: 10.20분**

[6521] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 8.14 (m, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.80 (m, 2H), 11.23 (m, 1H).

[6522] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.982분.

[6523] **실시예 185. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 749 및 화합물 750)의 합성**

[6524] 

[6525] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6526] 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(200.00 mg, 868.41 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(295.59 mg, 868.41 μmol), HATU(363.22 mg, 955.26 μmol) 및 TEA(87.87 mg, 868.41 μmol, 121.04 μL)를 DMSO(4 mL)에 혼합하고, 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(2-10분 45-60% 물/MeOH+NH_3 (로딩 펌프 4 ml MeOH+NH_3) 칼럼: TRIART 100 *20 5 마이크로M)에 적용하였다. 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(170 mg, 376.54 μmol, 43.36% 수율)를 얻었다.

[6527] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 2.251분.

[6528] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 749** 및 **화합물 750**)*

[6529] *rac*-2-메톡시-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도) 니코틴아마이드(170 mg, 376.54 mmol)를 카이럴 HPLC(IA, IPA-MeOH, 50-50, 12ml/분)에 의해 거울상이성질체로 분할하였다.

[6530] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 749**의 경우 20.24분 및 **화합물 750**의 경우 37.82분.

[6531] **화합물 749: 체류 시간: 20.24분**

[6532] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 2.79 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 3.56 (m, 0.6H), 3.89 - 3.98 (m, 3H), 4.00 - 4.06 (m, 0.4H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 5.24 - 5.70 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 2H), 8.41 - 8.58 (m, 3H), 10.87 - 11.15 (m, 1H).

[6533] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 2.124분.

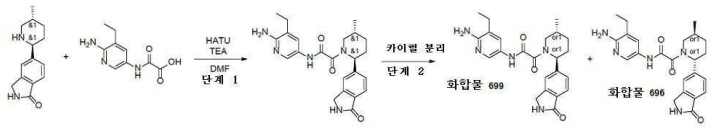
[6534] **화합물 750: 체류 시간: 37.82분**

[6535] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.78 - 3.26 (m, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 0.7H), 3.87 - 3.98 (m, 3H), 4.01 - 4.05 (m, 0.3H), 4.28 - 4.42 (m, 2H), 5.25 - 5.71 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m,

1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.68 - 7.79 (m, 2H), 8.40 - 8.60 (m, 3H), 11.01 (br s, 1H).

[6536] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 2.134분.

[6537] **실시예 186. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 696 및 화합물 699)의 합성**

[6538] 

[6539] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[6540] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(472.35 mg, 2.26 mmol) 및 TEA(1.76g, 17.37 mmol, 2.42 mL)를 DMF(12 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(990.59 mg, 2.61 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(0.4g, 1.74 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 45℃에서 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 60-80% MeOH/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.049g, 116.25 μmol, 6.69% 수율)를 제공하였다.

[6541] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.967분.

[6542] *단계 2: 카이랄 분리(**화합물 696** 및 **화합물 699**)*

[6543] 카이랄 분리는 칼럼: Chiralpak IB (250 * 30 mm, 5mkm); 이동상: CO_2-MeOH 70-30 유량: 80 mL/분을 사용해서 수행하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.016g, 37.96 μmol, 32.65% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15.7 mg, 37.25 μmol, 32.04% 수율)를 제공하였다.

[6544] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 699**의 경우 28.36분 및 **화합물 696**의 경우 14.52분.

[6545] **화합물 699: 체류 시간: 28.36분**

[6546] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (m, 6H), 1.33 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.52 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.50 (m, 1H).

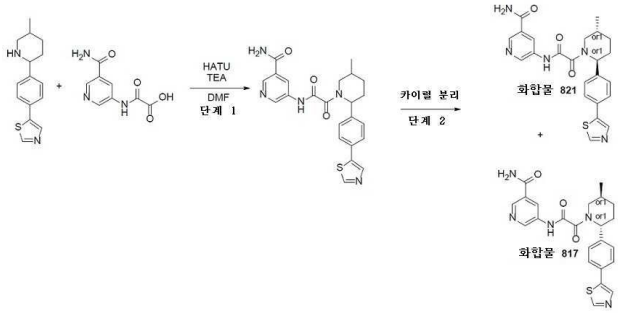
[6547] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.859분.

[6548] **화합물 696: 체류 시간: 14.52분**

[6549] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.52 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.51 (m, 1H).

[6550] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.864분.

[6551] **실시예 187. 5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 821 및 화합물 817)의 합성**



[6552]

[6553] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6554] DIPEA(331.50 mg, 2.56 mmol, 446.77 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.18g, 732.84 μmol, HCl) 및 5-[4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]티아졸(189.35 mg, 732.84 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(306.51 mg, 806.12 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-(4-티아졸-5-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.18g, 400.42 μmol, 54.64% 수율)를 제공하였다.

[6555] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.576분.

[6556] *단계 6: 카이랄 분리(**화합물 817** 및 **화합물 821**)*

[6557] 5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(185 mg, 411.55 mmol)를 카이랄 HPLC(IC-II (250*20, 5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 10ml/분)에 의해 거울상이성질체로 분할하였다.

[6558] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 50-50, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 817**의 경우 25.94분 및 **화합물 821**의 경우 56.45분.

[6559] **화합물 817: 체류 시간: 25.94분**

[6560] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.77 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 4.08 (m, 1H), 5.15 - 5.69 (m, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.28 - 8.33 (m, 1H), 8.45 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 9.04 - 9.09 (m, 1H), 11.21 - 11.34 (m, 1H).

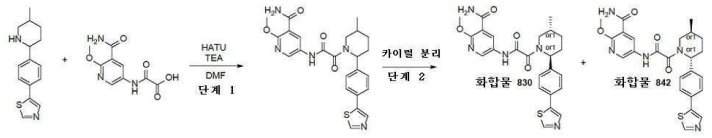
[6561] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.573분.

[6562] **화합물 821: 체류 시간: 56.45분**

[6563] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 1H), 1.64 - 1.72 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 1H), 2.79 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 4.08 (m, 1H), 5.14 - 5.64 (m, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.56 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.25 - 8.35 (m, 1H), 8.41 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 9.02 - 9.11 (m, 1H), 11.18 - 11.33 (m, 1H).

[6564] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.573분.

[6565] **실시예 188. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 830 및 화합물 842)의 합성**

[6566] 

[6567] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6568] DIPEA(187.58 mg, 1.45 mmol, 252.80 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 5-[4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]티아졸(0.15g, 580.54 μmol) 및 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(138.86 mg, 580.54 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(242.81 mg, 638.59 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(4-티아졸-5-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(187.1 mg, 390.16 μmol, 67.21% 수율)를 제공하였다.

[6569] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 2.929분.

[6570] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 830** 및 **화합물 842**)*

[6571] 2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-(4-티아졸-5-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(187.1 mg, 390.16 mmol)를 카이럴 HPLC(AS (250 * 20 mm, 5 mkm), CO_2-MeOH, 55-45, 50 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분할하였다.

[6572] 분석 조건(칼럼: AS-H, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 55-45, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 830**의 경우 5.64분 및 **화합물 842**의 경우 7.27분.

[6573] **화합물 830: 체류 시간: 5.64분**

[6574] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 2.77 - 3.27 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 4H), 5.15 - 5.62 (m, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.65 - 7.72 (m, 3H), 7.72 - 7.75 (m, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 1H), 8.41 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.58 (m, 1H), 9.03 - 9.10 (m, 1H), 10.98 - 11.08 (m, 1H).

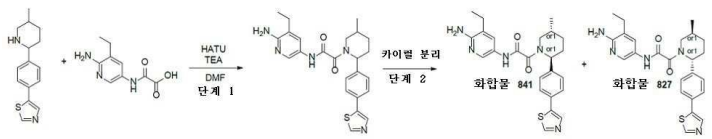
[6575] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 1.299분.

[6576] **화합물 842: 체류 시간: 7.27분**

[6577] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.72 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 2.76 - 3.26 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 4H), 5.15 - 5.63 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 4H), 8.28 - 8.32 (m, 1H), 8.40 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.58 (m, 1H), 9.03 - 9.08 (m, 1H), 10.99 - 11.08 (m, 1H).

[6578] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 1.297분.

[6579] **실시예 189. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 827 및 화합물 841)의 합성**

[6580] 

[6581] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[6582] DIPEA(231.67 mg, 1.79 mmol, 312.23 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-

2-옥소-아세트산(0.15g, 717.01 μmol) 및 5-[4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]티아졸(185.26 mg, 717.01 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(299.89 mg, 788.71 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(4-티아졸-5-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(140 mg, 311.41 μmol, 43.43% 수율)를 제공하였다.

[6583] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 0.948분.

[6584] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 841** 및 **화합물 827**)*

[6585] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(4-티아졸-5-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(140 mg, 311.46 mmol)를 카이럴 HPLC(OD-H(250 * 30 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 75-15-15, 28 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분할하였다.

[6586] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30, 2 ml/분)에 대한 체류 시간: **화합물 841**의 경우 17.44분 및 **화합물 827**의 경우 13.86분.

[6587] **화합물 841: 체류 시간: 17.44분**

[6588] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.02 (m, 3H), 1.04 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 2.14 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.31 - 2.35 (m, 1H), 2.38 - 2.41 (m, 1H), 2.71 - 3.25 (m, 1H), 3.42 - 4.06 (m, 1H), 5.13 - 5.69 (m, 3H), 7.32 - 7.51 (m, 3H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 8.24 - 8.33 (m, 1H), 9.04 - 9.79 (m, 1H), 10.47 - 10.57 (m, 1H).

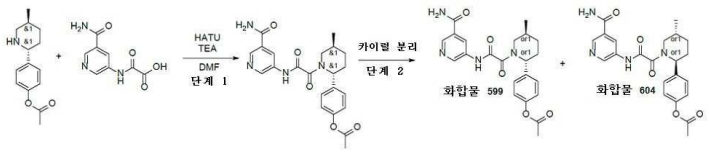
[6589] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 1.082분.

[6590] **화합물 827: 체류 시간: 13.86분**

[6591] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.02 (m, 3H), 1.04 - 1.12 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 2.16 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.38 - 2.41 (m, 1H), 2.69 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 4.04 (m, 1H), 5.10 - 5.68 (m, 3H), 7.31 - 7.52 (m, 3H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.95 - 8.07 (m, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.45 - 10.55 (m, 1H).

[6592] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 1.088분.

[6593] **실시예 190. 4-(1-(2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트(화합물 599 및 화합물 604)의 합성**

[6594] 

[6595] *단계 1: 4-(1-(2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트의 합성*

[6596] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(291.36 mg, 1.19 mmol, HCl) 및 TEA(1.20g, 11.86 mmol, 1.65 mL)를DMF(12 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(676.55 mg, 1.78 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. [4-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]아세테이트(0.32g, 1.19 mmol, HCl)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 45℃에서 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 35-60% MeOH, 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml의 MeOH) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-

5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.101g, 237.96 μmol, 20.06% 수율)를 제공하였다.

[6597] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.181분.

[6598] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 604** 및 **화합물 599**)*

[6599] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak IB (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 60-20-20 유량: 13 mL/분을 사용해서 수행하여 [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.051g, 120.16 μmol, 51.00% 수율) 및 [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.048g, 113.09 μmol, 48.00% 수율)를 제공하였다.

[6600] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 604**의 경우 11.42분 및 **화합물 599**의 경우 15.56분.

[6601] **화합물 604: 체류 시간: 11.42분**

[6602] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.26 (m, 3H), 2.72 - 3.23 (m, 1H), 3.46 - 4.05 (m, 1H), 5.13 - 5.60 (m, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.67 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.17 - 11.30 (m, 1H).

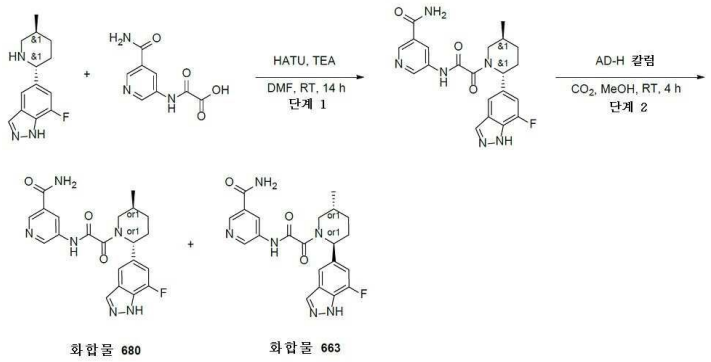
[6603] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.373분.

[6604] **화합물 599: 체류 시간: 15.56분**

[6605] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.25 - 1.41 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.79 - 1.97 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.25 (m, 3H), 2.73 - 3.27 (m, 1H), 3.45 - 4.06 (m, 1H), 5.15 - 5.58 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.39 - 8.50 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.91 (m, 1H), 11.13 - 11.29 (m, 1H).

[6606] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.372분.

[6607] **실시예 191. rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 663) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 680)의 합성**

[6608] 

[6609] *단계 1: rac-5-[[2-[2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6610] 7-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.180g, 771.59 μmol)을 DMF(6 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(780.77 mg, 7.72 mmol, 1.08 mL)을 첨가하고 나서 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(159.42 mg, 649.07 μmol, HCl)을 첨가하였다. 이어서, HATU(440.07 mg, 1.16 mmol)를 적가방식으로

첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(2-10분 50-60% 메탄올/H_2O 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로)에 의해 정제하여 62.9 mg을 얻었다.

[6611] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1; 관측치 425.2; Rt = 1.034분.

[6612] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 663**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 680**)의 합성*

[6613] rac-5-[[2-[2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0629g, 148.20 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H (250 * 20 mm,5 mkm); 이동상: CO2-MeOH, 50-50. 유량: 45 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 215 nm. 체류시간(이성질체 B) = 6.48분), **화합물 680** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.022g, 51.83 μmol, 34.98% 수율)을 얻었다.

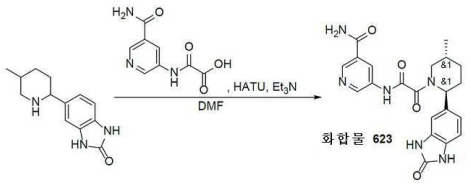
[6614] **화합물 680:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.26 (m, 1H), 13.59 (m, 1H).

[6615] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.0; Rt = 1.055분.

[6616] **화합물 663:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.26 (m, 1H), 13.59 (m, 1H).

[6617] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.055분.

[6618] **실시예 192. *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 623)의 합성**

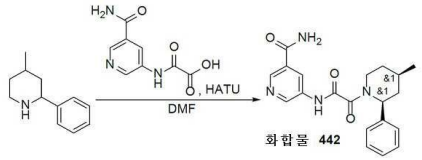
[6619] 

[6620] DMF(1 mL) 중 *rac*-5-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-2-온(50.4 mg, 217.91 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(46.02 mg, 217.91 μmol) 및 트라이에틸아민(110.25 mg, 1.09 mmol, 151.86 μL)의 교반된 용액에 HATU(124.28 mg, 326.86 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC에 의해 정제하여, *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소-1,3-다이하이드로벤즈이미다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 623**, 23 mg, 54.45 μmol, 24.99% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6621] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.68 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.78 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.08 - 5.64 (m, 1H), 6.83 - 6.96 (m, 3H), 7.47 - 7.65 (m, 1H), 8.04 - 8.19 (m, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 10.53 - 10.62 (m, 2H), 11.13 - 11.37 (m, 1H).

[6622] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.916분.

[6623] **실시예 193. 5-(2-(4-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 442)의 합성**



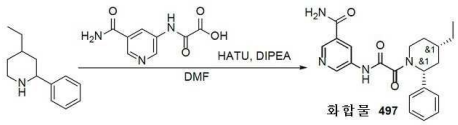
[6624]

[6625] DMF(2 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(177.07 mg, 570.55 μmol, Et_3N 염)의 교반된 용액에 HATU(216.94 mg, 570.55 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 10분 후, 4-메틸-2-페닐-피페리딘(0.1g, 570.55 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 조질의 반응 혼합물을 HPLC(용리액: 0.5 - 6.5분, 15 - 30%, 물 - 아세토나이트릴; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분; 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 19 x 100 mm, 5 um)에 의해 정제하여, 5-(2-(4-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 442**, 0.0114g, 31.11 μmol, 5.45% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다.

[6626] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.86 (m, 4H), 1.27 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.29 (m, 6H), 7.62 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 11.20 (m, 1H)

[6627] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.0; Rt = 2.951분.

[6628] **실시예 194. *rac*-5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 497)의 합성**



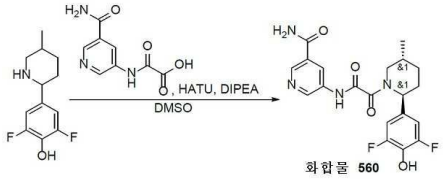
[6629]

[6630] DMF(6 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(331.48 mg, 1.58 mmol, Et_3N 염), *rac*-(2*S*,4*R*)-4-에틸-2-페닐-피페리딘(0.3g, 1.58 mmol) 및 DIPEA(614.47 mg, 4.75 mmol, 828.12 μL)의 교반된 용액에 HATU(723.12 mg, 1.90 mmol)를 격렬한 교반하에 조금씩 온화한 가열하에 첨가하였다. 완결 시, 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 0.5 - 6.5분, 21%, 물-아세토나이트릴; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분; 칼럼: SunFire 19 x 100 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *rac*-5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 497,** 0.35g, 919.99 μmol, 58.05% 수율)를 제공하였다.

[6631] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.76 - 0.91 (m, 3H), 1.14 - 1.42 (m, 3H), 1.54 - 1.91 (m, 2H), 1.97 - 2.19 (m, 2H), 3.17 - 3.31(0.25H), 3.42 - 3.56 (m, 0.75H), 3.77 - 4.28 (m, 1H), 5.11 - 5.18 (m, 1H), 7.08 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.56 - 7.70 (m, 1H), 8.08 - 8.24 (m, 1H), 8.27 - 8.58 (m, 1H), 8.63 - 8.99 (m, 2H), 10.73 - 11.31 (m, 1H).

[6632] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 3.236분.

[6633] **실시예 195. *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 560)의 합성**



[6634]

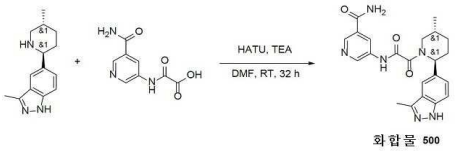
[6635] DMSO(1 mL) 중 *rac*-2,6-다이플루오로-4-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(0.05g, 220.02 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(55.22 mg, 264.03 μmol, Et_3N 염) 및 HATU(117.12 mg, 308.03 μmol)의

교반된 용액에 DIPEA(56.87 mg, 440.04 μmol, 76.65 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 2 - 10분, 90%, MeOH/H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, MeOH; 칼럼: SunFireC18 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 560**, 0.012g, 28.68 μmol, 13.04% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[6636] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.02 (m, 3H), 1.23 - 1.35 (m, 1H), 1.58 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.19 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.40 - 4.04 (m, 1H), 4.98 - 5.53 (m, 1H), 6.85 - 7.02 (m, 2H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 1H), 8.68 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.91 (m, 1H), 11.07 - 11.49 (m, 1H).

[6637] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 2.057분.

[6638] **실시예 196. rac-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 500)의 합성**



화합물 500

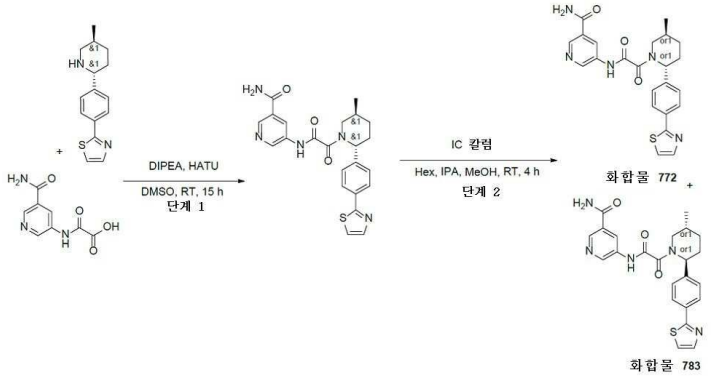
[6639]

[6640] HATU(411.20 mg, 1.08 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(265.63 mg, 1.08 mmol, HCl), 3-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(310 mg, 1.08 mmol) 및 TEA(656.60 mg, 6.49 mmol, 904.40 μL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um; 이동상으로서 40-50% 0-6분 물-메탄올+FA, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 500** rac-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 356.75 μmol, 32.99% 수율)를 제공하였다.

[6641] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.71 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 2.25 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 2.42 - 2.46 (m, 3H), 2.82 - 3.27 (m, 1H), 3.36 - 4.08 (m, 1H), 5.17 - 5.73 (m, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 8.07 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.95 (m, 1H), 11.14 - 11.32 (m, 1H), 12.54 - 12.63 (m, 1H).

[6642] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.640분

[6643] **실시예 197. rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 772) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 783)의 합성**



화합물 772 + 화합물 783

[6644]

[6645] *단계 1: rac-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복*

스아마이드의 합성

[6646] DMSO(4 mL) 중 2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸(315.59 mg, 1.22 mmol), DIPEA(473.56 mg, 3.66 mmol, 638.22 μL) 및 DIPEA(473.56 mg, 3.66 mmol, 638.22 μL)의 교반된 용액에 HATU(557.30 mg, 1.47 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC에 적용하여 rac-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.12g, 266.95 μmol, 21.86% 수율)를 제공하였다.

[6647] HPLC 데이터: 2-10분 50-60% R1/H_2O, 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml ACN), 칼럼: HILIC, 5 마이크로

[6648] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 1.171분.

[6649] *단계 2: rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 772**) 및 rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 783**)의 합성*

[6650] rac-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.12g, 266.95 μmol)를 카이럴 분리에 적용하여, **화합물 772** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.056g, 124.58 μmol, 46.67% 수율) 및 화합물 **783** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.051g, 113.45 μmol, 42.50% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6651] 크로마토그래피 데이터: 칼럼: Phiralpak IC (250*20, 5 mkm),이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 mL/분. 24℃, 파장: 205 nm, 225 nm 체류 시간 (이성질체 1(SR)) **화합물 783** = 35.4; 체류 시간 (이성질체 2(RS) **화합물 772**) = 109.9

[6652] **화합물 772:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 24.123분.

[6653] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.33 - 1.44 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.07 - 2.18 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.81 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.08 (m, 1H), 5.20 - 5.66 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H), 8.11 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.81 (m, 1H), 8.84 - 8.96 (m, 1H), 11.09 - 11.34 (m, 1H).

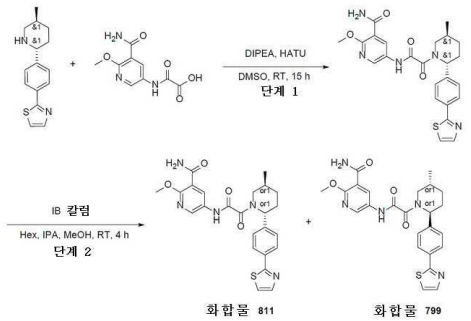
[6654] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.715분.

[6655] **화합물 783:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 20.994분.

[6656] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 2.78 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.09 (m, 1H), 5.20 - 5.69 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.95 (m, 1H), 11.15 - 11.43 (m, 1H).

[6657] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.734분.

[6658] **실시예 198. rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 811) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 799)의 합성**

[6659] 

[6660] *단계 1: rac-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6661] DMSO(3 mL) 중 rac-2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸(0.15g, 580.54 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(138.86 mg, 580.54 μmol, 트라이에틸아민) 및 DIPEA(150.06 mg, 1.16 mmol, 202.23 μL)의 교반된 용액에 HATU(264.89 mg, 696.65 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC에 적용하여 rac-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.085g, 177.25 μmol, 30.53% 수율)를 제공하였다.

[6662] HPLC: 2-10분 50-60% MeOH/H_2O; 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH), 칼럼: SunFire C18, 5 마이크로

[6663] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 1.316분.

[6664] *단계 2: rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 811**) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 799**)의 합성*

[6665] rac-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.085g, 177.25 μmol)를 카이럴 분리에 적용하여, **화합물 811** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.034g, 70.90 μmol, 40.00% 수율) 및 화합물 **799** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.034g, 70.90 μmol, 40.00% 수율)를 제공하였다.

[6666] 분리 데이터: Chiralpak IB 250*20, 5-II 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 15 mL/분; Rt1=23.43분; Rt2=30.94분

[6667] **화합물 811:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 17.214분.

[6668] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.72 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.80 - 3.26 (m, 1H), 3.46 - 3.54 (m, 0.6H), 3.89 - 3.99 (m, 3H), 4.01 - 4.07 (m, 0.4H), 5.20 - 5.69 (m, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 2H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 2H), 8.36 - 8.68 (m, 2H), 10.87 - 11.31 (m, 1H).

[6669] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 2.983분.

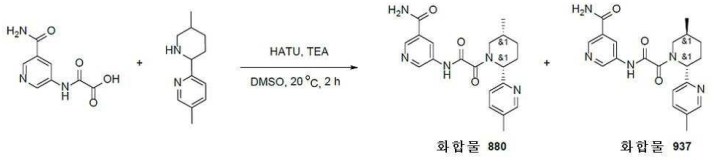
[6670] **화합물 799:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 13.684분.

[6671] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.17 (m, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.79 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 0.6H), 3.87 - 3.97 (m, 3H), 4.01 - 4.06 (m, 0.4H), 5.19 - 5.71 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.67 - 7.75 (m, 2H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 2H), 8.41 - 8.60 (m, 2H), 10.87 - 11.23 (m, 1H).

[6672] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 2.983분.

[6673] **실시예 199. 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스**

아마이드(화합물 880) 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 937)의 합성



[6674]

[6675] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(195.72 mg, 630.64 μmol, N(C2H5)3), 5-메틸-2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(120 mg, 630.64 μmol), HATU(263.77 mg, 693.70 μmol) 및 TEA(70.20 mg, 693.70 μmol, 96.69 μL)를 DMSO(2 mL)에 혼합하고 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 적용하였다.

[6676] HPLC 데이터: 2-10분 20-45% MeCN/H_2O+TFA 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M

[6677] 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(96.7 mg, 253.52 μmol, 40.20% 수율)를 얻었다(시스, 연갈색, 고체). 시스-배열은 2D HNMR에 의해 확인되었다(**화합물 880**, H2359620)

[6678] 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(44.7 mg, 117.19 μmol, 18.58% 수율)를 얻었다(트랜스). 트랜스-배열은 2D HNMR에 의해 확인되었다(**화합물 937**, H2359619)

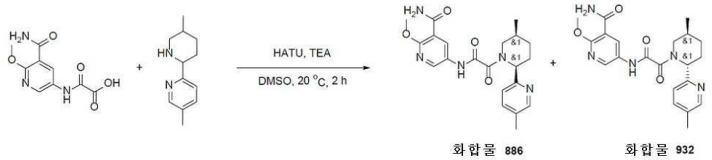
[6679] **화합물 880:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.76 (dd, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 2.27 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.75 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 11.21 (m, 1H).

[6680] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 1.971분.

[6681] **화합물 937:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.19 (m, 1H).

[6682] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.0; Rt = 1.831분.

[6683] **실시예 200. 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 886) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 932)의 합성**



[6684]

[6685] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(214.65 mg, 630.64 μmol, N(C2H5)3), 5-메틸-2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(120 mg, 630.64 μmol), HATU(263.77 mg, 693.70 μmol) 및 TEA(70.20 mg, 693.70 μmol, 96.69 μL)를 DMSO(2 mL)에 혼합하고, 2시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 적용하였다.

[6686] HPLC 데이터: 2-10분 20-45% MeCN/H_2O+TFA 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M

[6687] 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(101.7 mg, 247.17 μmol, 39.19% 수율). 시스-배열은 2D HNMR에 의해 확인되었다(**화합물 886**, H2359596)

[6688] 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마

이드(36.2 mg, 87.98 μmol, 13.95% 수율)를 얻었다. 트랜스-배열은 2D HNMR에 의해 확인되었다(**화합물 932**, H2359618)

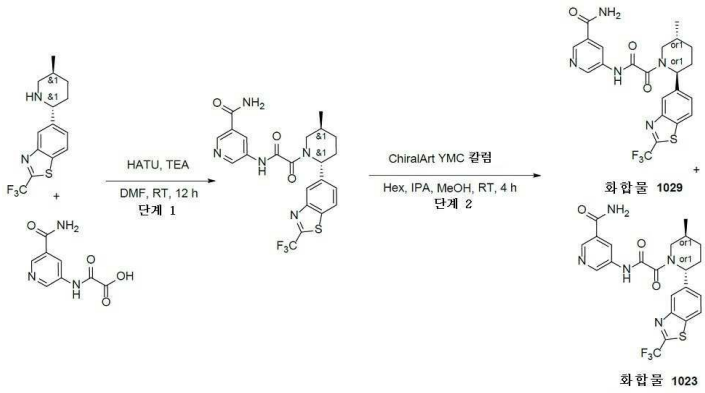
[6689] **화합물 886:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.75 (dd, 3H), 1.02 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.93 (m, 4H), 5.40 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.44 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 11.01 (m, 1H).

[6690] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 412.2; Rt = 2.337분.

[6691] **화합물 932:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 5.37 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 8.48 (m, 3H), 10.98 (m, 1H).

[6692] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 412.0; Rt = 2.194분.

[6693] **실시예 201. rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1029) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1023)의 합성**



[6694]

[6695] *단계 1: rac-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6696] rac-2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(269.87 mg, 1.10 mmol, HCl) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(0.33g, 1.10 mmol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(459.55 mg, 1.21 mmol)에 이어서 TEA(222.36 mg, 2.20 mmol, 306.29 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.46g을 분취(60-80% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 생성물 rac-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.210 g, 427.28 μmol, 38.89% 수율)를 제공하였다.

[6697] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 491.2; 관측치 492.2; Rt = 3.092분.

[6698] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1029**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1023**)의 합성*

[6699] rac-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.210g, 427.28 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: ChiralArt YMC (250*20, 5 um), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 14 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 1029** - rel-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0696g, 141.61 μmol, 33.14% 수율) 및 화합물 **1023** - rel-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0876g, 178.24 μmol, 41.71% 수율)를 제공하였다.

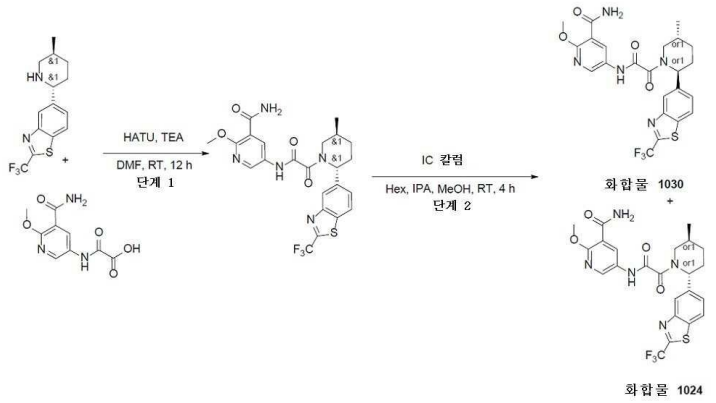
[6700] **화합물 1029:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 18.399분.

[6701] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 491.2; 관측치 492.0; Rt = 1.224분.

[6702] **화합물 1023:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 34.083분.

[6703] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 491.2; 관측치 492.0; Rt = 1.224분.

[6704] **실시예 202. rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1030) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1024)의 합성**



[6705]

[6706] *단계 1: rac-2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6707] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(238.91 mg, 998.86 μmol) 및 rac-5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(0.30g, 998.86 μmol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(417.78 mg, 1.10 mmol)에 이어서 TEA(202.15 mg, 2.00 mmol, 278.44 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.39g을 분취 55-90% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분에 의해 정제하여 생성물 rac-2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1596g, 306.03 μmol, 30.64% 수율)를 제공하였다.

[6708] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.2; 관측치 522.2; Rt = 3.608분.

[6709] *단계 2: rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1030**) 및 rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1024**)의 합성*

[6710] rac-2-메톡시-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1596g, 306.03 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: ChiralPac IC (250*20, 5 um), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 15 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 1030** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0521g, 99.90 μmol, 32.64% 수율) 및 화합물 **1024** - rel-2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0575g, 110.26 μmol, 36.03% 수율)를 제공하였다.

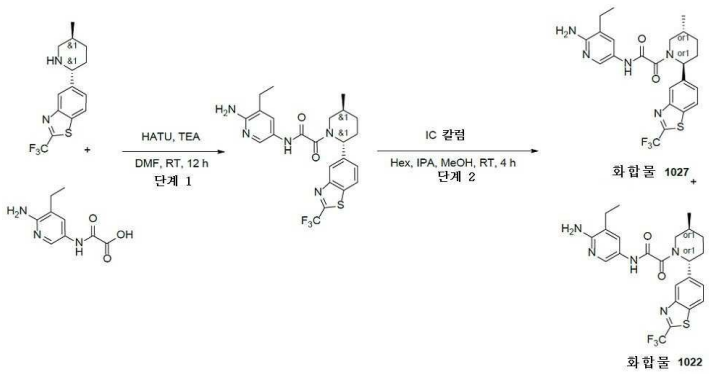
[6711] **화합물 1030:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 19.034분.

[6712] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.0; 관측치 522.0; Rt = 3.459분.

[6713] **화합물 1024:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 29.406분.

[6714] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.0; 관측치 522.0; Rt = 3.459분.

[6715] **실시예 203. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1027) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1022)의 합성**

[6716] 

[6717] *단계 1: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[6718] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(208.96 mg, 998.86 μmol) 및 rac-5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(0.3g, 998.86 μmol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(417.78 mg, 1.10 mmol)에 이어서 TEA(202.15 mg, 2.00 mmol, 278.44 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.39g을 분취 65-85% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30 mL/분에 의해 정제하여 생성물 rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(227.20 mg, 462.23 μmol, 46.28% 수율)를 제공하였다.

[6719] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 491.2; 관측치 492.2; Rt = 2.992분.

[6720] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1027**) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1022**)의 합성*

[6721] rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(227.20 mg, 462.23 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: ChiralArt YMC (250*20, 5 um), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 14 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 1027** - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0675g, 137.33 μmol, 29.71% 수율) 및 화합물 **1022** - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0795g, 161.74 μmol, 34.99% 수율)를 제공하였다.

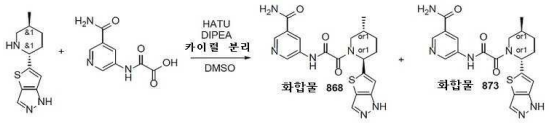
[6722] **화합물 1027:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 12.813분.

[6723] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 491.0; 관측치 492.0; Rt = 1.146분.

[6724] **화합물 1022:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 20.716분.

[6725] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 491.0; 관측치 492.2; Rt = 3.364분.

[6726] **실시예 204. 5-(2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 868 및 화합물 873)의 합성**

[6727] 

[6728] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(236.26 mg, 1.13 mmol), 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(0.25g, 1.13 mmol) 및 DIPEA(437.96 mg, 3.39 mmol, 590.24 μL)를 DMSO(6 mL)에서 온화한 가열하에 혼합하였다. HATU(515.40 mg, 1.36 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(39% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 412; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여 라세미 생성물을 제공하였다. 카이럴 HPLC(IA-I (250*20, 5mkm) 후, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(29 mg, 70.31 μmol, 6.22% 수율) 및 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(29 mg, 70.31 μmol, 6.22% 수율)를 얻었다.

[6729] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 868**의 경우 37.50분 및 **화합물 873**의 경우 54.49분.

[6730] **화합물 868: 체류 시간: 37.50분**

[6731] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.35 - 1.49 (m, 1H), 1.82 - 2.01 (m, 2H), 2.04 - 2.20 (m, 2H), 2.96 - 3.02 (m, 0.4H), 3.39 - 3.43 (m, 0.6H), 3.45 - 4.14 (m, 1H), 5.46 - 5.89 (m, 1H), 6.98 - 7.20 (m, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 7.68 - 8.02 (m, 1H), 8.10 - 8.23 (m, 1H), 8.44 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.94 (m, 2H), 11.19 - 11.32 (m, 1H), 12.93 - 13.36 (m, 1H).

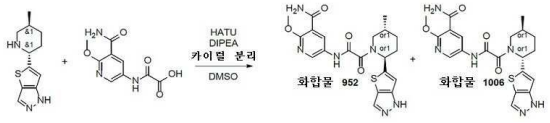
[6732] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 1.676분.

[6733] **화합물 873: 체류 시간: 54.49분**

[6734] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.39 - 1.48 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 2H), 2.05 - 2.24 (m, 2H), 2.96 - 3.02 (m, 0.4H), 3.37 - 3.43 (m, 0.6H), 3.43 - 4.14 (m, 1H), 5.43 - 5.91 (m, 1H), 7.00 - 7.15 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.66 - 8.01 (m, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.70 - 8.94 (m, 2H), 11.11 - 11.39 (m, 1H), 12.79 - 13.38 (m, 1H).

[6735] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 1.700분.

[6736] **실시예 205. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1006 및 화합물 952)의 합성**

[6737] 

[6738] 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(300.79 mg, 1.36 mmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(325.07 mg, 1.36 mmol) 및 DIPEA(526.94 mg, 4.08 mmol, 710.16 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(620.11 mg, 1.63 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(46% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 442; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여 라세미 생성물을 제공하였다. 카이럴 HPLC(Chiral ART 셀룰로스-SC(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12ml/분) 후에, 이성질체 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 90.40 μmol, 6.65% 수율)를 광학적으로 순수한 형태로 단리시켰지만, 미지의 불순물도 포함되었고; HPLC(18% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 442; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))로 정제하여 순수한 생성물을 제공하였다. 이성질체 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(53 mg, 119.78 μmol, 8.81% 수율)를 응하는 시스-불순물과 함께 단리시키고, 카이럴 HPLC(Chiralcel OJ-H (250 * 20

mm, 5 mkm); 이동상: IPA-MeOH, 50-50, 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 254 nm, 306nm), 체류시간(이성질체 A)=21.24분; 체류시간(이성질체 B)=29.74분)에 의해 정제하여 순수한 생성물 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(53 mg, 119.78 μmol, 8.81% 수율)를 제공하였다.

[6739] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 1006**의 경우 74.26분 및 **화합물 952**의 경우 31.77분.

[6740] **화합물 1006: 체류 시간: 74.26분**

[6741] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.06 (m, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 2H), 2.03 - 2.22 (m, 2H), 2.94 - 3.01 (m, 0.4H), 3.39 - 3.44 (m, 0.6H), 3.47 - 3.52 (m, 0.6H), 3.91 - 3.97 (m, 3H), 4.03 - 4.08 (m, 0.4H), 5.42 - 5.88 (m, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 1H), 8.52 - 8.57 (m, 1H), 11.01 (br s, 1H), 13.06 (br s, 1H).

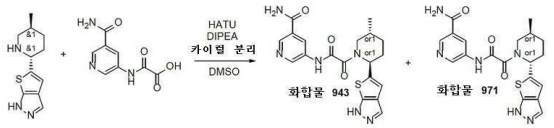
[6742] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 442.2; 관측치 443.2; Rt = 2.428분.

[6743] **화합물 952: 체류 시간: 31.77분**

[6744] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.82 - 1.98 (m, 2H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.92 - 3.42 (m, 1H), 3.47 - 4.06 (m, 4H), 5.45 - 5.86 (m, 1H), 6.97 - 7.15 (m, 1H), 7.63 - 8.04 (m, 3H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 12.93 - 13.34 (m, 1H).

[6745] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 442.2; 관측치 443.2; Rt = 2.430분.

[6746] **실시예 206. 5-(2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 971 및 화합물 943)의 합성**

[6747] 

[6748] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(284.26 mg, 1.36 mmol), 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*2H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(300.79 mg, 1.36 mmol) 및 DIPEA(526.94 mg, 4.08 mmol, 710.16 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(620.11 mg, 1.63 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(40-90% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 498; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L)) 및 카이럴 HPLC(Chiralpak IA-II (250*30, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(55 mg, 133.34 μmol, 9.81% 수율) 및 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(90 mg, 218.20 μmol, 16.06% 수율) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(55 mg, 133.34 μmol, 9.81% 수율)를 제공하였다.

[6749] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 971**의 경우 81.55분 및 **화합물 943**의 경우 41.81분.

[6750] **화합물 971: 체류 시간: 81.55분**

[6751] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.94 (bds, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.23 (bds, 1H), 13.29 (bds, 1H).

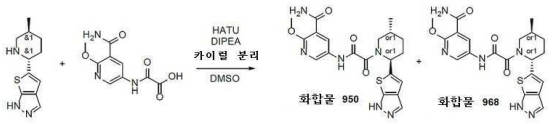
[6752] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 2.028분.

[6753] **화합물 943: 체류 시간: 41.81분**

[6754] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (bds, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.23 (bds, 1H), 13.29 (bds, 1H).

[6755] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 2.020분.

[6756] **실시예 207. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 950 및 화합물 968)의 합성**

[6757] 

[6758] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(325.07 mg, 1.36 mmol), 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*2H*-티에노[2,3-c]피라졸(300.79 mg, 1.36 mmol) 및 DIPEA(526.94 mg, 4.08 mmol, 710.16 μL)를 DMSO(6 mL)에서 온화한 가열하에 혼합하였다. HATU(620.11 mg, 1.63 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(45-50% 0.5-6분 물-MeOH; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 R1); 목표 질량 442; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하고, 정제된 라세미 혼합물을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H(250*30, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 30 ml/분)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(210 mg, 474.59 μmol, 34.92% 수율) 및 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(140 mg, 316.39 μmol, 23.28% 수율) 및 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(210 mg, 474.59 μmol, 34.92% 수율)를 제공하였다.

[6759] 분석 조건(칼럼: OD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 950**의 경우 11.75분 및 **화합물 968**의 경우 14.25분.

[6760] **화합물 950: 체류 시간: 11.75분**

[6761] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.30 (m, 1H).

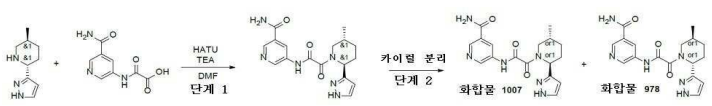
[6762] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 2.390분.

[6763] **화합물 968: 체류 시간: 14.25분**

[6764] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.30 (m, 1H).

[6765] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 2.394분.

[6766] **실시예 208. 5-(2-(5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 978 및 화합물 1007)의 합성**

[6767] 

[6768] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6769] HATU(702.48 mg, 1.85 mmol)를 DMF(6 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘(400 mg, 1.68 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(474.41 mg, 1.93 mmol, HCl) 및 TEA(1.36g, 13.44 mmol, 1.87 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 1시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에

서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 5-55% 0-5분 H_2O/MeOH; 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(125 mg, 350.75 μmol, 20.88% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[6770] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.694분.

[6771] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 978** 및 **화합물 1007**)*

[6772] 라세미 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(125 mg, 350.75 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC (250*20, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분, 칼럼 온도:20℃; 파장: 205 nm, 215 nm)에 적용하여, **화합물 1007** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(28 mg, 78.57 μmol, 22.40% 수율)(RT=36.540분.), 및 화합물 **978** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(32 mg, 89.79 μmol, 25.60% 수율)(RT=58.232분.)를 제공하였다.

[6773] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 978**의 경우 31.91분 및 **화합물 1007**의 경우 22.90분.

[6774] **화합물 978: 체류 시간: 31.91분**

[6775] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.69 - 0.95 (m, 3H), 1.16 - 1.40 (m, 2H), 1.54 - 1.69 (m, 1H), 1.76 - 2.00 (m, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 2.73 - 2.96 (m, 1H), 3.42 - 3.62 (m, 1H), 6.01 - 6.34 (m, 1H), 7.24 - 7.62 (m, 2H), 7.64 - 7.89 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 8.46 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 11.09 - 11.19 (m, 1H).

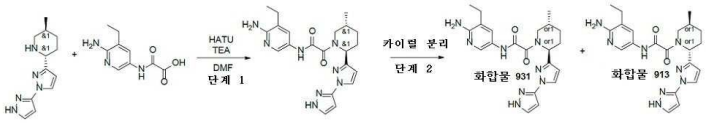
[6776] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.637분.

[6777] **화합물 1007: 체류 시간: 22.90분**

[6778] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.69 - 0.95 (m, 3H), 1.16 - 1.40 (m, 2H), 1.54 - 1.69 (m, 1H), 1.76 - 2.00 (m, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 2.73 - 2.96 (m, 1H), 3.42 - 3.62 (m, 1H), 6.01 - 6.34 (m, 1H), 7.24 - 7.62 (m, 2H), 7.64 - 7.89 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 8.46 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 11.09 - 11.19 (m, 1H).

[6779] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.638분.

[6780] **실시예 209. 2-(2-(*1'H*-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 931 및 화합물 913)의 합성**

[6781] 

[6782] *단계 1: 2-(2-(1'H-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[6783] HATU(798.01 mg, 2.10 mmol)를 DMF(4.5 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘(650 mg, 1.91 mmol, 3HCl), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(399.15 mg, 1.91 mmol) 및 TEA(1.5g, 14.82 mmol, 2.07 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 1.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um) 이동상: 45-55% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여 230 mg의 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 역상 HPLC(칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um;이동상: 20-70% 0-5분 H_2O/MeOH; 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(64 mg, 151.49 μ

mol, 7.94% 수율)를 분홍색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[6784] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.017분.

[6785] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 931** 및 **화합물 913**)*

[6786] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(64 mg, 151.49 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼 Chiralpak AD-H-II (250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분.; 칼럼 온도 20℃; 파장: 230nm, 225 nm)에 적용하여, **화합물 913** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(21 mg, 49.71 μmol, 32.81% 수율)(RT=26.645분), 및 화합물 **931** *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22.6 mg, 53.49 μmol, 35.31% 수율)(RT=36.187분)를 제공하였다.

[6787] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 931**의 경우 46.80분 및 **화합물 913**의 경우 37.45분.

[6788] **화합물 931: 체류 시간: 46.80분**

[6789] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.63 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).

[6790] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.947분.

[6791] **화합물 913: 체류 시간: 37.45분**

[6792] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.07 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 5.63 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).

[6793] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.931분.

[6794] **실시예 210. 5-(2-(2-(*1'H*-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 894 및 화합물 881)의 합성**

[6795] 

[6796] *단계 1: 5-(2-(2-(1'H-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드의 합성*

[6797] HATU(798.01 mg, 2.10 mmol)를 DMF(4.5 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘(650 mg, 1.91 mmol, 3HCl), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(456.35 mg, 1.91 mmol) 및 TEA(1.5g, 14.82 mmol, 2.07 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 1.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um) 이동상: 40-65% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(230 mg, 508.33 μmol, 26.64% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[6798] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 2.399분.

[6799] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 894** 및 **화합물 881**)*

[6800] 라세미 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미

노]피리딘-3-카복스아마이드(230 mg, 508.33 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼:Chiralpak AD-H III (250*30mm,5mkm);이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 ml/분)에 적용하여, **화합물 894** 2-메톡시-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(47.8 mg, 105.64 μmol, 20.78% 수율)(RT=21.268분), 및 화합물 **881** 2-메톡시-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(59.5 mg, 131.50 μmol, 25.87% 수율)(RT=29.096분)을 제공하였다.

[6801] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 894**의 경우 22.91분 및 **화합물 881**의 경우 33.22분.

[6802] **화합물 894: 체류 시간: 22.91분**

[6803] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.39 (m, 1H), 2.00 (m, 5H), 3.78 (m, 4H), 5.47 (dd, 1H), 6.41 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H), 8.53 (m, 2H), 11.01 (s, 1H), 12.79 (s, 1H).

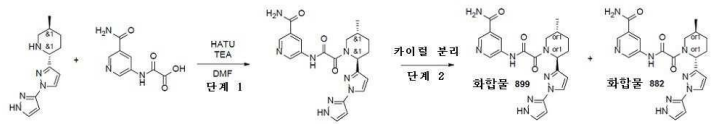
[6804] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.118분.

[6805] **화합물 881: 체류 시간: 33.22분**

[6806] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 3.78 (m, 5H), 5.48 (dd, 1H), 6.41 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.99 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

[6807] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.120분.

[6808] **실시예 211. 5-(2-(2-(*1'H*-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 (화합물 899 및 화합물 882)의 합성**

[6809] 

[6810] *단계 1: 5-(2-(2-(1'H-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6811] HATU(798.01 mg, 2.10 mmol)를 DMF(4.5 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘(650 mg, 1.91 mmol, 3HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(468.63 mg, 1.91 mmol, HCl) 및 TEA(1.5g, 14.82 mmol, 2.07 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 1.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 25-50% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(56 mg, 132.56 μmol, 6.95% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다(모두 3개의 분획을 분취 카이럴 HPLC에 적용하였다).

[6812] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 2.060분.

[6813] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 899** 및 **화합물 882**)*

[6814] Racamic 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(56 mg, 132.56 μmol)을 분취 카이럴 HPLC(Chiralcel OJ-H-I (250*20, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm)에 적용하여, **화합물 899** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(13.7 mg, 32.43 μmol, 24.46% 수율)(RT=14.700분), 및 화합물 **882** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(15.2 mg, 35.98 μmol, 27.14% 수율)(RT=33.865분)를 제공하였다.

[6815] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 899**의 경우 11.87분 및 **화합물 882**의 경우 33.79분.

[6816] **화합물 899: 체류 시간: 11.87분**

[6817] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.40 (m, 1H), 2.02 (m, 5H), 3.68 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 11.22 (s, 1H), 12.79 (s, 1H).

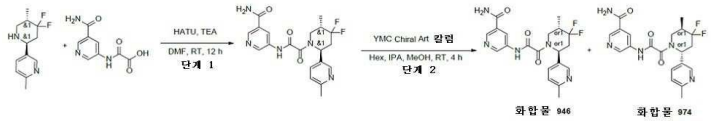
[6818] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.016분.

[6819] **화합물 882: 체류 시간: 33.79분**

[6820] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 5.48 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 11.19 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

[6821] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.016분.

[6822] **실시예 212. rel-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 946) 및 rel-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 974)의 합성**

[6823] 

[6824] *단계 1: rac-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6825] 5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘(0.35g, 1.55 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(417.93 mg, 1.70 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(782.63 mg, 7.73 mmol, 1.08 mL)의 용액에, HATU(705.79 mg, 1.86 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, HPLC(5-5-50% 0-1-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올) 목표 질량 417.42 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(170 mg, 407.27 μmol, 26.33% 수율)를 얻었다.

[6826] 이 화합물은 HNMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[6827] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 1.295분.

[6828] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 946**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 974**)의 합성*

[6829] rac-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.17g, 407.27 μmol)를 카이럴 분리시켜(샘플 정보: YMC Chiral Art(250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 12 mL/분), **화합물 946** - rel-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(81 mg, 194.05 μmol, 95.29% 수율) 및 화합물 **974** - rel-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(84 mg, 201.24 μmol, 98.82% 수율)를 얻었다.

[6830] **화합물 946:** RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 0.6 mL/분) = 6.533분.

[6831] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 - 1.15 (m, 3H), 2.12 - 2.28 (m, 1H), 2.37 - 2.45 (m, 4H), 2.80 - 2.91 (m, 1H), 3.01 - 3.47 (m, 1H), 3.81 - 4.29 (m, 1H), 5.57 - 5.88 (m, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 2H), 8.07 - 8.21 (m, 1H), 8.37 - 8.52 (m, 2H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.95 (m, 1H), 11.16 - 11.39 (m, 1H).

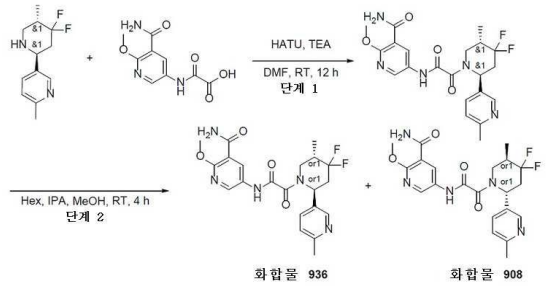
[6832] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.4; Rt = 1.332분.

[6833] **화합물 974:** RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 0.6 mL/분) = 7.087분.

[6834] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 - 1.13 (m, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 2.37 - 2.45 (m, 4H), 2.79 - 2.90 (m, 1H), 3.00 - 3.46 (m, 1H), 3.79 - 4.29 (m, 1H), 5.57 - 5.87 (m, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 2H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.34 - 8.53 (m, 2H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 11.15 - 11.38 (m, 1H).

[6835] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.4; Rt = 1.338분.

[6836] **실시예 213. rel-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 936) 및 rel-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 908)의 합성**

[6837] 

[6838] *단계 1: rac-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6839] 5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘(0.35g, 1.55 mmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(406.98 mg, 1.70 mmol) 및 트라이에틸아민(782.63 mg, 7.73 mmol, 1.08 mL)의 용액에, HATU(705.79 mg, 1.86 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, HPLC: 15-65% 0-5분 H_2O/MeOH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올) 목표 질량 447.45 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.27g, 603.44 μmol, 39.01% 수율)를 얻었다.

[6840] 이 화합물은 HNMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[6841] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.2; Rt = 1.747분.

[6842] *단계 2: rel-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 936**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 908**)의 합성*

[6843] rac-5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(0.27g, 603.44 μmol)를 카이럴 분리시켜(Chiralpak IC-II (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분),

5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(106 mg, 236.91 μmol, 78.52% 수율) 및 5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(98 mg, 219.03 μmol, 72.59% 수율)를 얻었다.

[6844] **화합물 936:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 23.904분.

[6845] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (d, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.91 (m, 3H), 5.72 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.49 (m, 2H), 11.09 (m, 1H)

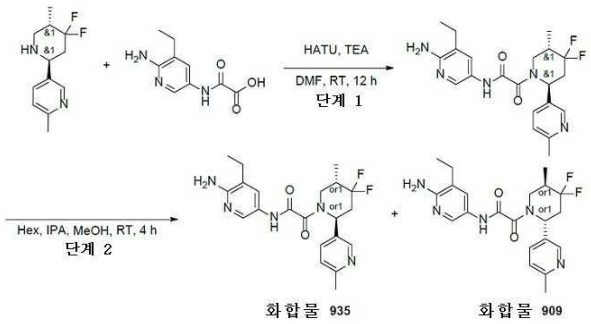
[6846] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.4; Rt = 1.648분.

[6847] **화합물 908:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 39.401분.

[6848] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.93 (m, 3H), 5.72 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.49 (m, 2H), 11.08 (m, 1H).

[6849] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.4; Rt = 1.650분.

[6850] **실시예 214. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 935) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 909)의 합성**

[6851] 

[6852] *단계 1: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[6853] 5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘(0.35g, 1.55 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(355.97 mg, 1.70 mmol) 및 트라이에틸아민(782.63 mg, 7.73 mmol, 1.08 mL)의 용액에, HATU(705.79 mg, 1.86 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, HPLC: 15-65% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올) 목표 질량 417.46 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.2g, 479.10 μmol, 30.97% 수율)를 얻었다.

[6854] 이 화합물은 HNMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[6855] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.0; 관측치 418.0; Rt = 1.282분.

[6856] *단계 2 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 935**) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 909**)의 합성*

[6857] rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.2g, 479.10 μmol)를 카이럴 분리시켜(YMC Chiral Art(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 mL/분), rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메

틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(86 mg, 206.01 μmol, 86.00% 수율) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(86 mg, 206.01 μmol, 86.00% 수율)를 얻었다.

[6858] **화합물 935:**

[6859] RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 15.626분.

[6860] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.08 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.40 (m, 5H), 2.57 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 5.70 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.58 (m, 1H).

[6861] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 1.298분.

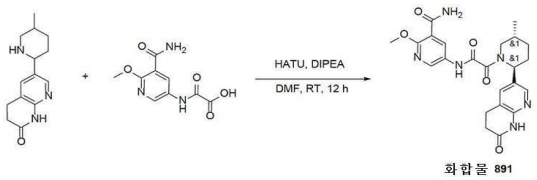
[6862] **화합물 909:**

[6863] RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 19.9458분.

[6864] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.08 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (m, 6H), 2.91 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 5.71 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.58 (m, 1H).

[6865] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 1.335분.

[6866] **실시예 215. rac-2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 891)의 합성**



화합물 891

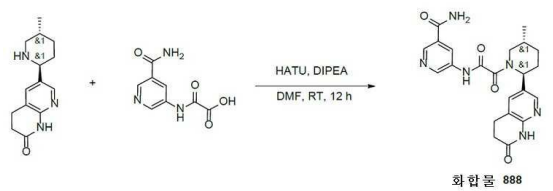
[6867]

[6868] rac-6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(200 mg, 815.26 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(195.00 mg, 815.26 μmol), 트라이에틸아민(412.48 mg, 4.08 mmol, 568.16 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(464.98 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 24℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10 mL) 중 SiliaMetS® DMT(50mg)와 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10분 50-100% 메탄올/H_2O)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(51 mg, 109.33 μmol, 13.41% 수율)를 얻었다.

[6869] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.32 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 10.44 (m, 1H), 11.01 (m, 1H).

[6870] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 1.028분.

[6871] **실시예 216. rac-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 888)의 합성**



화합물 888

[6872]

[6873] rac-6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(200 mg, 815.26 μmol), 2-[(5-

카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(200.24 mg, 815.26 μmol, HCl), 트라이에틸아민(412.48 mg, 4.08 mmol, 568.16 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(464.98 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10ml) 중 SiliaMetS® DMT(50mg)와 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10분 50-100% 메탄올/H_2O)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(126.9 mg, 290.75 μmol, 35.66% 수율)를 얻었다.

[6874] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 10.44 (m, 1H), 11.22 (m, 1H).

[6875] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.0; Rt = 0.930분.

[6876] **실시예 217. 5-(2-(2-(2-아미노벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 (화합물 987 및 화합물 1001)의 합성**

[6877] 

[6878] *단계 1: 5-(2-(2-(2-아미노벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[6879] HATU(169.09 mg, 444.70 μmol)를 DMF(4 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(100 mg, 404.27 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(114.19 mg, 464.91 μmol, HCl) 및 TEA(204.54 mg, 2.02 mmol, 281.74 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 10-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(106 mg, 241.73 μmol, 59.79% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[6880] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.810분.

[6881] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 987** 및 **화합물 1001**)*

[6882] 라세미 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]피리딘-3-카복스아마이드(106 mg, 241.73 μmol) 및 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-I (250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH,50-25-25; 유량: 12 ml/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm, 254nm)에 적용하여 **화합물 1001** 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(45 mg, 102.62 μmol, 42.45% 수율)(RT=22.501분) 및 화합물 **987** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(116 mg, 조질물)(RT=39.531분)를 제공하였다.

[6883] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 987**의 경우 43.57분 및 **화합물 1001**의 경우 23.68분.

[6884] **화합물 987: 체류 시간: 43.57분**

[6885] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 2.80 - 3.20 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.16 - 5.66 (m, 1H), 6.92 - 7.03 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.82 - 8.94

(m, 1H), 11.06 - 11.43 (m, 1H).

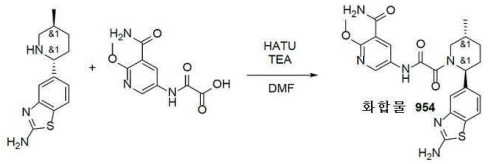
[6886] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.705분.

[6887] **화합물 1001: 체류 시간: 23.68분**

[6888] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 2.80 - 3.20 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 5.16 - 5.66 (m, 1H), 6.92 - 7.03 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.82 - 8.94 (m, 1H), 11.06 - 11.43 (m, 1H).

[6889] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.703분.

[6890] **실시예 218. 2-메톡시-5-(2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 954)의 합성**

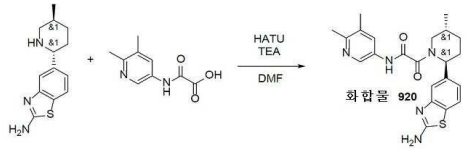
[6891] 

[6892] HATU(169.09 mg, 444.70 μmol)를 DMF(4 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(100 mg, 404.27 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(111.20 mg, 464.91 μmol) 및 TEA(163.63 mg, 1.62 mmol, 225.39 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 15-65% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, **화합물 954** 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(123 mg, 262.52 μmol, 64.94% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6893] **화합물 954:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.08 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.08 - 2.29 (m, 2H), 2.75 - 3.02 (m, 1H), 3.43 - 4.03 (m, 4H), 5.14 - 5.64 (m, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 8.38 - 8.47 (m, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 1H), 11.06 (s, 1H).

[6894] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 2.106분.

[6895] **실시예 219. 2-(2-(2-아미노벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 920)의 합성**

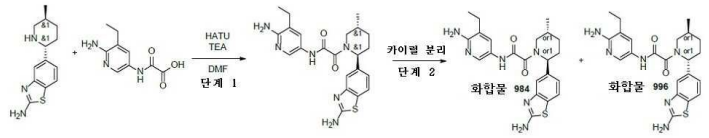
[6896] 

[6897] HATU(169.09 mg, 444.70 μmol)를 DMF(4 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(100 mg, 404.27 μmol), 2-[(5,6-다이메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(137.32 mg, 464.91 μmol) 및 TEA(163.63 mg, 1.62 mmol, 225.39 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 50-80% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, **화합물 920** 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(70 mg, 165.28 μmol, 40.88% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[6898] **화합물 920:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (dd, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 5.37 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 10.92 (m, 1H).

[6899] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 1.861분.

[6900] **실시예 220. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-아미노벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 984 및 화합물 996)의 합성**

[6901] 

[6902] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-아미노벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[6903] HATU(169.09 mg, 444.70 μmol)를 DMF(4 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(100 mg, 404.27 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(97.26 mg, 464.91 μmol) 및 TEA(163.63 mg, 1.62 mmol, 225.39 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 20-70% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(110 mg, 250.83 μmol, 62.04% 수율)를 분홍색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[6904] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.781분.

[6905] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 984** 및 **화합물 996**)*

[6906] 라세미 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(110 mg, 250.83 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-I (250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH,50-25-25; 유량: 12 ml/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm, 254nm)에 적용하여, 조질의 제1 분획(RT=30.983분), 및 화합물 **996** 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(46.8 mg, 106.72 μmol, 42.55% 수율)(RT=48.378분)를 제공하였다. 조질의 제1 분획을 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-II(250*20, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm)에 의해 정제하여 **화합물 984** 2-[(*2S,5R*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(53 mg, 120.85 μmol, 48.18% 수율)(RT=44.479분)를 제공하였다.

[6907] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 996**의 경우 64.84분 및 **화합물 984**의 경우 34.41분.

[6908] **화합물 996: 체류 시간: 64.84분**

[6909] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 1.98 - 2.15 (m, 1H), 2.17 - 2.27 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.75 - 3.26 (m, 1H), 3.45 - 4.03 (m, 1H), 5.14 - 5.66 (m, 3H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 3H), 7.59 - 7.66 (m, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 1H), 10.37 - 10.62 (m, 1H).

[6910] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.700분.

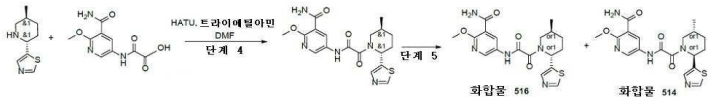
[6911] **화합물 984: 체류 시간: 34.41분**

[6912] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.65

- 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.73 - 3.24 (m, 1H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.15 - 5.67 (m, 3H), 6.91 - 7.02 (m, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 1H), 10.43 - 10.62 (m, 1H).

[6913] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.690분.

[6914] **실시예 221. 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-티아졸-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 514) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 516)의 합성**

[6915] 

[6916] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(no]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6917] 5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸(0.25g, 1.37 mmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(466.81 mg, 1.37 mmol, Et3N) 및 트라이에틸아민(693.90 mg, 6.86 mmol, 955.78 μL)의 용액에, HATU(547.55 mg, 1.44 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 40-40-75% 0-1-5분 물-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 403 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 371.79 μmol, 27.11% 수율)를 제공하였다.

[6918] 이 물질은 NMR-스펙트럼 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[6919] LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 403.1; 관측치 404.2; Rt = 2.305분.

[6920] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-티아졸-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 514**) 및 2-메톡시-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 516**)의 합성*

[6921] 거울상이성질체를 다음 조건에서 분리시켰다 - 칼럼: Chiral ART 셀룰로스-SC (250*20, 5 mkm); 이동상: IPA-MeOH, 50-50, 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 218 nm, 246 nm, 302nm), 체류시간(**화합물 514**) = 17.49분; 체류시간(**화합물 516**) = 34.43분

[6922] 분리된 거울상이성질체는 다음 조건에서 추가로 정제하였다:

[6923] 칼럼: Chiralcel OJ-H (250*20 mm/5m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 218 nm, 246 nm, 302 nm),

[6924] 체류시간(**화합물 514**) = 41.12분

[6925] 체류시간(**화합물 516**) = 30.488분

[6926] **화합물 514:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.38 - 1.48 (m, 1H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 2.29 (m, 1H), 2.78 - 3.27 (m, 1H), 3.43 - 3.50 (m, 0.7H), 3.92 - 3.96 (m, 3H), 4.02 - 4.05 (m, 0.3H), 5.53 - 5.92 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.79 - 7.88 (m, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 8.51 - 8.56 (m, 1H), 9.02 - 9.09 (m, 1H), 10.93 - 11.19 (m, 1H).

[6927] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 403.5; 관측치 404.0; Rt = 4.221분.

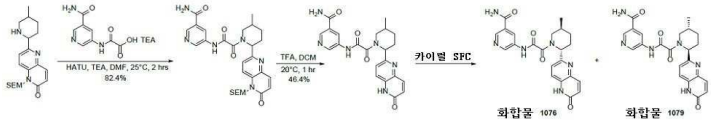
[6928] RT(IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분) = 33.40분

[6929] **화합물 516:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.37 - 1.47 (m, 1H), 1.79 - 1.87 (m, 1H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 2.09 - 2.24 (m, 1H), 2.80 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 0.7H), 3.93 - 3.96 (m, 3H), 4.02 - 4.06 (m, 0.3H), 5.46 - 5.95 (m, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 2H), 7.78 - 7.88 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.51 - 8.56 (m, 1H), 9.03 - 9.08 (m, 1H), 11.00 - 11.04 (m, 1H).

[6930] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 403.5; 관측치 404.0; Rt = 4.222분.

[6931] RT(IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분) = 27.93분

[6932] **실시예 222. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1076) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1079)의 합성**

[6933] 

[6934] *단계 1: 5-[[2-[5-메틸-2-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6935] DMF(6 mL) 중 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-온(300 mg, 0.803 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(100 mg, 0.322 mmol, Et_3N), HATU(147 mg, 0.387 mmol) 및 TEA(0.130 mL, 0.933 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(100 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~50% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 이어서 MeOH 0~5%와 함께 EtOAc/MeOH, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 5-[[2-[5-메틸-2-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 82.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z: 계산치 565.3, 관측치 565.3.

[6936] *단계 2: 5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6937] DCM(5 mL) 중 5-[[2-[5-메틸-2-[6-옥소-5-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)-1,5-나프티리딘-2-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(140 mg, 0.248 mmol)의 혼합물에 TFA(1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 pH = 8로 조정하고, 이어서, 이 혼합물을 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~20%의 MeOH와 함께 DCM/MeOH, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50 mg, 46.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2, 관측치 435.2; HPLC: 90.34%@254nm.

[6938] *단계 3: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1076**) 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1079**)의 합성*

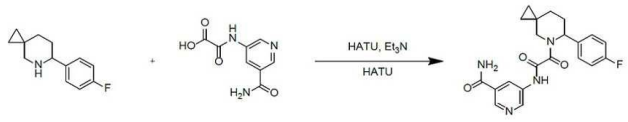
[6939] 5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50 mg, 0.115 mmol)를 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralcel OJ-H 250 mm X 30 mm×5 μm; 이동상: 초임계 CO_2/MeOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 70/30; 유량: 70mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜, ***화합물 1076*** (피크 3, 체류 시간 = 4.899분) **및 화합물** ***1079***(피크 4, 체류 시간 = 6.996분)를 제공하였다.

[6940] **화합물 1076**: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10.5 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 3, 체류 시간 = 4.899분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 - 8.95 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.71 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (br s, 2H), 6.71 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.71 (m, 1H), 2.44 (br dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.81 (br t, J = 12.7

Hz, 2H), 1.36 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2, 관측치 435.1; HPLC: 100%@254nm; 97.5%ee.

[6941] **화합물 1079**: 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-옥소-5H-1,5-나프티리딘-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 4, 체류 시간 = 6.996분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 - 8.94 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (br s, 2H), 6.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.68 (m, 1H), 2.41 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.99 - 2.20 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.70 - 1.87 (m, 2H), 1.36 (br d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2, 관측치 435.1; HPLC: 100%@254nm; 100%ee.

[6942] **실시예 223. 5-(2-(6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 776)의 합성**



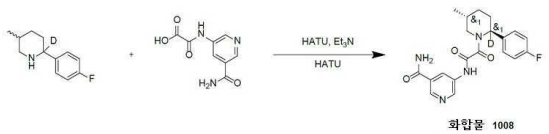
[6943]

[6944] DMF(1.00 mL) 중 산 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산(36 mg, 0.17 mmol) 및 6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥탄(35 mg, 0.17 mmol)의 교반된 용액에 HATU(65 mg, 0.17 mmol) 및 트라이에틸아민(52 mg, 71 μL, 0.51 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2x)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5/5 사이클로헥산/에틸아세테이트 내지 0/1)에 의해 정제하여 벤질 5-(2-(6-(4-플루오로페닐)-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 776**)를 백색 고체로서 제공하였다(14mg, 25%)

[6945] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.7H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.3H), 8.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.7H), 8.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.3H), 8.62 (t, *J* = 2.2 Hz, 0.7H), 8.58 (t, *J* = 2.2 Hz, 0.3H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.19-7.10(m, 2H), 5.90 (app s, 0.7H), 5.52 (app s, 0.3H), 3.63 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.3H), 3.52 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.7H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.32-2.01 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.70-0.59 (m, 1H), 0.48-0.32 (m, 3H).

[6946] ^{19}F NMR (CD_3OD, 376 MHz) δ -118.3, 118.1.

[6947] **실시예 224. 5-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1008)의 합성**



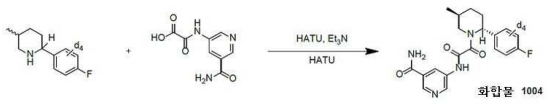
[6948]

[6949] DMF(0.2 mL) 중 산 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산 하이드로클로라이드(108 mg, 0.51 mmol) 및 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-2-d(100 mg, 0.51 mmol)의 교반된 용액에 HATU(196 mg, 0.51 mmol) 및 트라이에틸아민(215 μL, 1.54 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2x)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2/MeOH 10/0 내지 9/1)에 의해 정제시켜 5-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 1008**)를 백색 고체로서 제공하였다(60 mg, 30%).

[6950] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 9.93 (s, 1H), 9.06-8.91 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.04-6.90 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.41 (d, J = 13.2Hz, 0.7H), 4.12 (d, J = 13.2 Hz, 0.3H) 3.28 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 3H)

[6951] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -115.9, -115.8.

[6952] **실시예 225. 5-(2-(2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1004)의 합성**

[6953] 

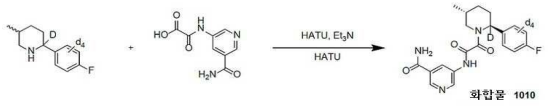
[6954] DMF(4 mL) 중 산 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산 하이드로클로라이드(62 mg, 0.25 mmol) 및 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘 (50 mg, 0.25 mmol)의 교반된 용액에 HATU(96 mg, 0.25 mmol) 및 트라이에틸아민(140 μL, 1.0 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2x)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트 10/0 내지 0/10)에 의해 정제하여, 5-(2-(2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 1004**)를 백색 고체로서 제공하였다(60 mg, 30%)

[6955] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.3 (s, 0.6H), 11.2 (m, 0.4H), 8.93 (app d, 0.6H), 8.86 (s, 0.4H), 8.81 (s, 0.6H), 8.77 (s,0.4H), 8.52 (s, 0.6H), 8.48 (s, 0.4H), 8.20 (s, 0.6H), 8.16 (s, 0.4H), 7.65 (s, 0.6H), 7.60 (s, 0.4H), 5.59 (s, 0.6H), 5.16 (s, 0.4H), 3.48 (d, J = 13.6 Hz), 3.25 (dd, J = 3.2, 13.7 Hz, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H) 2.24-1.80 (m, 3.4H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 3H)

[6956] ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -116.9, -117.0.

[6957] LRMS (APCI$^-$) m/z ($C_{20}H_{16}D_4FN_4O_3$): 이론치 387.2, 실험치 387.3.

[6958] **실시예 226. 5-(2-(2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1010)의 합성**

[6959] 

[6960] DMF(0.2 mL) 중 산 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산 하이드로클로라이드(108 mg, 0.51 mmol) 및 2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-2-d (100 mg, 0.51 mmol)의 교반된 용액에 HATU(196 mg, 0.51 mmol) 및 트라이에틸아민(215 μL, 1.54 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2x)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2/MeOH 10/0 내지 9/1)에 의해 정제하여, 5-(2-(2-(4-플루오로페닐-2,3,5,6-d4)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 1010**)를 백색 고체로서 제공하였다(60 mg, 30%)

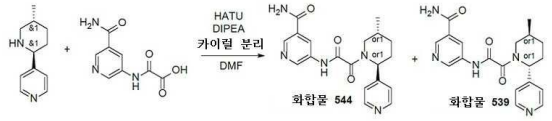
[6961] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.3 (s, 0.6H), 11.2 (m, 0.4H), 8.93 (app d, 0.6H), 8.87 (s, 0.4H), 8.81 (app d, 0.6H), 8.77 (app d,0.4H), 8.52 (s, 0.6H), 8.48 (s, 0.4H), 8.20 (s, 0.6H), 8.16 (s, 0.4H), 7.64 (s, 0.6H), 7.60 (s, 0.4H), 4.04 (d, J = 13.2Hz, 0.7H), 4.12 (d, J = 13.0 Hz, 0.3H), 3.25 (d, J = 3.4, 14.3 Hz, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H) 2.27-1.85 (m, 3.4 H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.10-1.01 (m,

3H)

[6962] ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -116.9, -117.0.

[6963] LRMS (APCI$^+$) m/z ($C_{20}H_{16}D_5FN_4O_3H$): 이론치 390.1, 실험치 390.4.

[6964] **실시예 227. 5-(2-(5-메틸-2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 539 및 화합물 544)의 합성**

[6965] 

[6966] 4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(0.3g, 1.70 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(356.00 mg, 1.70 mmol, TEA) 및 DIPEA(659.92 mg, 5.11 mmol, 889.38 μL)를 DMF(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(776.60 mg, 2.04 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(0-25%,0.5-6.5분; 30 ml/분; 물-MeCN(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 368; 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)에 의해 정제하고, 얻어진 라세미 혼합물을 카이럴 HPLC(System 2. 칼럼: Chiralpak IA(250*20 mm*5 mm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 210 nm, 215 nm, 254nm)에 의해 분리시켜, 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(44 mg, 119.76 μmol, 7.04% 수율) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(43 mg, 117.04 μmol, 6.88% 수율)를 제공하였다.

[6967] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 539**의 경우 38.74분 및 **화합물 544**의 경우 31.88분.

[6968] **화합물 539: 체류 시간: 38.74분**

[6969] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.73 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.12 (m, 1H), 5.18 - 5.63 (m, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 2H), 7.52 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 1H), 8.53 - 8.63 (m, 2H), 8.70 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.14 - 11.38 (m, 1H).

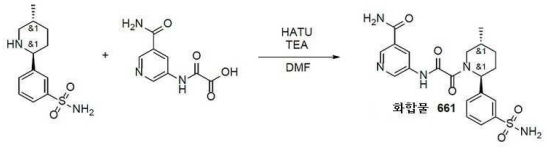
[6970] LCMS(ESI): [M]$^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.211분.

[6971] **화합물 544: 체류 시간: 31.88분**

[6972] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.51 - 1.60 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.15 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 1H), 2.74 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.10 (m, 1H), 5.17 - 5.63 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.53 - 7.67 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 2H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 11.19 - 11.31 (m, 1H).

[6973] LCMS(ESI): [M]$^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.209분.

[6974] **실시예 228. 5-(2-(5-메틸-2-(3-설파모일페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 661)의 합성**

[6975] 

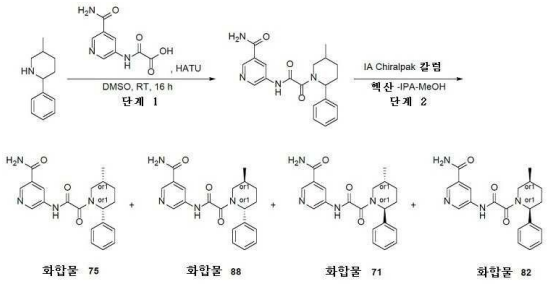
[6976] DMF(4 mL) 중 3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]벤젠설폰아마이드(490 mg, 1.93 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(473.19 mg, 1.93 mmol, HCl) 및 TEA(584.83 mg, 5.78 mmol, 805.55 uL)의 교반된 혼합물에 HATU(805.76 mg, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다.

이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5um; 0-1-6분 5-5-50% 물-CAN (NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(190 mg, 426.50 umol, 22.14% 수율)를 제공하였다.

[6977] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.24 (m, 1H).

[6978] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.4; 관측치 446.2; Rt = 1.855분.

[6979] **실시예 229. 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 75), 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 88), 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 71), 및 5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 82)의 합성**

[6980] 

[6981] *단계 1: 5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[6982] 5-메틸-2-페닐-피페리딘(200 mg, 1.14 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(354.14 mg, 1.14 mmol, N(Et)$_3$) 및 HATU(477.27 mg, 1.26 mmol)를 DMSO(4 mL)에 혼합하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 최종 용액을 HPLC(03_MeCN 2-9분 20-45% MeCN, 30 ml/분 칼럼: SunFire C18 100*19 5 마이크로M)에 적용하여, 5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(229 mg, 624.98 μmol, 54.77% 수율)를 제공하였다.

[6983] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.54 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.82 (m, 2H).

[6984] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.1; 관측치 367.2; Rt = 1.199분.

[6985] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 75**), 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 88**), 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 71**), 및 5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 82**)의 합성*

[6986] 5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드를 IA(250*25, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량 12 ml/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 75** - 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(19.9 mg, 12.54%; RT = 29.173분), **화합물 88** - 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(56.2 mg, 35.41%; RT = 78.286분), **화합물 71** - 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(49.2 mg, 31.0%; RT = 40.746분), 및 화합물 **82** - 5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(14.2 mg, 8.95%; RT = 34.172분)를 제공하였다.

[6987] **화합물 71:** RT (IA (250*25, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6ml/분) = 19.56분.

[6988] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.23

(m, 2H), 3.77 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.24 (m, 1H).

[6989] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.361분.

[6990] **화합물 82:** RT (IA (250*25, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6ml/분) = 16.02분.

[6991] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.77 (m, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.28 (m, 1H).

[6992] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.421분.

[6993] **화합물 88:** RT (IA (250*25, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6ml/분) = 38.93분.

[6994] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.23 (m, 1H).

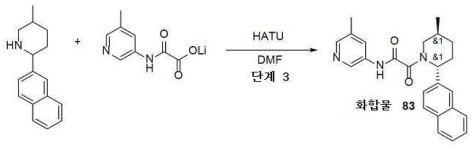
[6995] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.363분.

[6996] **화합물 75:** RT (IA (250*25, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6ml/분) = 14.26분.

[6997] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.77 (m, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.28 (m, 1H).

[6998] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.421분.

[6999] **실시예 230. *rac*-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(나프탈렌-2-일)피페리딘-1-일)-*N*-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 83)의 합성**



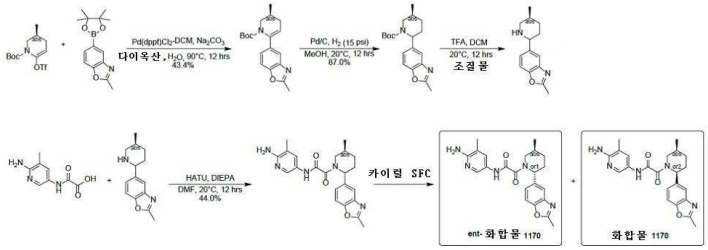
[7000]

[7001] [2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(412.94 mg, 2.22 mmol) 및 HATU(843.73 mg, 2.22 mmol)를 DMF(3 mL)에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반하고 나서 5-메틸-2-(2-나프틸)피페리딘(0.5g, 2.22 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC에 적용하여 2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-나프틸)-1-피페리딜]-*N*-(m-톨릴)-2-옥소-아세트아마이드(0.029g, 75.04 μmol, 3.38% 수율)를 얻었다.

[7002] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.31 (m, 5H), 3.23 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.79 (m, 4H), 8.00 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.48 (m,1H), 9.40 (m, 1H).

[7003] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.5; 관측치 387.2; Rt = 3.213분.

[7004] **실시예 231. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent-화합물 1170)) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1170)의 합성**



[7005]

[7006] *단계 1: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7007] 둥근 바닥 플라스크에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤즈옥사졸(100 mg, 0.386 mmol), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(135 mg, 0.391 mmol), Pd(dppf)Cl_2-DCM(65 mg, 0.0796 mmol), Na_2CO_3(125 mg, 1.18 mmol), H_2O(0.5 mL) 및 다이옥산(2 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, 질소 3회 도로 충전시키고, 이어서 12시간 동안 90℃에서 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL * 2), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 8 g Agela Flash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~30%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(100 mg, 78.9% 수율)를 백색 검으로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]+ m/z: 계산치 329.2, 관측치 329.1.

[7008] *단계 2: tert-부틸(5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7009] MeOH(5 mL) 중 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(80 mg, 0.244 mmol)의 용액에 Pd/C(10 mg, 50 wt%의 물이 포함된 10 wt%의 Pd)를 첨가하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, 수소로 3회 다시 채웠다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 수소 분위기(풍선 속, ~15 psi)하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(70 mg 87.0% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 331.1, 관측치 331.1.

[7010] *단계 3: 2-메틸-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤즈옥사졸의 합성*

[7011] DCM(3 mL) 중 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(70 mg, 0.212 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-메틸-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤즈옥사졸(50 mg, 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.1, 관측치 231.1.

[7012] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7013] DMF(5 mL) 중 2-메틸-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤즈옥사졸(45 mg, 0.195 mmol)의 용액에 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(45 mg, 0.231 mmol) 및 HATU(80 mg, 0.210 mmol)를 첨가하였다. 이어서 DIPEA(90 mg, 0.696 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL *3)로 세척하고, 무수 Na2SO4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 TLC(실리카, DCM/MeOH = 10:1, 254nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(35 mg, 44.0% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) [M+H]+ m/z: 계산치 408.2, 관측치 408.1.

[7014] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥*

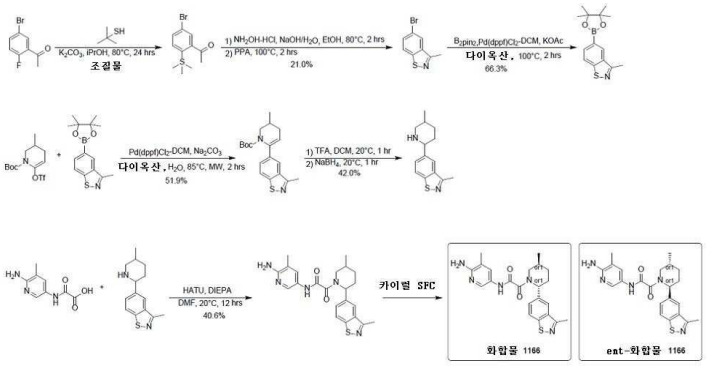
소-아세트아마이드(ent-화합물 1170) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1170)의 합성

[7015] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30 mg, 73.6 μmol)를 카이럴 SFC(기기: Thar80; 칼럼: Daicel Chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO2/EtOH(0.1% NH3-H2O, v%) = 65/35; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜, ent-화합물 1170 (피크 1, 체류 시간 = 1.520분) 및 화합물 1170(피크 2, 체류 시간 = 1.641분)을 제공하였다.

[7016] Ent-화합물 1170: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(5 mg, 하나의 공지된 카이럴 중심을 가진 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간 = 1.520분, 16.7% 수율, 황색 고체). 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.87 - 8.02 (1 H, m), 7.43 - 7.58 (3 H, m), 7.23 - 7.36 (1 H, m), 5.39 - 5.82 (1 H, m), 3.71 (1 H, dd, J = 13.30, 3.76 Hz), 2.46 - 2.64 (4 H, m), 2.02 - 2.27 (3 H, m), 1.86 - 1.99 (1 H, m), 1.62 - 1.82 (2 H, m), 0.69 - 0.82 (5 H, m); LCMS (ESI) [M+H]+ m/z: 계산치 408.2, 관측치 408.1; HPLC: 98.32%@220nm, 99.30%@254 nm; >95%ee, 99.8%de.

[7017] 화합물 1170: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(3 mg, 16.7% 수율), 황색 고체. 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.88 - 8.12 (1 H, m), 7.53 - 7.67 (3 H, m), 7.39 (1 H, br s), 5.79 (1 H, br s), 4.07- 3.72 (1 H, m), 2.61 - 2.65 (3 H, m), 2.30 (2 H, br s), 2.09 - 2.18 (3 H, m), 1.93 (2 H, br d, J = 12.30 Hz), 1.45 (1 H, br d, J = 12.30 Hz), 1.14 (3 H, d, J = 6.78 Hz), 0.89 (1 H, br d, J = 7.53 Hz); LCMS (ESI) [M+H]+ m/z: 계산치 408.2, 관측치 408.1; HPLC: 92.86%@220nm, 94.72%@254 nm; >95%ee, 93.0%de.

[7018] **실시예 232.** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1166) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**ent-화합물 1166**)의 합성



[7019]

[7020] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7021] 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(59 mg, 0.302 mmol), 3-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,2-벤조티아졸(75.0 mg, 0.304 mmol) 및 DMF(2 mL)의 혼합물을 HATU(118 mg, 0.310 mmol) 및 DIPEA(117 mg, 0.903 mmol)를 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, MeOH 0~5%와 함께 EtOAc/MeOH, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(52 mg, 40.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1, 관측치 424.1.

[7022] *단계 7: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1166) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아*

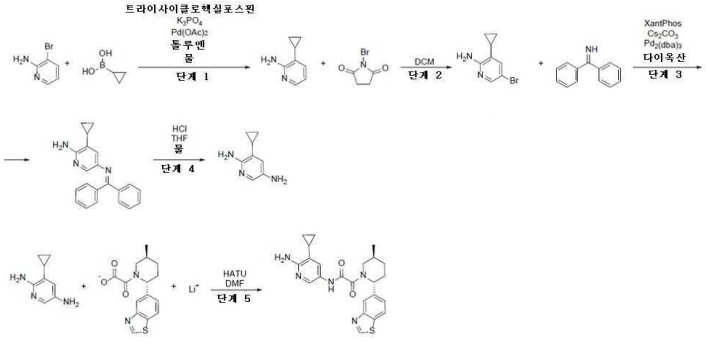
졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아미드(ent-화합물 1166)의 합성

[7023] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 0.118 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Thar800Q; Daicel Chiralpak IG (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 60/40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 **화합물 1166** 및 **ent-화합물 1166**을 제공하였다.

[7024] **화합물 1166**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 3, 체류 시간 = 4.341분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.26 (br s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 (br s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.59 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.47 (br s, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 5.34 (br s, 2 H), 3.55 - 3.87 (m, 1 H), 3.05 - 3.09 (m, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 3 H), 2.16 - 2.35 (m, 2 H), 2.01 - 2.08 (m, 3 H), 1.96 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 1.75 - 1.87 (m, 1 H), 1.34 - 1.43 (m, 1 H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1, 관측치 424.1; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[7025] **ent-화합물 1166**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(3-메틸-1,2-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 4, 체류 시간 = 5.604분, 백색 고체), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.26 (br s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 (br s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.59 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.47 (br s, 1 H), 5.62 (br s, 1 H), 5.34 (br s, 2 H), 3.55 - 3.87 (m, 1 H), 3.05 - 3.09 (m, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 3 H), 2.16 - 2.35 (m, 2 H), 2.01 - 2.08 (m, 3 H), 1.96 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 1.75 - 1.87 (m, 1 H), 1.34 - 1.43 (m, 1 H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H); LCMS(ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.1, 관측치 424.1; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[7026] **실시예 233. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1319)의 합성**

[7027] 

[7028] *단계 1: 3-사이클로프로필피리딘-2-아민의 합성*

[7029] 톨루엔(500 mL) 및 물(100 mL) 중 3-브로모피리딘-2-아민(50.0g, 289 mmol)의 용액에 사이클로프로필 보론산(32.3g, 376 mmol), 트라이사이클로헥실포스핀(8.10g, 28.9 mmol), 무수 인산칼륨 삼염기성(184g, 867 mmol) 및 아세트산팔라듐(II)(3.24g, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 배기시키고, 이어서 Ar로 다시 채웠다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 얻어진 물질을 물로 희석시키고, MTBE(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 건조 상태로 농축시켜 3-사이클로프로필피리딘-2-아민(59.0g, 조질물)을 갈색 오일로서 제공하였다.

[7030] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 135.1; 관측치 135.2; Rt = 0.609.

[7031] *단계 2: 5-브로모-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민의 합성*

[7032] NBS(50.9g, 286 mmol, 24.2 mL)를 건식 DCM 중 3-사이클로프로필피리딘-2-아민(59.0g, 286 mmol)의 용액에 나

누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 세척하였다. 수성층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 CC(Interchim; 800g SiO_2, 아세토나이트릴 0~40%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴, 유량 = 150 mL/분, Rv = 5-6 CV)에 의해 정제하여-브로모-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민(30.4g, 143 mmol, 49.9% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[7033] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.01 및 215.01; 관측치 215.0; Rt = 0.834.

[7034] *단계 3: 5-(벤즈하이드릴리덴아미노)-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민의 합성*

[7035] 다이옥산(250 mL) 중 5-브로모-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민(15.0g, 70.4 mmol), 다이페닐메탄이민(14.0g, 77.4 mmol, 12.9 mL), 탄산세슘(68.8g, 211 mmol), XantPhos (2.04g, 3.52 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(1.61g, 1.76 mmol)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 Ar로 다시 채웠다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 Ar 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, MTBE(250 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공중 농축시켜 afford 5-(벤즈하이드릴리덴아미노)-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민(27.3g, 조질물)을 갈색 검으로서 제공하였다.

[7036] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.26 - 0.27 (m, 2H), 0.75 - 0.76 (m, 2H), 1.46 - 1.47 (m, 1H), 4.52 (br, 2H), 6.62 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.29 - 7.41 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.69 (m, 2H).

[7037] *단계 4: 3-사이클로프로필피리딘-2,5-다이아민의 합성*

[7038] 염산, 36% w/w 수용액(4.50g, 123 mmol, 5.63 mL)을 THF(150 mL) 및 물(100 mL) 중 5-(벤즈하이드릴리덴아미노)-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민(15.0g, 35.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 21℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(20.0 mL)로 희석시키고, MTBE(2x25.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 폐기하였다. 수성층을 고체 K_2CO_3로 pH ≈10-11로 염기성화시키고, DCM(4x25.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-사이클로프로필피리딘-2,5-다이아민(5.30g, 조질물)을 적색 오일로서 제공하였다.

[7039] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 150.11; 관측치 150.2; Rt = 0.323.

[7040] *단계 5: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1319)의 합성*

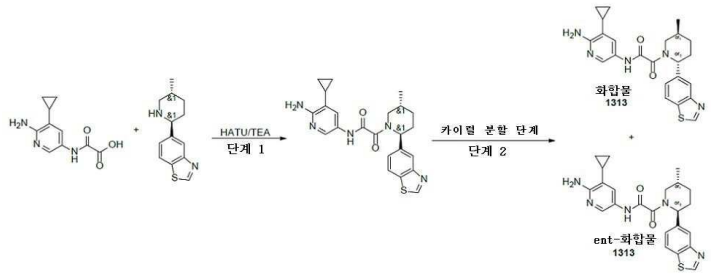
[7041] 3-사이클로프로필피리딘-2,5-다이아민(1.15g, 2.31 mmol) 및 HATU(923 mg, 2.43 mmol)를 건식 DMF(10.0 mL)에서 실온에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 리튬;2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(718 mg, 2.31 mmol)을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 계속 교반하였다. 얻어진 혼합물을물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 HPLC(0.5-6.5분 30-65% 물 - ACN; 유량: 30 mL/분, 칼럼: Waters SunFire C18, 100x19 mm, 5 μm)에 적용하였다. 얻어진 물질(236.5 mg)을 카이럴 칼럼(Chiral ART(250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분, RT = 34.231분)에 적용하여 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(168 mg, 385 μmol, 16.7% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다.

[7042] RT = 58.171분 (Chiralpak IC (250*4.6, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분)

[7043] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.40 - 0.47 (m, 2H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.60 - 1.90 (m, 2H), 2.05 - 2.37 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.30 - 5.77 (m, 3H), 7.28 - 7.50 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 8.15 - 8.18 (m, 1H), 9.39 (m, 1H), 10.55 (m, 1H)

[7044] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 436.2; Rt = 2.536.

[7045] **실시예 234. rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent- 화합물 1313) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1313)의 합성**



[7046]

[7047] *단계 1: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드*

[7048] 2-[(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(2.10g, 3.25 mmol)의 리튬염 및 HATU(1.36g, 3.57 mmol)를 건식 DMF(25 mL)에서 실온에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(0.8g, 3.25 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(40-65 0.5-6.5분 물-acn; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 acn); 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.3398g, 755.84 umol, 23.28% 수율)를 베이지색 고체로서, 13%의 시스-불순물과 함께 얻었다.

[7049] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.663분.

[7050] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent-화합물 1313) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1313)의 합성*

[7051] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(1차 시행: Chiralpak IC-III (250*20, 5 mkm), IPA-MeOH,50-50, 10 ml/분 이어서 2차 시행: Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm),헥산- IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분)에 의해 분리시켜, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(117.08 mg, 260.43 umol, 34.46% 수율) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(110.18 mg, 245.08 umol, 32.42% 수율)를 얻었다

[7052] **분석:**

[7053] 화합물 1313(Chiralpak IC (250*4.6, 5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6ml/분)에 대한 RT - 26.667분;

[7054] ent-화합물 1313(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0,5ml/분)에 대한 RT - 16.52분.

[7055] **분취:**

[7056] 초기 시행(P2와 이의 시스-불순물의 혼합물로부터의 P1의 분리):

[7057] 화합물 1313 (Chiralpak IC-III(250*20, 5mkm),IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분)에 대한 RT - 34.014분;

[7058] ent-화합물 1313(시스-불순물 포함) (Chiralpak IC-III(250*20, 5mkm),IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분)에 대한 RT - 19.557분.

[7059] 분취, 2차 시행(시스-불순물로부터 p2의 분리)

[7060] ent- 화합물 1313 (Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm),헥산- IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분)에 대한 RT = 17.823분.

[7061] **화합물 1313:**

[7062] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.40 - 0.47 (m, 2H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.22 - 1.39 (m, 2H), 1.61 - 1.89 (m, 2H), 2.05 - 2.36 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.28 - 5.76 (m, 3H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 10.54 (m, 1H).LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 263.1; 관측치 264.2; Rt = 2.800분.

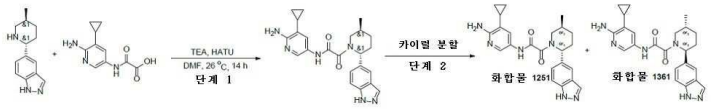
[7063] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.551분.

[7064] **Ent-화합물 1313:**

[7065] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.40 - 0.47 (m, 2H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.22 - 1.38 (m, 2H), 1.60 - 1.89 (m, 2H), 2.05 - 2.36 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.28 - 5.76 (m, 3H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 10.54 (m, 1H).

[7066] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.527분.

[7067] **실시예 235. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1361) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1251)의 합성**

[7068] 

[7069] *단계 1: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7070] 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.1g, 464.48 umol), HATU(229.59 mg, 603.83 umol)를 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 나트륨;2-[(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(225.92 mg, 464.48 umol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(30-55 0.5-6.5분 물-acn; 유량 30ml/분(로딩 펌프 5ml/분 acn); 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(57.1 mg, 136.44 umol, 29.38% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7071] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.4; Rt = 2.211분.

[7072] *단계 2: 실시예 236. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1361) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1251)의 합성*

[7073] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(칼럼: Chiralpak IC-III(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상 : IPA-MeOH 50-50 유량: 10 mL/분)에 의해 분리시켜, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 1361**(21.4 mg, 51.14 umol, 37.48% 수율, 5.4%의 시스 불순물을 지님) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 1251**(20.41 mg, 48.77 umol, 35.74% 수율)을 얻었다.

[7074] **분석:**

[7075] 화합물 1361(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0,5ml/분)에 대한 RT - 11.4912분;

[7076] 화합물 1251(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0,5ml/분)에 대한 RT - 24.8342분.

[7077] **분취:**

[7078] 화합물 1361(Chiralpak IC-III(250*20, 5mkm),IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분)에 대한 RT - 12.466분;

[7079] 화합물 1251(Chiralpak IC-III(250*20, 5mkm),IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분)에 대한 RT - 25.178분.

[7080] **화합물 1361:**

[7081] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.44 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.02 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.72 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 10.50 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).

[7082] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.843분.

[7083] **화합물 1251:**

[7084] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.44 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 5.72 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 10.49 (s, 1H).

[7085] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.838분.

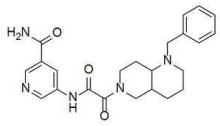
[7086] **실시예 236. 이환식 피페리딘 화합물의 라이브러리 합성**

[7087] 

반응물 1 반응물 2 제조물

[7088] DIPEA(3.5 당량)을 DMF(2.0 mL) 중 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산(1.1 당량; 반응물 1) 및 대응하는 아민(1.0 당량; 반응물 2)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(1.0 mL) 중 HATU(1.2 당량)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 모든 출발 물질이 소비된 후에, LCMS에 의해 나타낸 바와 같이, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(C18 칼럼 및 이동상으로서 MeOH-H_2O+ 0.1% NH_3, 시행시간 5분)에 적용하여 순수한 생성물을 제공하였다.

[7089] *5-[2-(1-벤질-데카하이드로-1,6-나프티리딘-6-일)-2-옥소아세트아미도]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 412**)의 합성*

[7090] 
화합물 412

[7091] 수득량: 31.0 mg, 43.44%

[7092] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.34 - 1.49 (m, 2H), 1.50 - 1.65 (m, 3H), 1.88 - 2.09 (m, 2H), 2.16 - 2.34 (m, 1H), 2.44 - 2.47 (m, 1H), 2.68 - 2.99 (m, 2H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 3.48 - 3.57 (m, 1H), 3.59 - 3.83 (m, 2H), 3.98 - 4.15 (m, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.47 - 8.55 (m, 1H), 8.75 - 8.80 (m, 1H), 8.85 - 8.92 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).

[7093] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 0.759분.

[7094] *의 합성 5-[2-(4a-하이드록시-데카하이드로아이소퀴놀린-2-일)-2-옥소아세트아미도]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 421**)의 합성*

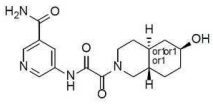
[7095] 
화합물 421

[7096] 수득량: 21.8 mg, 30.16%

[7097] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.16 - 1.29 (m, 3H), 1.30 - 1.51 (m, 4H), 1.53 - 1.64 (m, 4H), 1.83 - 1.99 (m, 1H), 3.12 - 3.27 (m, 1H), 3.55 - 3.69 (m, 1H), 3.77 - 4.11 (m, 1H), 4.48 - 4.55 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 1H), 8.74 - 8.80 (m, 1H), 8.87 (dd, 1H), 11.08 (s, 1H).

[7098] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 2.126분.

[7099] *5-[2-(6-하이드록시-데카하이드로아이소퀴놀린-2-일)-2-옥소아세트아미도]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 418**)의 합성*



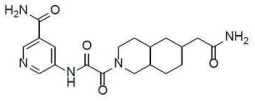
화합물 418

[7100]

[7101] 수득량: 5.4 mg, 8.35%

[7102] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 1.765분.

[7103] *5-{2-[6-(카바모일메틸)-데카하이드로아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 420**)의 합성*



화합물 420

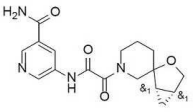
[7104]

[7105] 수득량: 19.9 mg, 28.46%

[7106] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.87 - 1.02 (m, 1H), 1.17 - 1.31 (m, 1H), 1.33 - 1.56 (m, 4H), 1.60 - 1.84 (m, 3H), 1.86 - 1.95 (m, 1H), 1.96 - 2.02 (m, 1H), 2.07 - 2.26 (m, 1H), 2.68 - 2.97 (m, 2H), 3.09 - 3.26 (m, 1H), 3.59 - 4.00 (m, 1H), 4.11 - 4.48 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.11 - 7.30 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 1H), 8.73 - 8.81 (m, 1H), 8.84 - 9.14 (m, 1H), 11.10 (br s, 1H).

[7107] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.2; Rt = 2.023분.

[7108] *rac-5-{2-[(1R,5S)-3-Oxa스피로[바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3'-피페리딘]-1'-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 124**)의 합성*



화합물 124

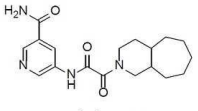
[7109]

[7110] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 16.0 mg, 32.0%

[7111] ^{1}H NMR (500 MHz, cdcl3) δ 0.52 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.96 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.86 (m, 2H), 9.41 (m, 1H).

[7112] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.4; Rt = 2.275분.

[7113] *5-(2-{데카하이드로-1H-사이클로hepta[c]피리딘-2-일}-2-옥소아세트아미도)피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 133**)의 합성*



화합물 133

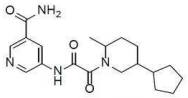
[7114]

[7115] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 18.1 mg, 51.71%

[7116] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (m, 5H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 10.77 (m, 1H).

[7117] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.1; Rt = 1.161분.

[7118] *5-[2-(5-사이클로펜틸-2-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 143**)의 합성*



화합물 **143**

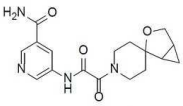
[7119]

[7120] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 18.0 mg, 51.43%

[7121] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), 3.01 (m, 0.5H), 3.45 (m, 1H), 4.23 (m, 1.5H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 10.80 (m, 1H).

[7122] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.1; Rt = 1.214분.

[7123] *5-(2-{3-Oxa스피로[바이사이클로[3.1.0]헥산-2,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소아세트아미도)피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 149**)의 합성*



화합물 **149**

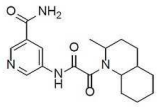
[7124]

[7125] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 16.0 mg, 45.71%

[7126] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.27 (m, 1H), 0.45 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.63 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H).

[7127] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.1; Rt = 0.916분.

[7128] *5-[2-(2-메틸-데카하이드로퀴놀린-1-일)-2-옥소아세트아미도]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 144**)의 합성*



화합물 **144**

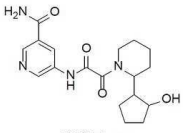
[7129]

[7130] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 3.4 mg, 9.71%

[7131] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 600 MHz): δ (ppm) 1.33 (m, 6H), 1.48 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

[7132] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.1; Rt = 1.141분.

[7133] *5-{2-[2-(2-하이드록시사이클로펜틸)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 169**)의 합성*



화합물 **169**

[7134]

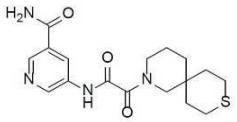
[7135] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 6.1 mg, 17.43%

[7136] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 500 MHz): δ (ppm) 1.31 (m, 1H), 1.73 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.01 (m,

1H), 4.03 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 9.47 (m, 1H).

[7137] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 0.830분.

[7138] *5-(2-옥소-2-{9-티아-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일}아세트아미도)피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 166**)의 합성*



화합물 **166**

[7139]

[7140] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 10.2 mg, 29.14%

[7141] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.53 (m, 6H), 2.43 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 10.47 (s, 1H)

[7142] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 362.2; 관측치 363.1; Rt = 1.002분.

[7143] *5-[2-(5,5-다이메틸-데카하이드로아이소퀴놀린-2-일)-2-옥소아세트아미도]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 141**)의 합성*



화합물 **141**

[7144]

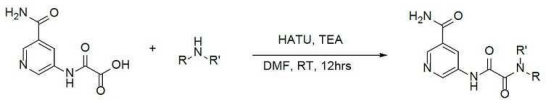
[7145] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 14.5 mg, 41.43%

[7146] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 (m, 6H), 1.01 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.70 (m, 1H).

[7147] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.289분.

[7148] **실시예 237. 스피로 피페리딘 화합물의 라이브러리 합성:**

[7149] *일반적 절차:*

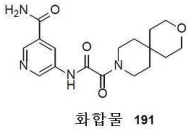


반응물 **1** 반응물 **2** 제조물

[7150]

[7151] TEA(10.0 당량)를 DMF(3 mL) 중 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산(1.1 당량; 반응물 1), 대응하는 아민(1.0 당량; 반응물 2) 및 HATU(1.1 당량)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC-Triart C18 100x20 mm 5 um, 이동상: 0-20% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여 조질의 생성물. 얻어진 고체를 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19 mm 5 um, 이동상: 0-25% 0-5분 물+메탄올+폼산)에 의해 재정제하여 목표 생성물을 제공하였다.

[7152] *5-[[2-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 191**)의 합성*



화합물 **191**

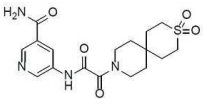
[7153]

[7154] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 28.0 mg(12.55%)

[7155] ^{1}H NMR(CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.58 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 3.67 (m, 8H), 8.07 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.93 (d, 1H)

[7156] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 2.062분.

[7157] *5-(2-(3,3-다이옥사이도-3-티아-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 195**)의 합성*



화합물 **195**

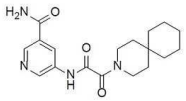
[7158]

[7159] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 44.0 mg(26.75%)

[7160] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 1.53 (m, 4H), 1.89 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

[7161] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.565분.

[7162] *5-[[2-(3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 203**)의 합성*



화합물 **203**

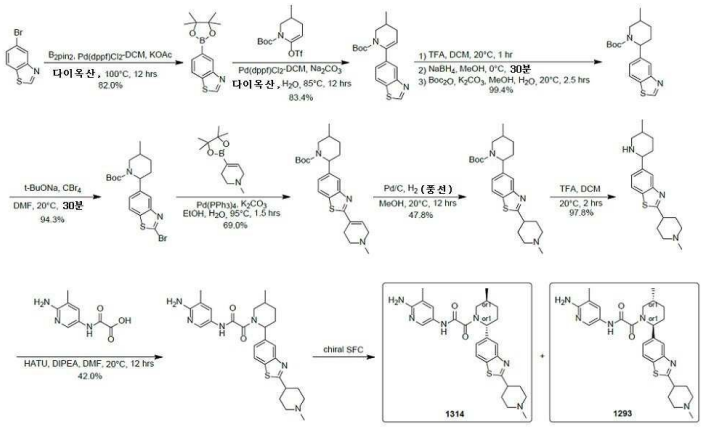
[7163]

[7164] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 53.0 mg(29.20%)

[7165] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (m, 15H), 3.43 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

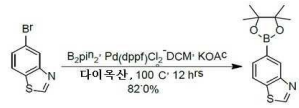
[7166] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 3.186분.

[7167] **실시예 238. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1314) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1293)의 합성**



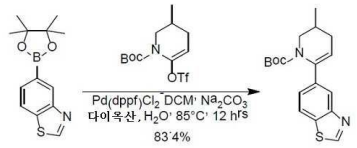
[7168]

[7169] *단계 1: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[7170] 

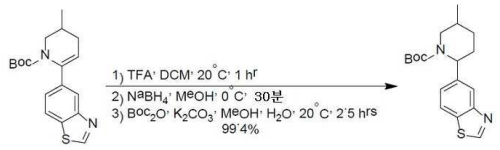
[7171] 5-브로모-1,3-벤조티아졸(500 mg, 2.34 mmol), KOAc(1.32g, 4.67 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(900 mg, 3.54 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로팔라듐;철(171 mg, 0.234 mmol) 및 다이옥산(10 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~40%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(500 mg, 82.0% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

[7172] *단계 2: tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7173] 

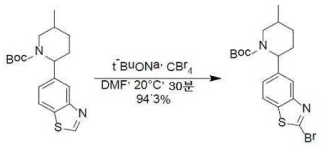
[7174] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(500 mg, 1.91 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(800 mg, 2.32 mmol), Na_2CO_3(660 mg, 6.23 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$-DCM(160 mg, 0.196 mmol), 다이옥산(10 mL) 및 H_2O(3 mL)의 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여, tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(528 mg, 83.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[7175] *단계 3: tert-부틸 2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7176] 

[7177] tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.908 mmol), TFA(2.5 mL, 32.4 mmol) 및 DCM(2 mL)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 MeOH(5 mL)에 용해시키고 나서, $NaBH_4$(120 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. Boc_2O(500 mg, 2.29 mmol), K_2CO_3(400 mg, 2.89 mmol) 및 H_2O(2 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc%, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 99.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

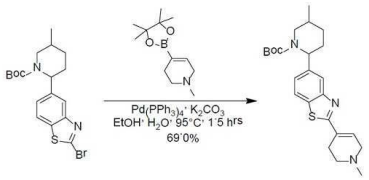
[7178] *단계 4: tert-부틸 2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트*의 합성



[7179]

[7180] tert-부틸 2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.902 mol), 나트륨;2-메틸프로판-2-올레이트(350 mg, 3.64 mmol) 및 DMF(1 mL)의 혼합물에 CBr_4(333 mg, 1.00 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(350 mg, 94.3% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

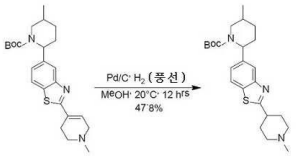
[7181] *단계 5: tert-부틸 3-메틸-6-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*



[7182]

[7183] tert-부틸 2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(350 mg, 0.851 mmol), 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-보로닉카시드피나콜에스터(280 mg, 1.25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(105 mg, 90.9 umol), K_2CO_3(364.00 mg, 2.63 mmol), H_2O(3 mL) 및 EtOH(10 mL)의 혼합물을 95℃에서 1.5시간 동안 마이크로파하에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~20%의 MeOH와 함께 DCM/MeOH, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(250 mg, 69.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

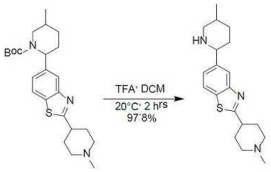
[7184] *단계 6: tert-부틸 5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트*의 합성



[7185]

[7186] MeOH(5 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 0.585 mmol), Pd/C(170 mg, 50 wt%의 물이 포함된 10 wt%의 Pd)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 수소(풍선 중, 15 psi)하에 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(120 mg, 47.8% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

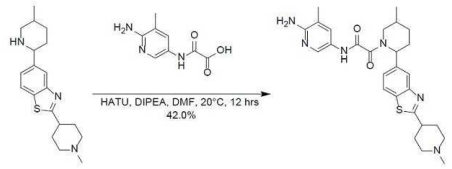
[7187] *단계 7: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸*의 합성



[7188]

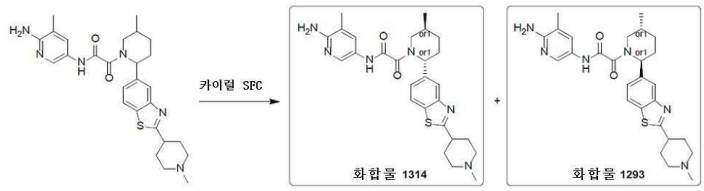
[7189] tert-부틸 5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(120 mg, 0.279 mmol), TFA(1 mL, 13.0 mmol) 및 DCM(2 mL)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 MeOH(~5 mL)에 용해시키고, Na_2CO_3 고체로 pH = 7로 중화시켰다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 DCM(50 mL)과 배산시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(90 mg, 97.8% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[7190] *단계 8: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7191] 

[7192] 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(55 mg,0.22 mmol), 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(90 mg, 0.273 mmol), HATU(104 mg, 0.274 mmol) 및 DMF(5 mL)의 혼합물에 DIPEA(0.3 mL, 1.72 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 플래시 크로마토그래피(칼럼: SepaFlash® Sphercial C18, 25g, 40-60 μm, 120Å; MeCN 0-45%와 함께MeCN/물(0.5 v% NH_3-H_2O), 25mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 42.0% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[7193] *단계 9: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1314) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1293)의 합성*

[7194] 

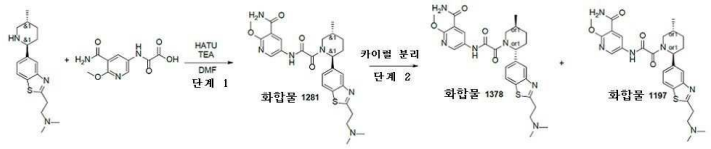
[7195] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(45 mg, 88.8 μmol)를 카이럴 SFC 분리(기기: Thar800Q; 칼럼: Daicel Chiralpak IG (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 50/50; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜, **화합물 1314**(피크 2, 체류 시간 =1.610분) 및 **화합물 1293**(피크 3, 체류 시간 = 2.469분)을 제공하였다.

[7196] **화합물 1314**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 =1.610분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.30 (br s, 1 H), 8.03 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (br s, 1 H), 7.40 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 5.37 (br s, 2 H), 3.71 (br s, 1 H), 2.89 (br d, J = 11.8 Hz, 2 H), 2.23 - 2.34 (m, 5 H), 2.08 - 2.20 (m, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 1.84 - 1.96 (m, 3 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 1.38 (br d, J = 7.5 Hz, 1 H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.2; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee

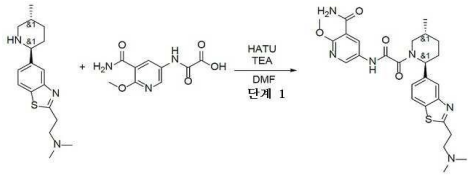
[7197] **화합물 1293**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피

크 3, 체류 시간 = 2.469분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (br s, 1 H), 8.04 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (br s, 1 H), 7.41 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 5.37 (br s, 2 H), 3.70 - 3.90 (m, 1 H), 2.60 (br t, J = 11.0 Hz, 4 H), 2.09 - 2.35 (m, 8 H), 2.06 (br s, 3 H), 1.90 - 2.02 (m, 4 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 1.37 (br d, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.2; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[7198] **실시예 239. 5-(2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1281, 화합물 1281 및 화합물 1197)의 합성**

[7199] 

[7200] *단계 1: 5-(2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1281)의 합성*

[7201] 

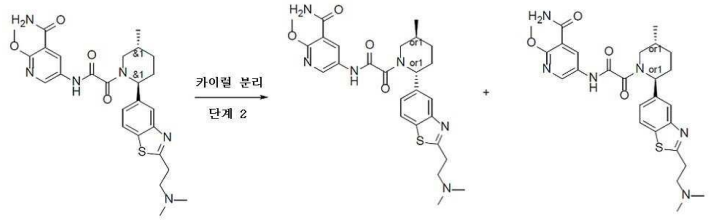
[7202] 일반적 절차 2에 의해 제조됨. 수득량: 19.8 mg(5.73%).

[7203] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[7204] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.06 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.29 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 3H), 5.71 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 1H), 8.40 - 8.57 (m, 2H), 11.10 (m, 1H).

[7205] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 524.2; 관측치 525.2; Rt = 2.151분.

[7206] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1281 및 화합물 1197)*

[7207] 

[7208] 라세미 5-(2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(290 mg, 552.77 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chirapak IC-III (250*20 mm, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12 ml/분), 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(140 mg, 266.85 umol, 96.55% 수율)(RT=53.79분) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(140 mg, 266.85 umol, 96.55% 수율)(RT=27.78분)를 얻었다.

[7209] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1197의 경우 57.47분 및 화합물 1197의 경우 29.97분.

[7210] **화합물 1281:**

[7211] 체류 시간: 57.47분

[7212] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (d, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.69 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.50 (m, 2H), 11.07 (m, 1H).

[7213] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 524.2; 관측치 525.2; Rt = 2.635분.

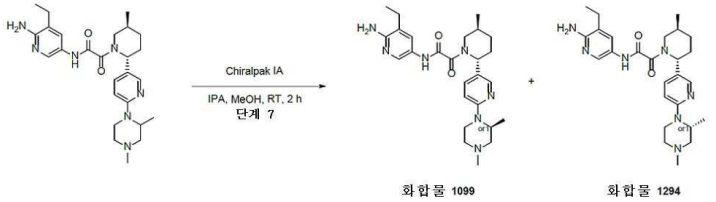
[7214] **화합물 1197:**

[7215] 체류 시간: 29.97분

[7216] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.69 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 5.50 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.52 (m, 2H), 11.07 (m, 1H).

[7217] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 524.2; 관측치 525.2; Rt = 2.632분.

[7218] **실시예 240. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1099) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1294)의 합성**

[7219] 

[7220] 카이럴 분리 조건: Chiralpak IA, 250*20 mm, 5 mkm, IPA - MeOH, 50 - 50, 10 mL/분, 주입 부피: 200.000 μl; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 264 nm), 체류시간(이성질체 A) = 34.968분; 체류시간(이성질체 B) = 51.008분

[7221] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(2,4-다이메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(100 mg, 208.50 umol)를 카이럴 HPLC에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 28.721분(분석), 34.968분(분취)인 **화합물 1099** - N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2S)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(41 mg, 85.49 umol, 42.00% 수율) 및 체류 시간 = 40.733분(분석), 51.008분(분취)인 화합물 **1294** - N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(2R)-2,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(38 mg, 79.23 umol, 38.00% 수율)를 제공하였다.

[7222] **화합물 1294:**

[7223] 수득량: 41.0 mg(42.00%)

[7224] RT(Chiralpak IA(250*20 mm, 5 mkm), IPA-MeOH, 50 - 50, 0.6 mL/분) = 38.669분.

[7225] ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 6H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 2.00 (m, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.65 - 2.72 (m, 1H), 2.79 - 3.19 (m, 3H), 3.36 - 3.99 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.00 - 5.53 (m, 1H), 5.58 - 5.67 (m, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 1H), 7.38 - 7.54 (m, 2H), 7.98 - 8.09 (m, 2H), 10.42 - 10.52 (m, 1H).

[7226] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 481.2; Rt = 0.736분.

[7227] **화합물 1099:**

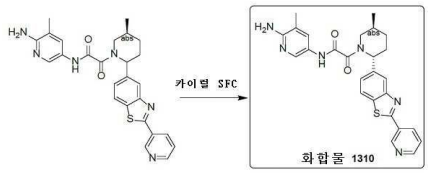
[7228] 수득량: 38.0 mg(38.00%)

[7229] RT(Chiralpak IA(250*20 mm, 5 mkm), IPA-MeOH, 50 - 50, 0.6 mL/분) = 28.704분.

[7230] ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 6H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.78 - 2.02 (m, 3H), 2.03 - 2.12 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.65 - 3.23 (m, 4H), 3.38 - 3.97 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.00 - 5.52 (m, 1H), 5.56 - 5.67 (m, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 1H), 7.38 - 7.54 (m, 2H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 10.44 - 10.54 (m, 1H).

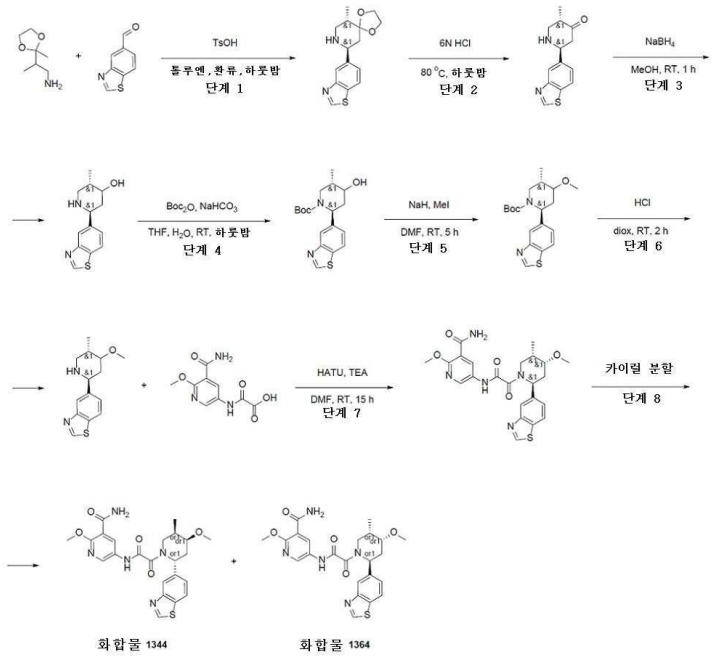
[7231] 6LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 481.4; Rt = 0.734분.

[7232] **실시예 241. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(3-피리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1310)의 합성**

[7233] 

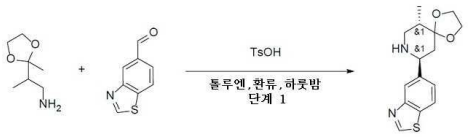
[7234] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(3-피리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 0.103 mmol)를 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralcel OD-H 250 mm X 30 mm×5 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 55/45; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(3-피리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.4 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 공지된 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 8.370분, 백색 고체)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.27 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.26 - 8.57 (m, 2H), 7.99 - 8.23 (m, 2H), 7.39 - 7.88 (m, 3H), 5.49 - 5.89 (m, 1H), 3.77 - 4.13 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 2.37 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.85 - 2.09 (m, 2H), 1.50 (br s, 1H), 1.15 (br d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 487.2, 관측치 487.3; HPLC: 100%@254nm; 100%ee, 99.5%de.

[7235] **실시예 242. rel-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1364) 및 rel-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1344)의 합성**



[7236]

[7237] *단계 1: rac-(6S,9S)-9-(1,3-벤조티아졸-5-일)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 합성*



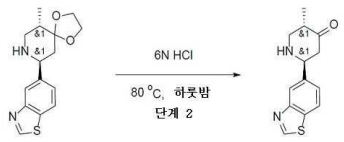
[7238]

[7239] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(6.67g, 45.96 mmol)을 톨루엔(60 mL)에 용해시키고, 여기에 1,3-벤조티아졸-5-카브알데하이드(7.5g, 45.96 mmol)를 첨가하고 나서 p-톨루엔설폰산 일수화물(26.23g, 137.87 mmol, 21.15 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 딘스타크 트랩하에 하룻밤 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 K_2CO_3 용액(50 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(2x100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 $CHCl_3$(200 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 수성 $NaHSO_4$(10 mL의 물 중 1g, 2*50 mL)로 추출하였다. 합한 수성 층을 $CHCl_3$(2*100 mL)로 세척하고, 이어서 K_2CO_3(20 g)로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2*100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (6S,9S)-9-(1,3-벤조티아졸-5-일)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(4.63g, 조질물)을 얻었다.

[7240] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0093 (d, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

[7241] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 291.2; 관측치 291.2; Rt = 0.752분.

[7242] *단계 2: rac-(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-온의 합성*



[7243]

[7244] (6S,9S)-9-(1,3-벤조티아졸-5-일)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(7.53g, 25.93 mmol)을 6N HCl(300 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 (오일욕에서) 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, K_2CO_3로 pH = 10으로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*200 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-온

(6.3g, 조질물)을 얻었다.

[7245] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 2.89 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

[7246] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.0; 관측치 247.0; Rt = 0.551분.

[7247] *단계 3: rac-(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-올의 합성*

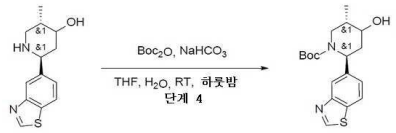
[7248] 

[7249] 수소화붕소나트륨(635.80 mg, 16.81 mmol, 594.21 uL)을 메탄올 중 (2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-온(6.9g, 28.01 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 MTBE(2x10 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na2SO4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-올(5.06g, 조질물)을 얻었다.

[7250] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.69 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

[7251] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 249.0; 관측치 249.0; Rt = 0.463분.

[7252] *단계 4: rac-tert-부틸(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7253] 

[7254] 탄산수소나트륨, 99%(3.04g, 36.24 mmol, 1.41 mL)를 THF(15 mL) 및 물(15 mL)에 용해시키고, 이어서 (2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-4-올(3g, 12.08 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고 나서, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(2.90g, 13.29 mmol, 3.05 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석시키고, 유기상을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2회)로 세척하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 tert-부틸(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.4g, 조질물)를 제공하였다.

[7255] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 349.2; 관측치 349.2; Rt = 1.107분.

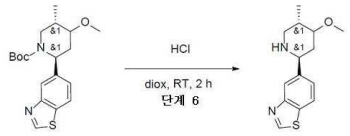
[7256] *단계 5: rac-tert-부틸(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7257] 

[7258] 수소화나트륨(909.15 mg, 37.88 mmol)을 DMF(44 mL) 중 tert-부틸(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.4g, 12.63 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 요오드화메틸(5.38g, 37.88 mmol, 2.36 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 다이에틸 에터(2×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물(4×10 mL) 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 용매를 감압하에 증발시켜 표제의 화합물 tert-부틸(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.23g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7259] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 363.2; 관측치 363.2; Rt = 1.342분.

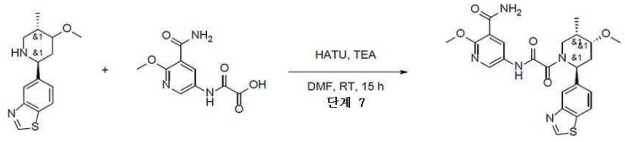
[7260] *단계 6: rac-5-[(2S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[7261] 

[7262] 다이옥산/HCl(5 mL) 중 tert-부틸(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.23g, 11.67 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 석출물을 여과시키고, MTBE(2x 10 mL)로 세척하고, 감압하에 건조시켜 5-[(2S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(2.98g, 조질물, HCl)을 얻었다.

[7263] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 263.0; 관측치 263.0; Rt = 0.802분

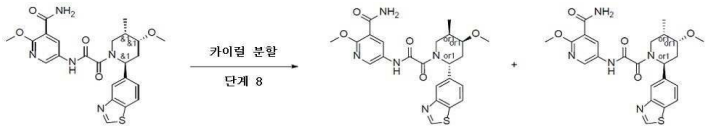
[7264] *단계 7: rac-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[7265] 

[7266] 5-[(2S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(0.2g, 762.28 umol), 2-[(5-카바모일-2-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(182.33 mg, 762.28 umol), 트라이에틸아민(385.68 mg, 3.81 mmol, 531.24 uL)을 DMF(2 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(434.76 mg, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC(2 - 10분 0 - 45% MeCN 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 rac-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(44.2 mg, 91.41 umol, 11.99% 수율)를 얻었다.

[7267] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 484.2; 관측치 484.2; Rt = 1.013분.

[7268] *단계 8: rel-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1364) 및 rel-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1344)의 합성*

[7269] 

[7270] rac-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(44.20 mg, 91.41 umol)를 카이럴 분리시켜(Chiralpak AD-HIII (250*20, 5 mkm), IPA - MeOH, 50 - 50, 11 mL/분), 화합물 1344 - rel-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(12.84 mg, 26.55 umol, 29.05% 수율) 및 화합물 1364 - rel-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(14.14 mg, 29.24 umol, 31.99% 수율)를 얻었다.

[7271] **분취:**

[7272] 화합물 1344(Chiralpak AD-HIII(250*20, 5 mkm),IPA-MeOH,50-50, 11 ml/분)에 대한 RT = 89.951

[7273] 화합물 1364(Chiralpak AD-HIII(250*20, 5 mkm),IPA-MeOH,50-50, 11 ml/분)에 대한 RT = 67.124

[7274] **화합물 1344:**

[7275] 수득량: 12.84 mg(29.05%)

[7276] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 15.273분.

[7277] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.04 (d, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 5.44 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.42 (m, 2H), 9.35 (m, 1H), 10.95 (m, 1H).

[7278] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 484.2; 관측치 484.2; Rt = 2.873분.

[7279] **화합물 1364:**

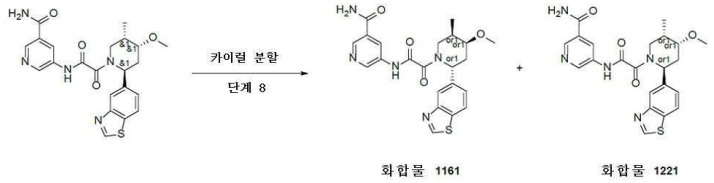
[7280] 수득량: 14.14 mg(31.99%)

[7281] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 19.962분.

[7282] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.04 (d, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 5.44 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.42 (m, 2H), 9.35 (m, 1H), 10.95 (m, 1H).

[7283] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 484.2; 관측치 484.2; Rt = 2.873분.

[7284] **실시예 243. rel-5-[[2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1161) 및 rel-5-[[2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1221)의 합성**

[7285] 

[7286] 일반적 방법에 따라서 제조하였다.

[7287] **분취:**

[7288] 화합물 1221(ChirapakAS-H(250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 15 mL/분)에 대한 RT = 28.857분.

[7289] 화합물 1161(ChirapakAS-H(250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 15 mL/분)에 대한 RT = 17.976분.

[7290] **화합물 1221:**

[7291] 수득량: 7.87 mg(32.66%)

[7292] RT(Chiralpak AS-H(250*4.6, 5mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 0.6 mL/분) = 29.012분.

[7293] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.07 (m, 3H), 8.41 (m, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.34 (m, 1H), 11.15 (m, 1H).

[7294] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 454.2; Rt = 2.517분.

[7295] **화합물 1161:**

[7296] 수득량: 8.35 mg(34.65%)

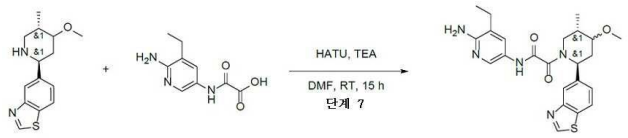
[7297] RT(Chiralpak AS-H(250*4.6, 5mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 0.6 mL/분) = 19.651분.

[7298] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 8.08 (m, 3H), 8.41 (m, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.35 (m, 1H), 11.15 (m, 1H).

[7299] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 454.2; Rt = 2.520분.

[7300] **실시예 244. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1138) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1286)의 합성**

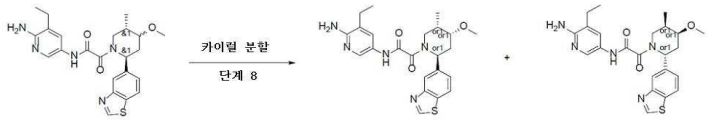
[7301] *단계 1: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7302] 

[7303] 5-[(2S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(246.00 mg, 937.61 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(196.15 mg, 937.61 μmol) 및 트라이에틸아민(474.38 mg, 4.69 mmol, 653.42 μL)을 DMF(3 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(427.81 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, 정제하여(2 - 10분 45 - 55% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.1 mg, 97.23 μmol, 10.37% 수율), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33 mg, 72.76 μmol, 7.76% 수율) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31.7 mg, 69.89 μmol, 7.45% 수율)를 얻었다.

[7304] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.0; 관측치 454.0; Rt = 0.964분.

[7305] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1138) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1286)의 합성*

[7306] 

[7307] rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(108.8 mg, 239.88 μmol)(합한 분획)를 카이럴 분리시켜(Chiralcel OD-H(250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 12 mL/분, 체류 시간(화합물 1138) = 12.331분, 체류 시간(화합물 1286) = 14.940분), rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(34.1 mg, 75.18 μmol, 31.34% 수율)(화합물 1138) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.98 mg, 68.30 μmol, 28.47%(화합물 1286)를 얻었다.

[7308] **화합물 1138**:

[7309] 수득량: 34.1 mg(31.34%)

[7310] RT (Chiracel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 11.014분.

[7311] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.89 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 5.58 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 8.07 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 10.43 (m,

1H).

[7312] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.0; 관측치 454.0; Rt = 0.967분.

[7313] **화합물 1286:**

[7314] 수득량: 30.98 mg(28.47%)

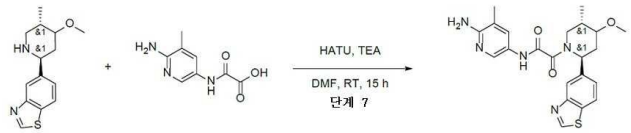
[7315] RT (Chiracel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 13.123분.

[7316] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.89 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 5.58 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 8.07 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 10.43 (m, 1H).

[7317] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.0; 관측치 454.0; Rt = 0.967분.

[7318] **실시예 245. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1130) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1216)의 합성**

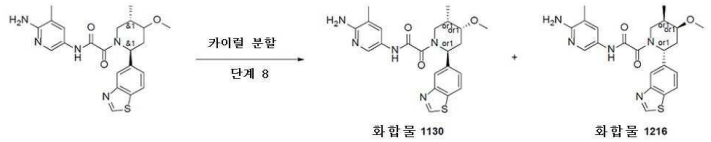
[7319] *단계 1: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7320] 

[7321] 5-[(2S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(200 mg, 762.28 μmol), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(148.78 mg, 762.28 μmol) 및 트라이에틸아민(385.68 mg, 3.81 mmol, 531.24 μL)을 DMF(3 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(347.81 mg, 914.74 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고,정제하여(2 - 10분 30 - 45% MeOH 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH 칼럼: SunFire 100*19mm, 5 마이크로M), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(34.4 mg, 78.27 μmol, 10.27% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20.7 mg, 47.10 μmol, 6.18% 수율)를 얻었다.

[7322] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 440.1; 관측치 440.1; Rt = 0.912분.

[7323] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1130) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1216)의 합성*

[7324] 

[7325] rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55.1 mg, 125.36 μmol)를 카이럴 분리시켜(Chiralpak IA(250*30 mm, 5 mkm), IPA - MeOH, 50 - 50, 20 mL/분, Rt (화합물 1130) = 40.066분, Rt (화합물 1216) = 56.059분), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(14.26 mg, 32.44 μmol, 25.88% 수율) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(14.09 mg, 32.06 μmol, 25.57% 수율)를 얻었다.

[7326] **화합물 1130:**

[7327] 수득량: 14.26 mg(25.88%)

[7328] RT(Chiralpak IA(250*4.6, 5 mkm), IPA - MeOH, 50 - 50, 0.6 mL/분) = 31.408분.

[7329] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 - 1.10 (m, 3H), 1.83 - 2.21 (m, 5H), 2.22 - 2.35 (m, 1H), 3.03 - 3.29 (m, 4H), 3.34 - 4.10 (m, 2H), 5.30 - 5.67 (m, 3H), 7.21 - 7.54 (m, 2H), 7.79 - 8.15 (m, 3H), 9.32 - 9.39 (m, 1H), 10.28 - 10.58 (m, 1H).

[7330] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 440.2; 관측치 440.2; Rt = 2.399분.

[7331] **화합물 1216:**

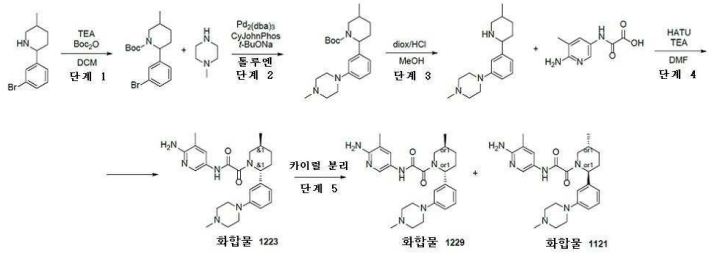
[7332] 수득량: 14.09 mg(25.57%)

[7333] RT(Chiralpak IA(250*4.6, 5 mkm), IPA - MeOH, 50 - 50, 0.6 mL/분) = 51.749분.

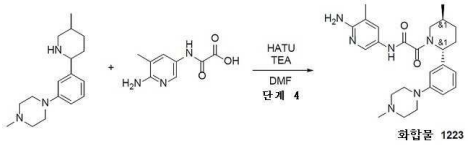
[7334] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.09 (m, 3H), 1.84 - 2.18 (m, 5H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 3.01 - 3.28 (m, 4H), 3.34 - 4.08 (m, 2H), 5.29 - 5.73 (m, 3H), 7.20 - 7.54 (m, 2H), 7.80 - 8.16 (m, 3H), 9.33 - 9.41 (m, 1H), 10.28 - 10.64 (m, 1H).

[7335] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 440.2; 관측치 440.2; Rt = 2.395분.

[7336] **실시예 246. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1223, 화합물 1121 및 화합물 1229)의 합성**

[7337] 

[7338] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1223)의 합성*

[7339] 

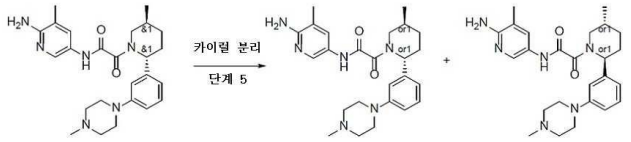
[7340] DIPEA(87.45 mg, 676.63 umol, 117.86 uL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(52.82 mg, 270.65 umol) 및 1-메틸-4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]피페라진(74 mg, 270.65 umol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서, HATU(113.20 mg, 297.72 umol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH+NH_3)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.7 mg, 68.14 umol, 25.17% 수율)를 제공하였다.

[7341] **화합물 1223:**

[7342] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.23 (m, 4H), 2.40 - 2.44 (m, 4H), 2.72 - 2.76 (m, 0.4H), 3.07 - 3.13 (m, 4H), 3.22 - 3.26 (m, 0.6H), 3.39 - 4.04 (m, 1H), 5.07 - 5.55 (m, 1H), 5.58 - 5.67 (m, 2H), 6.68 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.84 (m, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.94 - 8.06 (m, 1H), 10.45 - 10.58 (m, 1H).

[7343] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.880분.

[7344] *단계 5: 카이럴 분리(화합물 1121 및 화합물 1229)*



[7345]

[7346] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.5 mg, 41.06 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H (250 - 20 mm - 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30 유량: 12 mL/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8.66 mg, 19.22 μmol, 46.81% 수율)(RT=25.5분) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8.29 mg, 18.40 μmol, 44.81% 수율)(RT=47.1분)를 얻었다.

[7347] **화합물 1121:**

[7348] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.00 (m, 3H), 1.33 - 1.36 (m, 2H), 1.64 - 1.90 (m, 3H), 1.99 - 2.20 (m, 6H), 2.42 - 2.43 (m, 2H), 3.08 - 3.26 (m, 4H), 3.41 - 4.01 (m, 3H), 5.10 - 5.62 (m, 4H), 6.70 - 6.82 (m, 3H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 10.48 - 10.51 (m, 1H).

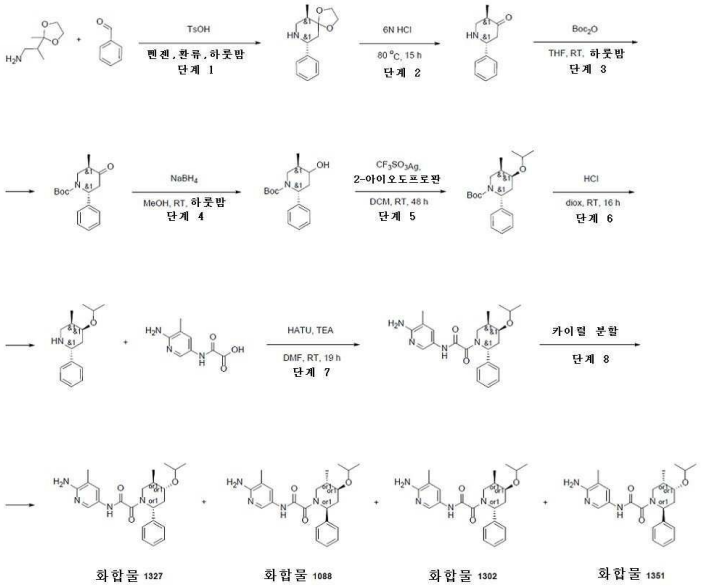
[7349] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.934분.

[7350] **화합물 1229:**

[7351] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.00 (m, 3H), 1.22 - 1.36 (m, 2H), 1.62 - 1.90 (m, 3H), 1.99 - 2.20 (m, 6H), 2.42 - 2.43 (m, 2H), 3.08 - 3.24 (m, 4H), 3.41 - 4.01 (m, 3H), 5.10 - 5.62 (m, 4H), 6.70 - 6.82 (m, 3H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (d, 1H), 7.96 - 8.01 (d, 1H), 10.48 - 10.51 (d, 1H).

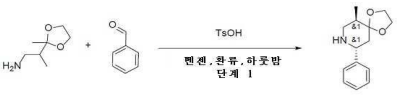
[7352] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.603분.

[7353] **실시예 247. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1327), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1088), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1302) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1351)의 합성**



[7354]

[7355] *단계 1: (6R,9R)-6-메틸-9-페닐-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 합성*



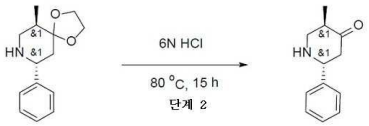
[7356]

[7357] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(2g, 13.77 mmol)을 벤젠(40 mL)에 용해시키고, 여기에 벤즈알데하이드(1.46g, 13.77 mmol, 1.41 mL)를 첨가하고 나서 p-톨루엔설폰산 일수화물(7.86g, 41.32 mmol, 6.34 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 딘스타크 트랩하에 하룻밤 환류시켰다. 반응의 완결 시, 벤젠을 증발시켰다. 잔사를 20 mL의 물에 용해시키고, K_2CO_3를 알칼리성 pH로 첨가하고, 수성상을 $CHCl_3$(3*15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 $NaHSO_4$(20 mL의 수중 2g, 2*20 mL)로 추출하였다. 합한 수성층을 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (6R,9R)-6-메틸-9-페닐-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1.1g, 4.71 mmol, 34.23% 수율)을 얻었다.

[7358] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 7.29 - 7.33 (m, 5H).

[7359] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 234.2; 관측치 234.2; Rt = 0.803분.

[7360] *단계 2: (2R,5R)-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온의 합성*



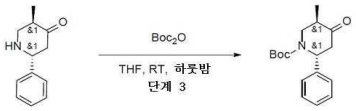
[7361]

[7362] 6N HCl(10 mL) 중 (6R,9R)-6-메틸-9-페닐-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1g, 4.29 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 15시간 동안 교반되게 하였다. 반응 완결 시, 이 혼합물에 10 mL의 물을 첨가하고, 용액을 K_2CO_3로 알칼리성 pH로 염기성화시켰다. 수성층을 $CHCl_3$(3*10 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 (2R,5R)-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(0.76g, 4.02 mmol, 93.69% 수율)을 얻었다.

[7363] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.37 (m, 5H).

[7364] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 190.2; 관측치 190.2; Rt = 0.626분.

[7365] *단계 3: tert-부틸(2R,5R)-5-메틸-4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

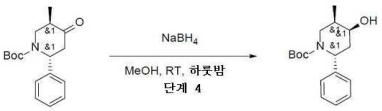
[7366] 

[7367] THF(15 mL) 중 (2R,5R)-5-메틸-2-페닐-피페리딘-4-온(0.76g, 4.02 mmol)의 혼합물에, tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(876.43 mg, 4.02 mmol, 921.59 uL)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반되게 하였다. 반응 완결 시, THF를 감압하에 증발시켜 tert-부틸(2R,5R)-5-메틸-4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.80 mmol, 94.66% 수율)를 제공하였다.

[7368] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.17 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.48 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.22 - 7 .32 (m, 5H).

[7369] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 190.2; 관측치 190.2; Rt = 1.414분.

[7370] *단계 4: tert-부틸(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7371] 

[7372] 수소화붕소나트륨(143.81 mg, 3.80 mmol, 134.40 uL)을 MeOH(20 mL) 중 tert-부틸(2R,5R)-5-메틸-4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.80 mmol)의 빙랭된 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반되게 하였다. 반응 완결 시, MeOH를 건조 상태로 증발시켰다. 잔사에 20 mL의 물을 첨가하고, 이 혼합물을 K_2CO_3로 알칼리성 pH로 염기성화시키고, 수성 상을 $CHCl_3$(3*15 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 tert-부틸(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 3.09 mmol, 81.25% 수율)를 제공하였다.

[7373] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 192.2; 관측치 192.2; Rt = 1.362분.

[7374] *단계 5: tert-부틸(2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7375] 

[7376] DMF(10 mL) 중 tert-부틸(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.37 mmol)의 혼합물에, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(47.34 mg, 2.06 mmol)을 나누어서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 얼음으로 0℃까지 냉각시켰다. 아이오도메탄(292.27 mg, 2.06 mmol, 128.19 uL)을 한번에 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반되게 하였다. 반응 완결 시, 이 혼합물에 25 mL의 물을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc(3*15 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(3*10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸(2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.31 mmol, 95.41% 수율)를 얻었다.

[7377] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 306.2; 관측치 306.2; Rt = 1.428분.

[7378] *단계 6: (2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-페닐-피페리딘의 합성*

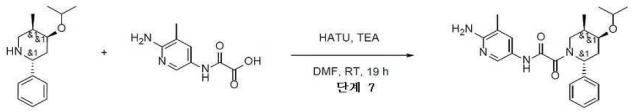
[7379] 

[7380] tert-부틸(2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.41g, 1.34 mmol)를 Diox/HCl(10 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 17시간 동안 교반되게 하였다. 반응 완결 시, 용매를 건조 상태로 증

발시켜 (2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.23g, 951.37 umol, 70.87% 수율, HCl)을 얻었다.

[7381] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 206.2; 관측치 206.2; Rt = 0.842분.

[7382] *단계 7: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7383] 

[7384] DMF(4 mL) 중 (2R,4S,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.2g, 741.26 umol, HCl), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(144.68 mg, 741.26 umol) 및 트라이에틸아민(525.06 mg, 5.19 mmol, 723.22 uL)의 혼합물에, HATU(338.22 mg, 889.52 umol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반되게 두었다. 반응 완결 시, DMF를 증발시키고, 잔사를 HPLC(0 - 5분 30 - 80% 물/MeOH/0.1% NH_4OH 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 MeOH), 칼럼: YMC Triart C18 100 * 20 mm, 5 um)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.052 g, 126.67 umol, 17.09% 수율)를 제공하였다.

[7385] ^1H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.62 - 1.05 (m, 9H), 1.67 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.67 - 3.14 (m, 1H), 3.37 - 3.68 (m, 3H), 3.69 - 4.20 (m, 1H), 5.14 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.80 (m, 2H), 7.02 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.80 - 8.06 (m, 1H), 10.18 - 10.60 (m, 1H).

[7386] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 2.297분.

[7387] *단계 8: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1327), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1088), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1302) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1351)의 합성*

[7388] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 90 - 5 - 5, 12 mL/분)에 의해 분리시켜, **화합물 1327** rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.00422g, 10.28 μmol, 8.12% 수율), **화합물 1088** rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(3.39 mg, 8.26 μmol, 6.52% 수율), **화합물 1302** rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.01669g, 40.66 μmol, 32.10% 수율), **화합물 1351** rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.01743g, 42.46 μmol, 33.52% 수율)를 얻었다.

[7389] **분취:**

[7390] 화합물 1088(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 90 - 5 - 5, 12 mL/분)에 대한 RT = 33.950분.

[7391] 화합물 1351(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 90 - 5 - 5, 12 mL/분)에 대한 RT = 45.434분.

[7392] 화합물 1302(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 90 - 5 - 5, 12 mL/분)에 대한 RT = 57.493분.

[7393] 화합물 1327(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 90 - 5 - 5, 12 mL/분)에 대한 RT = 79.390분.

[7394] **화합물 1327:**

[7395] 수득량: 4.22 mg(8.12%)

[7396] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 26.456분.

[7397] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.87 - 0.91 (m, 3H), 1.00 - 1.04 (m, 6H), 1.78 - 1.85 (m, 1H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.05 - 2.11 (m, 1H), 2.65 - 3.14 (m, 1H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 4.21 (m, 1H), 5.23 - 5.89 (m, 3H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.35 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 1H), 10.50 - 10.67 (m, 1H).

[7398] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 2.149분.

[7399] **화합물 1088:**

[7400] 수득량: 3.39 mg(6.52%)

[7401] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 14.072분.

[7402] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.87 - 0.91 (m, 3H), 1.00 - 1.04 (m, 6H), 1.78 - 1.85 (m, 1H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.05 - 2.10 (m, 1H), 2.65 - 3.14 (m, 1H), 3.45 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 4.21 (m, 1H), 5.23 - 5.88 (m, 3H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 1H), 10.50 - 10.67 (m, 1H).

[7403] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 2.147분.

[7404] **화합물 1302:**

[7405] 수득량: 16.69 mg(32.10%)

[7406] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 20.214분.

[7407] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.43 - 0.72 (m, 3H), 0.88 - 0.97 (m, 3H), 0.97 - 1.07 (m, 3H), 1.64 - 1.81 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 2.09 - 2.27 (m, 2H), 2.89 - 3.29 (m, 1H), 3.36 - 3.57 (m, 2H), 3.66 - 4.07 (m, 1H), 5.15 - 5.43 (m, 1H), 5.54 - 6.02 (m, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.54 (m, 1H), 7.69 - 8.11 (m, 1H), 9.67 - 10.69 (m, 1H).

[7408] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 2.105분.

[7409] **화합물 1351:**

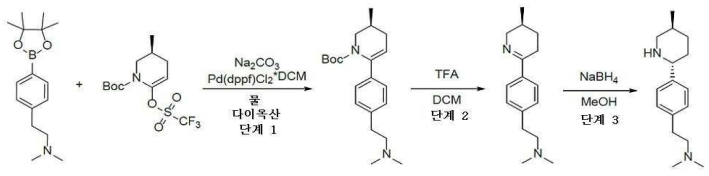
[7410] 수득량: 17.43 mg(33.52%)

[7411] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 17.795분.

[7412] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.42 - 0.72 (m, 3H), 0.87 - 0.98 (m, 3H), 0.97 - 1.07 (m, 3H), 1.64 - 1.81 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 2.09 - 2.26 (m, 2H), 2.89 - 3.28 (m, 1H), 3.36 - 3.57 (m, 2H), 3.66 - 4.07 (m, 1H), 5.16 - 5.43 (m, 1H), 5.55 - 6.02 (m, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.54 (m, 1H), 7.69 - 8.11 (m, 1H), 9.67 - 10.69 (m, 1H).

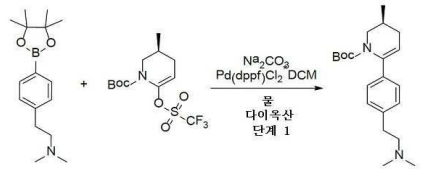
[7413] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 2.103분.

[7414] **실시예 248. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1228)의 합성**

[7415] 

[7416] *단계 1: (S)-tert-부틸 6-(4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이*

트의 합성

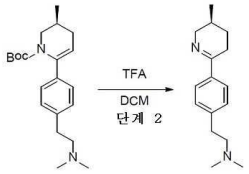


[7417]

[7418] [4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]보론산(8g, 41.44 mmol) 및 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(21.47g, 62.16 mmol)를 다이옥산(91.71 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(4.83 mL) 중 탄산나트륨(8.78g, 82.88 mmol, 3.47 mL) 및 DCM과 복합체화된 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(1.52g, 2.07 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(180ml)에 붓고, EtOAc(2x150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 14g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 14g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*3S*)-6-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 10.16 mmol, 24.52% 수율)를 제공하였다.

[7419] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.163분.

[7420] *단계 2: (S)-N,N-다이메틸-2-(4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

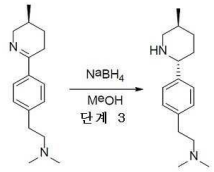


[7421]

[7422] DCM(20 mL) 및 TFA, 99%(20g, 175.40 mmol, 13.51 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.50g, 10.16 mmol)의 용액을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(50g)을 첨가하고, 10% 탄산수소나트륨 수용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N,N*-다이메틸-2-[4-[(*3S*)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]에탄아민(2g, 8.18 mmol, 80.55% 수율)을 제공하였다.

[7423] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 244.2; 관측치 245.2; Rt = 0.584분.

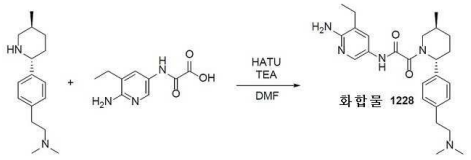
[7424] *단계 3: N,N-다이메틸-2-(4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)에탄아민의 합성*



[7425]

[7426] 수소화붕소나트륨(619.26 mg, 16.37 mmol, 576.59 μL)을 MeOH(20 mL) 중 *N,N*-다이메틸-2-[4-[(*3S*)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]에탄아민(2.00g, 8.18 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(40 mL)로 희석시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N,N*-다이메틸-2-[4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄아민(1.7g, 6.90 mmol, 84.30% 수율)을 제공하였다.

[7427] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 246.2; 관측치 247.2; Rt = 0.556분.

[7428] 

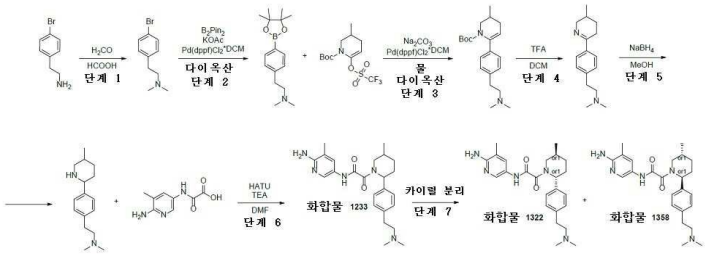
[7429] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(339.63 mg, 1.62 mmol) 및 *N,N*-다이메틸-2-[4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄아민(0.32g, 1.30 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(617.28 mg, 1.62 mmol)에 이어서 TEA(131.42 mg, 1.30 mmol, 181.02 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.7g을 분취 50-50-75% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.268 g, 612.46 μmol, 47.16% 수율)를 제공하였다.

[7430] **화합물 1228:**

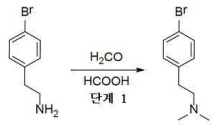
[7431] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 1.36 (m, 6H), 1.29 - 1.36 (m, 2H), 1.65 - 1.89 (m, 2H), 1.99 - 2.21 (m, 8H), 2.35 - 2.39 (m, 2H), 2.65 - 2.72 (m, 2H), 3.19 - 3.21 (m, 1H), 3.42 - 4.01 (m, 2H), 5.11 - 5.64 (m, 3H), 7.18 - 7.23 (m, 4H), 7.45 - 7.50 (d, 1H), 8.00 - 8.08 (d, 1H), 10.46 - 10.54 (d, 1H).

[7432] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.969분.

[7433] **실시예 249. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1233, 화합물 1322, 및 화합물 1358)의 합성**

[7434] 

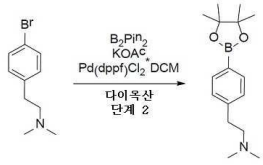
[7435] *단계 1: 2-(4-브로모페닐)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[7436] 

[7437] 폼산(30 mL) 중 2-(4-브로모페닐)에탄아민(5g, 24.99 mmol, 3.88 mL)의 용액에 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(4.50g, 149.94 mmol, 4.17 mL)을 첨가하였다. 100℃에서 48시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, H_2O(200 ml)에 붓고, pH를 탄산수소나트륨의 10% 수성 용액으로 9로 조정하고, MTBE(50 ml*2)로 추출하고, 합한 유기층을 H_2O(40 ml*2)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 생성물 2-(4-브로모페닐)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(5.1g, 22.36 mmol, 89.46% 수율)을 제공하였다.

[7438] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 0.622분.

[7439] *단계 2: N,N-다이메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

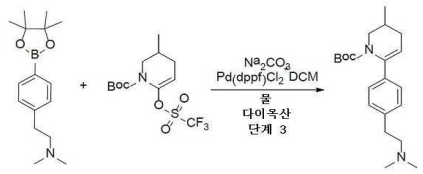


[7440]

[7441] 아세트산칼륨(4.39g, 44.71 mmol, 2.79 mL)을 다이옥산(150 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(5.1g, 22.36 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(7.38g, 29.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(817.89 mg, 1.12 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 불활성 분위기하에 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(200ml)에 붓고, DCM(2x100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(150 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 *N,N*-다이메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]에탄아민(5.5g, 19.99 mmol, 89.40% 수율)을 제공하였다.

[7442] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 0.974분.

[7443] *단계 3: tert-부틸 6-(4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

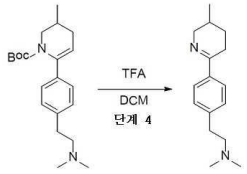


[7444]

[7445] *N,N*-다이메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]에탄아민(3g, 10.90 mmol) 및 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(8.28g, 23.98 mmol)를 다이옥산(95 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(5 mL) 중 탄산나트륨(2.31g, 21.80 mmol, 913.39 uL) 및 DCM과의 [1,1'-*비*스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(398.83 mg, 545.07 umol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(180ml)에 붓고, EtOAc(2x150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml), 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 4g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 4g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.35g, 1.02 mmol, 9.32% 수율)를 제공하였다.

[7446] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.139분.

[7447] *단계 4: N,N-다이메틸-2-(4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

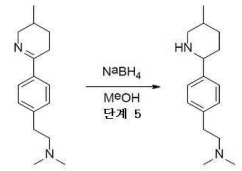


[7448]

[7449] DCM(20 mL) 및 TFA(20g, 175.41 mmol, 13.51 mL) 중 *tert*-부틸 6-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.35g, 1.02 mmol)의 용액을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(50g)을 첨가하고, 10% 탄산수소나트륨 수용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N,N*-다이메틸-2-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]에탄아민(0.248g, 1.01 mmol, 99.89% 수율)을 제공하였다.

[7450] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.53 (m, 3H), 2.82 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.70 (m, 2H).

[7451] *단계 5: N,N-다이메틸-2-(4-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

[7452] 

[7453] 수소화붕소나트륨(84.46 mg, 2.23 mmol, 78.94 uL)을 MeOH(20 mL) 중 *N,N*-다이메틸-2-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]에탄아민(0.248g, 1.01 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(40 mL)로 희석시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N,N*-다이메틸-2-[4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]에탄아민(0.2g, 811.72 umol, 79.99% 수율)을 제공하였다.

[7454] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 246.2; 관측치 247.2; Rt = 0.344분.

[7455] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1233)의 합성*

[7456] 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(158.43 mg, 811.72 umol) 및 *N,N*-다이메틸-2-[4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]에탄아민(0.2g, 811.72 umol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(339.50 mg, 892.89 umol)에 이어서 TEA(328.55 mg, 3.25 mmol, 452.55 uL)를 첨가하고, 주위 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.5g을 분취 30-30-80% 0-1-6분 H_2O/MeOH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.1175g, 277.42 umol, 34.18% 수율)를 제공하였다.

[7457] **화합물 1233**:

[7458] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.05 (m, 3H), 1.25 - 1.39 (m, 1H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.16 (m, 6H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 2H), 2.65 - 2.70 (m, 2H), 2.72 - 3.21 (m, 1H), 3.39 - 4.04 (m, 1H), 5.06 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.72 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 4H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.92 - 8.07 (m, 1H), 10.42 - 10.55 (m, 1H).

[7459] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 1.704분.

[7460] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1322 및 화합물 1358)*

[7461] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0979g, 231.14 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H (250 - 20 mm - 5 m); 이동상 : IPA-MeOH, 50-50 유량: 12 mL/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.04862g, 114.79 μmol, 49.66% 수율) 및 *N*-(6-아미노-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.05775g, 124.60 umol, 50.22% 수율)를 얻었다.

[7462] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1322의 경우 52.72분 및 화합물 1358의 경우 36.60분.

[7463] **화합물 1322:**

[7464] 체류 시간: 52.72분

[7465] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.2 (m, 3H), 1.22 - 1.36 (m, 2H), 1.63 - 1.88 (m, 2H), 1.98 - 2.26 (m, 10H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.65- 2.72 (m, 2H), 3.18 - 3.21 (m, 1H), 3.42 - 4.01 (m, 1H), 5.10 - 5.62 (m, 3H), 7.18 - 7.25 (m, 4H), 7.44 - 7.49 (d, 1H), 7.96 - 8.02 (d, 1H), 10.46 - 10.49 (d, 1H).

[7466] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.040분.

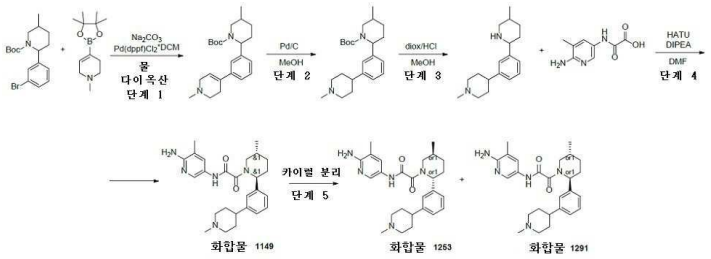
[7467] **화합물 1358:**

[7468] 체류 시간: 36.60분

[7469] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.02 (m, 3H), 1.22 - 1.36 (m, 2H), 1.63 - 1.88 (m, 2H), 1.98 - 2.26 (m, 10H), 2.41 - 2.44 (m, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 2H) 3.18 - 3.21 (m, 1H), 3.42 - 4.01 (m, 1H), 5.10 - 5.62 (m, 3H), 7.18 - 7.25 (m, 4H), 7.44 - 7.49 (d, 1H), 7.96 - 8.02 (d, 1H), 10.45 - 10.49 (d, 1H).

[7470] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.051분.

[7471] **실시예 250. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1149, 화합물 1253 및 화합물 1291)의 합성**

[7472] 

[7473] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-(3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7474] 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘(314.89 mg, 1.41 mmol), tert-부틸 2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.41 mmol) 및 탄산나트륨(448.75 mg, 4.23 mmol, 177.37 uL)을 물(5 mL)과 다이옥산(15 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2 DCM(57.63 mg, 70.57 umol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸 5-메틸-2-[3-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.45g, 1.21 mmol, 86.05% 수율)를 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7475] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.2; Rt = 1.094분.

[7476] *단계 2: tert-부틸 5-메틸-2-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7477] tert-부틸 5-메틸-2-[3-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.45g, 1.21 mmol)를 MeOH(30 mL)에 용해시키고, 탄소상 10% 팔라듐(129.25 mg, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 H2로 다시 채우고, 이것을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 증발시켜 tert-부틸 5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.07 mmol, 88.41% 수율)를 제공하였다.

[7478] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 373.2; Rt = 1.134분.

[7479] *단계 3: 1-메틸-4-(3-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페리딘의 합성*

[7480] tert-부틸 5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.07 mmol)를 MeOH(20 mL)에 용해시키고, diox/HCl(1.07 mmol, 5 mL)을 첨가하였다. 이어서 이것을 증발시키고, HPLC(Waters Sunfire C18

19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 물-MeOH+NH_3)에 적용하여, 1-메틸-4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]피페리딘(107.4 mg, 394.23 umol, 36.72% 수율)1-메틸-4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]피페리딘(107.4 mg, 394.23 umol, 36.72% 수율)을 제공하였다.

[7481] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 1.334분.

[7482] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1149)*의 합성

[7483] DIPEA(127.38 mg, 985.58 umol, 171.67 uL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(76.94 mg, 394.23 umol) 및 1-메틸-4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]피페리딘(107.4 mg, 394.23 umol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(164.89 mg, 433.66 umol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH+NH_3)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40.4 mg, 89.86 umol, 22.79% 수율)를 제공하였다.

[7484] **화합물 1149:**

[7485] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.82 - 1.02 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 4H), 1.83 - 2.03 (m, 6H), 2.17 - 2.26 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.70 - 3.22 (m, 4H), 3.43 - 4.02 (m, 2H), 5.12 - 5.62 (m, 3H), 7.00 - 7.31 (m, 4H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 10.50 - 10.55 (m, 1H).

[7486] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.102분.

[7487] *단계 5: 카이럴 분리(화합물 1253 및 화합물 1291)*

[7488] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(34.6 mg, 76.96 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H-V (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12mL/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.99 mg, 31.12 μmol, 40.43% 수율)(RT=17.07분) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12.8 mg, 28.47 μmol, 36.99% 수율)(RT=22.83분)를 얻었다.

[7489] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1253의 경우 22.91분 및 화합물 1291의 경우 16.11분.

[7490] **화합물 1253:**

[7491] 체류 시간: 22.91분

[7492] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.22 - 1.40 (m, 1H), 1.60 - 1.73 (m, 5H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 2.06 (m, 6H), 2.06 - 2.18 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.69 - 2.74 (m, 0.4H), 2.84 - 2.90 (m, 2H), 3.19 - 3.23 (m, 0.6H), 3.41 - 4.03 (m, 1H), 5.08 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.67 (m, 2H), 7.08 - 7.19 (m, 3H), 7.26 - 7.33 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.92 - 8.06 (m, 1H), 10.46 - 10.54 (m, 1H).

[7493] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.009분.

[7494] **화합물 1291:**

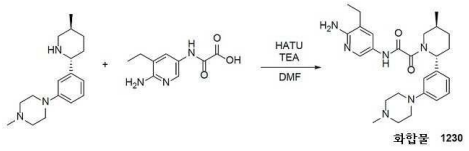
[7495] 체류 시간: 16.11분

[7496] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.60 - 1.73 (m, 5H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 5H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.42 - 2.45 (m, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 0.4H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 3.19 - 3.23 (m, 0.6H), 3.41 - 4.06 (m, 1H), 5.10 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.65 (m, 2H), 7.07 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.24 - 7.35 (m,

1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 10.41 - 10.57 (m, 1H).

[7497] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.007분.

[7498] **실시예 251. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1230)의 합성**

[7499] 

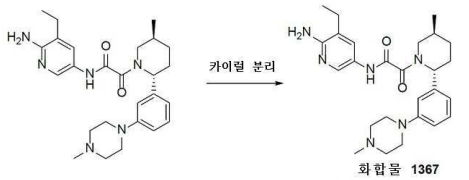
[7500] 1-메틸-4-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(130 mg, 475.47 μmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, TEA(481.13 mg, 4.75 mmol, 662.71 μL)를 첨가하고 나서, 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(99.47 mg, 475.47 μmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(271.18 mg, 713.20 μmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(2-10분 34-45% 물/MeOH+NH_3; 30ml/분; 로딩 펌프 MeOH 4ml/분 ; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.9 mg, 66.51 μmol, 13.99% 수율)를 제공하였다.

[7501] **화합물 1230:**

[7502] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 4H), 2.34 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.44 (m, 4H), 2.72 - 3.27 (m, 5H), 3.41 - 4.05 (m, 1H), 5.08 - 5.53 (m, 1H), 5.57 - 5.67 (m, 2H), 6.69 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.85 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 1H), 10.49 - 10.57 (m, 1H).

[7503] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 464.2; 관측치 465.2; Rt = 0.806분.

[7504] **실시예 252. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1367)의 합성**

[7505] 

[7506] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(75 mg, 161.43 μmol)를 Chiralcel OJ-H-I(250*20mm, 5mkm), 헥산- IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분으로 카이럴 분리시켜 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(54 mg, 116.23 μmol, 72.00% 수율)를 얻었다.

[7507] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 화합물 1367에 대한 Rel 시간 8.51분

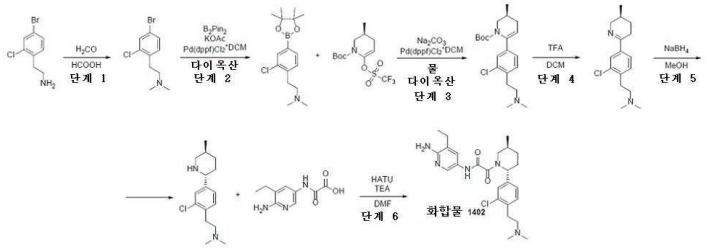
[7508] **화합물 1367:**

[7509] 체류 시간: 8.51분

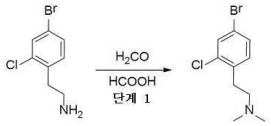
[7510] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.16 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.34 - 2.38 (m, 1H), 2.40 - 2.45 (m, 5H), 2.73 - 2.77 (m, 0.3H), 3.03 - 3.14 (m, 4H), 3.23 - 3.27 (m, 0.7H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.08 - 5.55 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 6.68 - 6.78 (m, 1H), 6.79 - 6.84 (m, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.94 - 8.10 (m, 1H), 10.44 - 10.58 (m, 1H).

[7511] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 464.2; 관측치 465.2; Rt = 1.766분.

[7512] **실시예 253. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1402)의 합성**

[7513] 

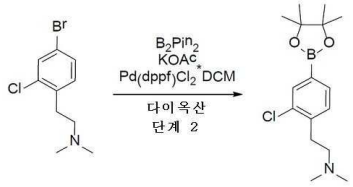
[7514] *단계 1: 2-(4-브로모-2-클로로페닐)-N,N-다이메틸에탄아민*

[7515] 

[7516] 폼산(30 mL) 중 2-(4-브로모-2-클로로-페닐)에탄아민(1g, 4.26 mmol)의 용액에, 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(256.10 mg, 8.53 mmol, 236.47 μL)을 첨가하였다. 100℃에서 24시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, H_2O(200 ml)에 붓고, 10% 탄산수소나트륨 수성 용액으로 pH를 9로 조정하고, MTBE(50 ml*2)로 추출하고, 합한 유기층을 H_2O(40 ml*2)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 생성물 2-(4-브로모-2-클로로-페닐)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.6g, 2.29 mmol, 53.59% 수율)을 제공하였다.

[7517] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 2.009분.

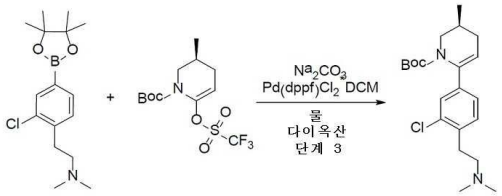
[7518] *단계 2: 2-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[7519] 

[7520] 아세트산칼륨(3.59g, 36.56 mmol, 2.29 mL)을 다이옥산(200 mL) 중 2-(4-브로모-2-클로로-페닐)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(4.8g, 18.28 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.57g, 21.94 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.34g, 1.83 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 불활성 분위기하에 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(300ml)에 붓고, DCM(2x80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(80 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 2-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(7.2g, 조질물)을 제공하였다.

[7521] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 1.074분.

[7522] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(3-클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

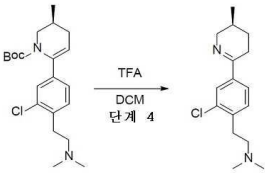


[7523]

[7524] 2-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(3g, 9.69 mmol) 및 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.35g, 9.69 mmol)를 다이옥산(90 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(10 mL) 중 탄산나트륨(2.05g, 19.38 mmol, 811.14 μL) 및 DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(354.46 mg, 484.44 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(2*40 ml)에 붓고, EtOAc(2×150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*40 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 4.2g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 4.2g을 MTBE/MeOH 구배(10-100% MeOH)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.90 mmol, 29.96% 수율)를 제공하였다.

[7525] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 378.2; 관측치 379.2; Rt = 1.110분.

[7526] *단계 4: (S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

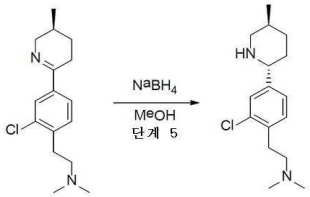


[7527]

[7528] DCM(10 mL) 및 TFA(10g, 87.70 mmol, 6.76 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.90 mmol)의 용액을 0℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(50g)을 첨가하고, 10% 탄산수소나트륨 수용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-[2-클로로-4-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.3g, 1.08 mmol, 37.07% 수율)을 제공하였다.

[7529] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 278.2; 관측치 279.2; Rt = 0.669분.

[7530] *단계 5: 2-(2-클로로-4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*



[7531]

[7532] 수소화붕소나트륨(81.41 mg, 2.15 mmol, 75.80 μL)을 MeOH(10 mL) 중 2-[2-클로로-4-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.3g, 1.08 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-[2-클로로-4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.15g, 534.12 μmol, 49.64% 수율)을 제공하였다.

[7533] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 1.250분.

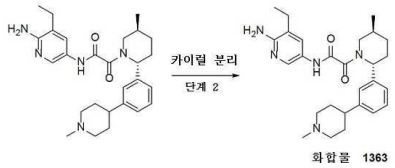
[7534] 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(139.67 mg, 667.65 μmol) 및 2-[2-클로로-4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.15g, 534.12 μmol)을 DMF(10 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(253.86 mg, 667.65 μmol)에 이어서 TEA(162.14 mg, 1.60 mmol, 223.34 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.5g를 분취 45-90% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0702g, 148.72 μmol, 27.84% 수율)를 제공하였다.

[7535] **화합물 1402:**

[7536] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 8H), 2.35 - 2.40 (m, 2H), 2.42 - 2.45 (m, 1H), 2.70 - 3.25 (m, 3H), 3.41 - 4.04 (m, 1H), 5.09 - 5.53 (m, 1H), 5.59 - 5.70 (m, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.94 - 8.09 (m, 1H), 10.48 - 10.60 (m, 1H).

[7537] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 472.2; 관측치 473.2; Rt = 1.885분.

[7538] **실시예 254. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1363)의 합성**

[7539] 

[7540] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(54 mg, 116.48 μmol)를 Chiralpak IA-III(250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분으로 카이럴 분리시켜, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(44 mg, 94.91 μmol, 81.48% 수율)(RT=31.06분)를 얻었다.

[7541] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서 화합물 1363에 대한 Rel 시간 33.82분

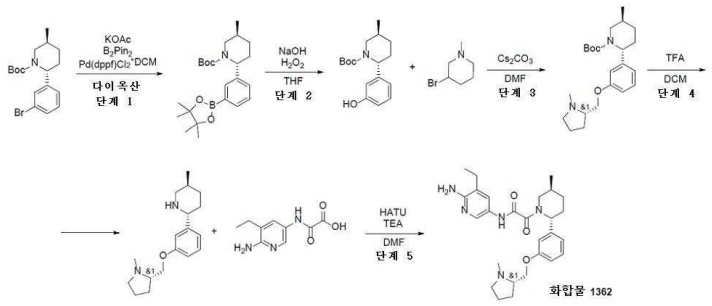
[7542] **화합물 1363:**

[7543] **체류 시간: 33.82분**

[7544] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 5H), 1.80 - 2.04 (m, 4H), 2.07 - 2.27 (m, 5H), 2.39 - 2.44 (m, 2H), 2.70 - 3.21 (m, 3H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 5.11 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.97 - 8.07 (m, 1H), 10.49 - 10.55 (m, 1H).

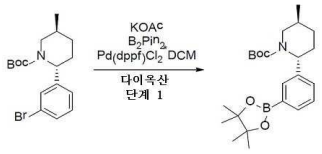
[7545] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 2.081분.

[7546] **실시예 255. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1362)의 합성**



[7547]

[7548] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

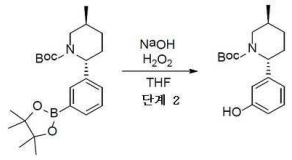


[7549]

[7550] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.4g, 9.60 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.68g, 10.56 mmol) 및 아세트산칼륨(2.35g, 23.99 mmol, 1.50 mL)를 다이옥산(40.00 mL) 에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 다시 채웠다. Pd(dppf)Cl_2*DCM(391.86 mg, 479.85 μmol)을 이러한 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사에 물(25mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*40mL)로 추출하고, 합한 유기층을 물(25mL), 염수(25mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 8.72 mmol, 90.87% 수율)를 얻었다.

[7551] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 301.2; 관측치 302.2; Rt = 1.745분.

[7552] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

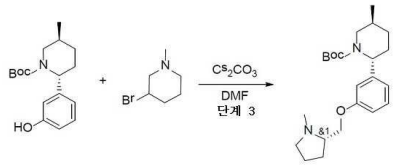


[7553]

[7554] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(3.7g, 9.22 mmol)를 THF(50.73 mL)에 용해시키고, 과산화수소 35% (1.34g, 13.83 mmol, 1.22 mL, 35% 순도)를 실온에서 조심하여 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 수산화나트륨 수용액, 펄(pearl)(590.01 mg, 14.75 mmol, 277.00 μL)을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 시트르산으로 산성화시키고, 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮겼다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 MTBE(2*40mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 황산나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3g, 조질물)를 얻었다.

[7555] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.482분.

[7556] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(((rac-S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

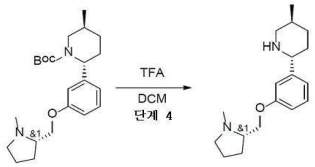


[7557]

[7558] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.75g, 2.57 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 여기에 3-브로모-1-메틸-피페리딘(1.33g, 5.15 mmol, HBr)을 첨가하고 나서, 탄산세슘(3.35g, 10.30 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(5mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*10mL), 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다.

[7559] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.063분.

[7560] *단계 4: (2R,5S)-5-메틸-2-(3-(((rac-S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)피페리딘의 합성*

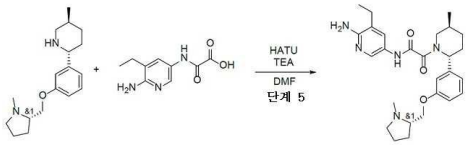


[7561]

[7562] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[*rac*-(*2S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(550.00 mg, 1.42 mmol)를 DCM(5 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액(10 mL의 수중 3g)에 조심하여 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*15mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[*rac*-(*2S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]피페리딘(350 mg, 1.21 mmol, 85.73% 수율)을 얻었다.

[7563] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.685분.

[7564] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1362)의 합성*

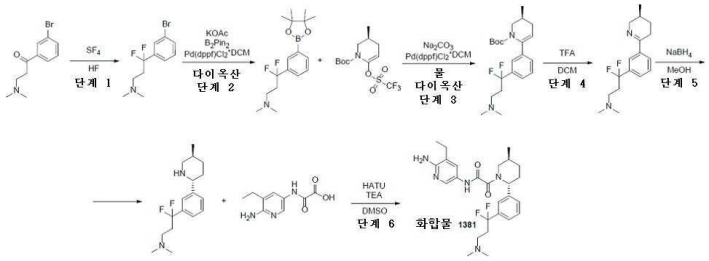


[7565]

[7566] (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[*rac*-(*2S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]피페리딘(0.35g, 1.21 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, TEA(1.23g, 12.13 mmol, 1.69 mL)를 첨가하고 나서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(253.86 mg, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(692.10 mg, 1.82 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(2-10분 35-60% MeOH+NH_3 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH+NH_3) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[*rac*-(*2S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(56.4 mg, 117.59 μmol, 9.69% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[*rac*-(*2S*)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(84.6 mg, 176.39 μmol, 14.54% 수율)를 얻었다.

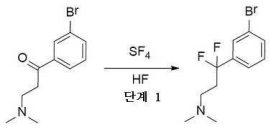
[7567] **화합물 1362:** ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.53 - 1.69 (m, 4H), 1.77 - 2.24 (m, 6H), 2.31 - 2.35 (m, 3H), 2.38 - 2.42 (m, 2H), 2.72 - 3.27 (m, 3H), 3.78 - 4.03 (m, 2H), 5.07 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.68 (m, 2H), 6.77 - 6.95 (m, 3H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 10.46 - 10.63 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 0.878분.

[7568] **실시예 256. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(3-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로프로필)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1381)의 합성**



[7569]

[7570] *단계 1: 3-(3-브로모페닐)-3,3-다이플루오로-N,N-다이메틸프로판-1-아민의 합성*

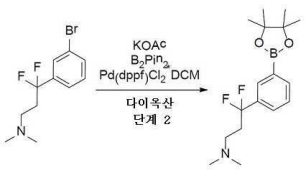


[7571]

[7572] 1-(3-브로모페닐)-3-(다이메틸아미노)프로판-1-온(4g, 15.62 mmol) 및 HF(4 mL)를 하스텔로이 오토클레이브(Hastelloy autoclave)에 넣었다. 이것을 -196℃까지 냉각시키고, 배기시키고, SF4(5.06g, 46.85 mmol)를 응축시켰다. 오토클레이브를 실온에서 15시간 동안 유지시키고, 기체 생성물이 방출되었고, 이 반응 혼합물을 $NaHCO_3/H_2O$에 부었다. 생성물을 MTBE로 추출하고, 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 3-(3-브로모페닐)-3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(3.4g, 12.22 mmol, 78.28% 수율)을 제공하였다.

[7573] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 278.2; 관측치 279.2; Rt = 0.851분.

[7574] *단계 2: 3,3-다이플루오로-N,N-다이메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-1-아민의 합성*

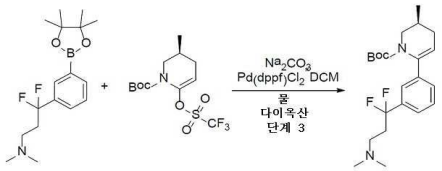


[7575]

[7576] 다이옥산(50 mL) 중 3-(3-브로모페닐)-3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(3.4g, 12.22 mmol), *비스*(파나콜라토) 다이보론(3.73g, 14.67 mmol) 및 아세트산칼륨(3.60g, 36.67 mmol, 2.29 mL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 그 다음에, $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(499.14 mg, 611.21 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM 및 물로 희석시켰다. 유기상을 분리시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 HCl/diox 용액으로 처리하고, 재차 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 처리하고 석출물을 여과에 의해 수집하여 3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-1-아민(1.55g, 조질물, HCl)을 제공하였다.

[7577] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 1.123분.

[7578] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(3-(3-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로프로필)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*



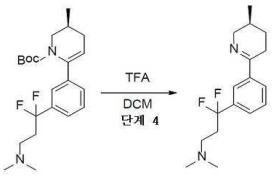
[7579]

[7580] 3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-1-아민(1.55

g, 3.21 mmol, HCl) 및 탄산나트륨(1.36g, 12.86 mmol, 538.21 μL)을 H_2O(10 mL) 및 다이옥산(30 mL)에 혼합하고, 20분 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.33g, 3.86 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(262.29 mg, 321.43 μmol)을 아르곤하에 첨가하고, 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 필요로 되는 생성물을 DCM로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[3-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로-프로필]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.95g, 조질물)를 얻었다.

[7581] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.236분.

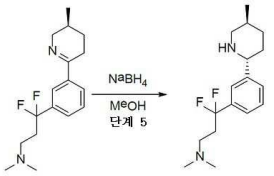
[7582] *단계 4: (S)-3,3-다이플루오로-N,N-다이메틸-3-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)프로판-1-아민의 합성*

[7583] 

[7584] *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[3-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로-프로필]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.95g, 2.17 mmol)를 TFA(6.64g, 58.23 mmol, 4.49 mL)와 DCM(20.93 mL)의 혼합물에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하고 나서 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 이어서 수성층을 EtOAc로 재차 처리하고, 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-3-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]프로판-1-아민(210 g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7585] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 295.2; Rt = 0.645분.

[7586] *단계 5: 3,3-다이플루오로-N,N-다이메틸-3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)프로판-1-아민의 합성*

[7587] 

[7588] 3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-3-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]프로판-1-아민(210 mg, 292.48 μmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(22.13 mg, 584.95 μmol, 20.60 μL)을 첨가하였다. 12시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 어떠한 정제도 없이 다음 단계에 사용하였다. 3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-1-아민(250 mg, 조질물).

[7589] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 297.2; Rt = 0.244분.

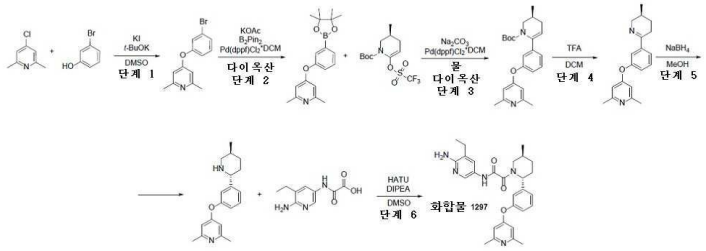
[7590] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-(3-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로프로필)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1381)의 합성*

[7591] 이전 단계로부터의 조질의 생성물인 3,3-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-1-아민(250 mg, 337.38 μmol)을 DMSO(3.92 mL) 중 TEA(400 mg, 3.95 mmol, 550.96 μL)와 혼합하고, 그 다음에 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(70.58 mg, 337.38 μmol) 및 HATU(179.60 mg, 472.34 μmol)를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. RM을 여과시키고, HPLC(2-10분 0-55% 물/MeOH+NH_3 30mL/분; 로딩 펌프 4mL/분 MeOH; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[3-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로-프로필]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(29.8 mg, 61.12 μmol, 18.12% 수율)를 제공하였다.

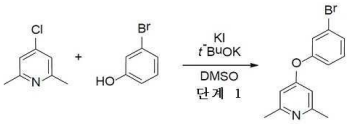
[7592] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.73 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 1.16 (m, 3H), 1.25 - 1.41 (m, 1H), 1.58 - 1.72 (m, 1H), 1.80 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.08 (m, 6H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.32 (m, 3H), 2.34 - 2.43 (m, 4H), 2.70 - 3.23 (m, 1H), 3.46 - 4.05 (m, 1H), 5.14 - 5.75 (m, 3H), 7.36 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.58 (m, 2H), 7.97 - 8.12 (m, 1H), 10.49 - 10.62 (m, 1H).

[7593] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 487.2; 관측치 488.2; Rt = 1.923분.

[7594] **실시예 257. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-((2,6-다이메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1297)의 합성**

[7595] 

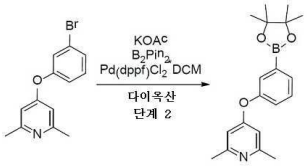
[7596] *단계 1: 4-(3-브로모페녹시)-2,6-다이메틸피리딘의 합성*

[7597] 

[7598] 3-브로모페놀(30g, 173.40 mmol)을 DMSO(400 mL)에 용해시키고 나서 칼륨 *tert*-부톡사이드(29.19g, 260.10 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 4-클로로-2,6-다이메틸-피리딘(36.83g, 260.10 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 160℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물(3L)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 dried, 감압하에 농축시키고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Interchim; 330g SiO_2, $CHCl_3$-MeCN 0~100%, 유량 = 100 mL/분, cv=7.6)에 적용하여, 4-(3-브로모페녹시)-2,6-다이메틸-피리딘(12g, 43.14 mmol, 24.88% 수율)을 제공하였다.

[7599] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 278.2; 관측치 279.2; Rt = 0.870분.

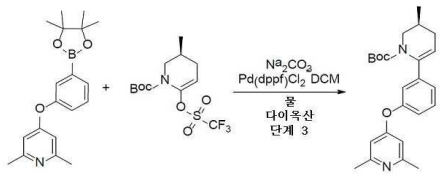
[7600] *단계 2: 2,6-다이메틸-4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시)피리딘의 합성*

[7601] 

[7602] 4-(3-브로모페녹시)-2,6-다이메틸-피리딘(12g, 43.14 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(13.2g, 51.98 mmol), 아세트산칼륨(12.7g, 129.40 mmol, 8.09 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.76g, 2.16 mmol)을 다이옥산(250 mL)에 혼합하고, 이 반응 혼합물을 불활성 분위기하에 85℃에서 17시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 SiO_2의 얇은 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, 농축시켰다. 잔사를 헥산으로 처리하고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2,6-다이메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]피리딘(12g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7603] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 1.186분.

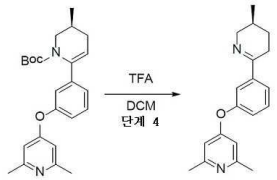
[7604] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(3-((2,6-다이메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[7605] 

[7606] 2,6-다이메틸-4-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]피리딘(4g, 12.30 mmol), *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.3g, 12.45 mmol), 탄산나트륨(3.9g, 36.80 mmol, 1.54 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(0.5g, 612.27 μmol)을 다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에서 불활성 분위기하에 85℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Interchim; 120g SiO_2, 헥산-EtOAc 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv=13.3)에 적용하여, *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[(2,6-다이메틸-4-피리딜)옥시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3g, 7.60 mmol, 61.83% 수율)를 제공하였다.

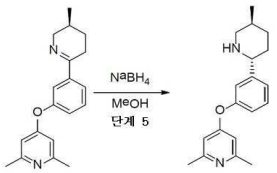
[7607] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.262분.

[7608] *단계 4: (S)-2,6-다이메틸-4-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페녹시)피리딘의 합성*

[7609] 

[7610] *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[(2,6-다이메틸-4-피리딜)옥시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.7g, 1.77 mmol)를 TFA(1.48g, 12.98 mmol, 1 mL)와 DCM(1 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 진공중 농축시켜 2,6-다이메틸-4-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]피리딘(0.5g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 정제 및 분석 데이터 수집 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[7611] *단계 5: 2,6-다이메틸-4-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)피리딘의 합성*

[7612] 

[7613] 2,6-다이메틸-4-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]피리딘(0.5g, 1.70 mmol)을 MeOH(6 mL)에 용해시키고 나서 수소화붕소나트륨(192.77 mg, 5.10 mmol, 179.49 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2,6-다이메틸-4-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]피리딘(0.2g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7614] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 297.2; Rt = 0.710분.

[7615] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-((2,6-다이메틸피리딘-4-일)옥시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1297)의 합성*

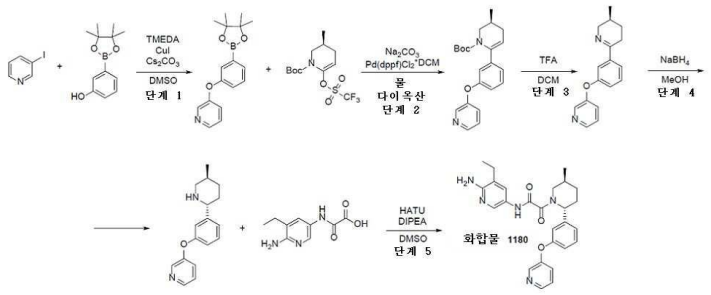
[7616] DMSO(2 mL) 중 2,6-다이메틸-4-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]피리딘(0.2g, 674.75 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(155.27 mg, 742.23 μmol) 및 DIPEA(348.83 mg, 2.70 mmol, 470.12 μL)의 교반된 용액에 HATU(359.18 mg, 944.65 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(2-10분 55-75% MeOH+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프

4 mL/분 MeOH), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[(2,6-다이메틸-4-피리딜)옥시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(0.1g, 205.09 μmol, 30.39% 수율)를 제공하였다.

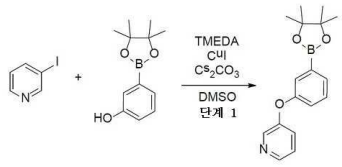
[7617] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.38 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.30 - 2.34 (m, 6H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.74 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.16 - 5.66 (m, 3H), 6.55 - 6.60 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.05 - 7.16 (m, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 2H), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 10.43 - 10.58 (m, 1H).

[7618] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 487.2; 관측치 488.2; Rt = 2.203분.

[7619] **실시예 258. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(피리딘-3-일옥시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1297)의 합성**

[7620] 

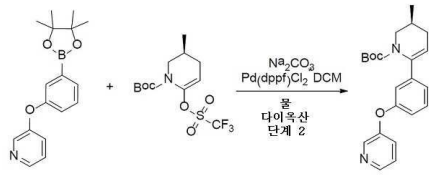
[7621] *단계 1: 3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시)피리딘의 합성*

[7622] 

[7623] 3-Iodo피리딘(30g, 146.34 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(32.21g, 146.34 mmol), TMEDA (1.70g, 14.63 mmol, 2.19 mL), 요오드화구리(I)(2.79g, 14.63 mmol, 495.93 μL), 및 탄산세슘(95.36g, 292.69 mmol)을 DMSO(500 mL)에 혼합하였다. 이 반응 혼합물에 Ar을 주입하고, 130℃에서 24시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물(3 L)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 여러 번 세척하고, 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Interchim; 120g SiO_2, $CHCl_3$-MeCN 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv=16)에 적용하여 3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]피리딘(7g, 조질물)을 제공하였다.

[7624] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 298.2; Rt = 1.437분.

[7625] *단계 2: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(3-(피리딘-3-일옥시)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

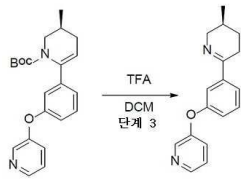
[7626] 

[7627] 3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]피리딘(4g, 13.46 mmol), *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.71g, 13.63 mmol), 탄산나트륨(4.27g, 40.27 mmol, 1.69 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(547.20 mg, 670.07 μmol)을 다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에서 불활성 분위기하에 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을

냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[3-(3-피리딜옥시)페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7628] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.578분.

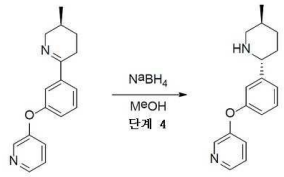
[7629] *단계 3: (S)-3-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페녹시)피리딘의 합성*

[7630] 

[7631] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[3-(3-피리딜옥시)페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1g, 2.73 mmol)를 TFA(2.22g, 19.47 mmol, 1.5 mL)와 DCM(1.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 진공중 농축시켜 3-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]피리딘(0.5g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 정제 및 분석 데이터 수집 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[7632] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 266.2; 관측치 267.2; Rt = 분.

[7633] *단계 4: 3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)피리딘의 합성*

[7634] 

[7635] 3-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]피리딘(0.5g, 1.88 mmol)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고 나서 수소화붕소나트륨(142.04 mg, 3.75 mmol, 132.25 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]피리딘(0.5g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7636] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.2; Rt = 0.713분.

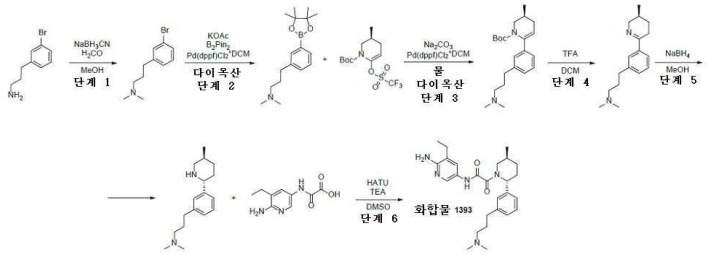
[7637] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(피리딘-3-일옥시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1297)의 합성*

[7638] DMSO(8.32 mL) 중 3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시] 피리딘(0.5g, 1.86 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(428.77 mg, 2.05 mmol) 및 DIPEA(722.41 mg, 5.59 mmol, 973.59 μL)의 교반된 용액에 HATU(991.83 mg, 2.61 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(2-10분 55-75% MeOH+NH_3 유량 30 mL /분(로딩 펌프 4 mL/분 MeOH), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(3-피리딜옥시) 페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(0.023g, 50.05 μmol, 2.69% 수율)를 제공하였다.

[7639] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.76 - 3.21 (m, 1H), 3.46 - 4.08 (m, 1H), 5.14 - 5.59 (m, 1H), 5.60 - 5.69 (m, 2H), 6.89 - 6.96 (m, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 4H), 7.95 - 8.09 (m, 1H), 8.29 - 8.41 (m, 2H), 10.25 (s, 1H).

[7640] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 0.855분.

[7641] **실시예 259. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(3-(다이메틸아미노)프로필)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1393)의 합성**



[7642]

[7643] *단계 1: 3-(3-브로모페닐)-N,N-다이메틸프로판-1-아민의 합성*

[7644] 나트륨 사이안 보로하이드라이드(13.22g, 210.33 mmol)를 MeOH(100.00 mL) 중 3-(3-브로모페닐)프로판-1-아민(5.27g, 21.03 mmol, HCl) 및 포르말린(12.34g, 152.04 mmol, 11.39 mL, 37% 순도)의 혼합물에 4부분으로 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 수성 용액으로 처리하고 목적하는 생성물을 300 mL의 DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 3-(3-브로모페닐)-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(3.4g, 조질물)을 제공하였다.

[7645] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 242.2; 관측치 243.2; Rt = 0.631분.

[7646] *단계 2: N,N-다이메틸-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-1-아민의 합성*

[7647] 다이옥산(49.66 mL) 중 3-(3-브로모페닐)-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(3.4g, 14.04 mmol),비스(파나콜라토) 다이보론(4.64g, 18.25 mmol) 및 아세트산칼륨(4.13g, 42.12 mmol, 2.63 mL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 그 다음에, Pd(dppf)Cl_2*DCM(573.30 mg, 702.03 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM으로 희석시켰다. 유기상을 분리시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 HCl/diox 용액(10% HCl)으로 처리하고, 재차 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 처리하고, 석출물을 여과에 의해 수집하여 *N,N*-다이메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-1-아민(2.67g, 조질물, HCl)을 제공하였다.

[7648] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 289.2; 관측치 290.2; Rt = 1.085분.

[7649] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(3-(3-(다이메틸아미노)프로필)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트*

[7650] *N,N*-다이메틸-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]프로판-1-아민(2.67g, 6.15 mmol, HCl) 및 탄산나트륨(2.61g, 24.59 mmol, 1.03 mL)을 H_2O(10 mL) 및 다이옥산(30 mL)에 혼합하고, 20분 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2.55g, 7.38 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(501.73 mg, 614.87 μmol)을 아르곤하에 첨가하고, 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 목적하는 생성물을 100 mL의 DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[3-(다이메틸아미노)프로필]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.2g, 조질물)를 얻었다.

[7651] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.226분.

[7652] *단계 4: (S)-N,N-다이메틸-3-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)프로판-1-아민의 합성*

[7653] *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[3-(다이메틸아미노)프로필]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.2g, 3.79 mmol)를 TFA(8g, 70.16 mmol, 5.41 mL)와 DCM(20 mL)의 혼합물에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하고 나서 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 이어서 수성층을 EtOAc로 재차 처리하고, 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *N,N*-다이메틸-3-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]프로판-1-아민(320 mg, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7654] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 258.2; 관측치 259.2; Rt = 0.613분.

[7655] *단계 5: N,N-다이메틸-3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)프로판-1-아민의 합성*

[7656] *N,N*-다이메틸-3-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]프로판-1-아민(320 mg, 850.52 μmol)을n MeOH(20 mL)에 용해시키고 수소화붕소나트륨(64.35 mg, 1.70 mmol, 59.92 μL)을 첨가하였다. 12시간 동안 교반 후, RM을 농축시키고 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *N,N*-다이메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-1-아민(250 mg, 조질물)을 얻었다.

[7657] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 260.2; 관측치 261.2; Rt = 0.203분.

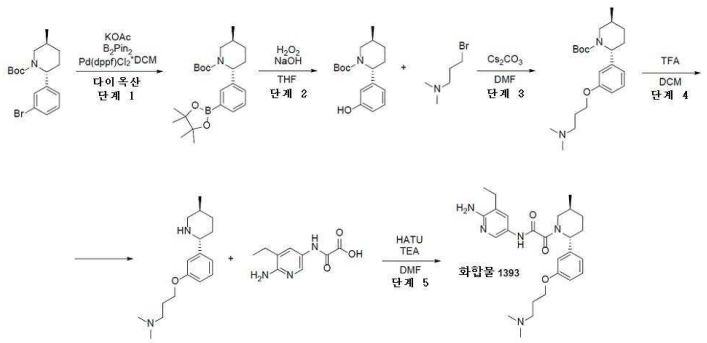
[7658] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-(3-(다이메틸아미노)프로필)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1393)의 합성*

[7659] 이전 단계로부터의 조질의 생성물 *N,N*-다이메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-1-아민(320 mg, 847.87 μmol)을 DMSO(4 mL) 중 TEA(400 mg, 3.95 mmol, 550.96 μL)와 혼합하고, 그 다음에 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(177.38 mg, 847.87 μmol) 및 HATU(451.34 mg, 1.19 mmol)를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. RM을 여과시키고, HPLC(2-10분 0-55% 물/MeOH+NH_3 30mL/분; 로딩 펌프 4mL/분 MeOH; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[3-(다이메틸아미노)프로필]페닐]-5-메틸-1-피페리딜] 아세트아마이드(34.2 mg, 75.73 μmol, 8.93% 수율)를 제공하였다.

[7660] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.61 - 1.69 (m, 3H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 6H), 2.14 - 2.25 (m, 3H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.56 - 2.62 (m, 2H), 2.72 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.11 - 5.58 (m, 1H), 5.59 - 5.67 (m, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 1H), 10.47 - 10.58 (m, 1H).

[7661] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 1.832분.

[7662] **실시예 260. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(3-(다이메틸아미노)프로폭시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1384)의 합성**

[7663] 

[7664] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7665] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.4g, 9.60 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.68g, 10.56 mmol) 및 아세트산칼륨(2.35g, 23.99 mmol, 1.50 mL)를 다이옥산(40.00 mL) 에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(391.86 mg, 479.85 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사에 물(25mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*40mL)로 추출하고, 합한 유기층을 물(25mL), 염수(25mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 8.72 mmol, 90.87% 수율)를 얻었다.

[7666] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 301.2; 관측치 302.2; Rt = 1.745분.

[7667] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트*

[7668] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(3.7g, 9.22 mmol)를 THF(50.73 mL)에 용해시키고, 과산화수소 35%(1.34g, 13.83 mmol, 1.22 mL, 35% 순도)를 실온에서 조심하여 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 수산화나트륨 수용액, 펄(590.01 mg, 14.75 mmol, 277.00 μL)을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 시트르산으로 산성화시키고, 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮겼다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 MTBE(2*40mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 황산나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3g, 조질물)를 얻었다.

[7669] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.428분.

[7670] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-(3-(다이메틸아미노)프로폭시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7671] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.75g, 2.57 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 여기에 3-브로모-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(1.27g, 5.15 mmol, HBr)을 첨가하고 나서, 탄산세슘(3.35g, 10.30 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(5mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*10mL), 염수(10mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 생성물을 제공하였다.

[7672] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 376.2; 관측치 377.2; Rt = 1.109분.

[7673] *단계 4: N,N-다이메틸-3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)프로판-1-아민의 합성*

[7674] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[3-[3-(다이메틸아미노)프로폭시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(350 mg, 929.54 μmol)를 DCM(1.5 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(1.5 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액(10 mL의 수중 3g)에 주의 해서 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*15mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *N,N*-다이메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]프로판-1-아민(250 mg, 조질물)을 얻었다.

[7675] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 276.2; 관측치 277.2; Rt = 0.581분.

[7676] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-(3-(다이메틸아미노)프로폭시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1384)의 합성*

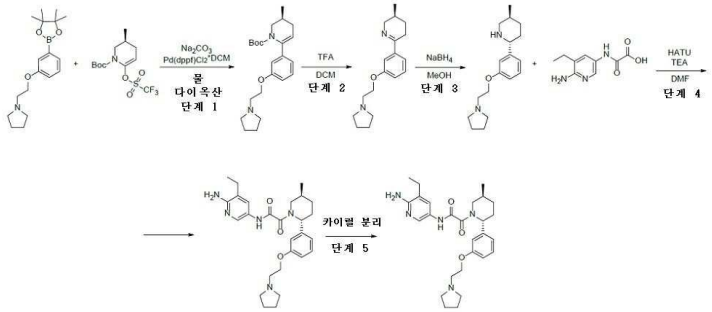
[7677] *N,N*-다이메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]프로판-1-아민(250 mg, 904.43 μmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, TEA(915.20 mg, 9.04 mmol, 1.26 mL)를 첨가하고 나서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(189.21 mg, 904.43 μmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(515.84 mg, 1.36 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(2-10분 0-55% 물/MeOH+NH_3 30mL/분; 로딩 펌프 4mL/분 MeOH+NH_3; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[3-(다이메틸아미노)프로폭시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(33.4 mg, 71.43 μmol, 7.90% 수율)를 얻었다.

[7678] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 3H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.11 - 2.14 (m, 6H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.34 - 2.43 (m, 4H), 2.72 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.02 (m, 3H), 5.11 - 5.55 (m, 1H), 5.59 - 5.67 (m, 2H), 6.78 - 6.95 (m, 3H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 10.41 - 10.62 (m, 1H).

[7679] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 0.779분.

[7680] **실시예 261. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)피페리**

딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1391)의 합성



[7681]

[7682] *단계 1: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[7683] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1g, 2.90 mmol), 1-[2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]에틸]피롤리딘(853.50 mg, 2.41 mmol, HCl) 및 탄산나트륨(767.30 mg, 7.24 mmol, 303.04 μL)을 다이옥산(12 mL) 및 물(4 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(98.53 mg, 120.66 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 물(40mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*45mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(40mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사(1.12g의 조질의 생성물)를 칼럼 크로마토그래피(구배 클로로폼 중 MeOH, 0% 내지 9%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.534g, 1.38 mmol, 57.25% 수율)를 얻었다.

[7684] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.210분.

[7685] *단계 2: (S)-3-메틸-6-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[7686] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.534 g, 1.38 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액(25 mL의 수중 3g)에 조심하여 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 (*3S*)-3-메틸-6-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(333 mg, 1.16 mmol, 84.16% 수율)을 얻었다.

[7687] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 286.2; 관측치 287.2; Rt = 0.386분.

[7688] *단계 3: (2R,5S)-5-메틸-2-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)피페리딘의 합성*

[7689] (*3S*)-3-메틸-6-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(333 mg, 1.16 mmol)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(87.97 mg, 2.33 mmol, 81.91 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(10mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(15mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*35mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]피페리딘(235 mg, 814.77 μmol, 70.08% 수율)을 얻었다.

[7690] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.548분.

[7691] *단계 4: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[7692] (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]피페리딘(235.00 mg, 814.77 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(170.45 mg, 814.77 μmol) 및 TEA(412.23 mg, 4.07 mmol, 567.81 μL)를 DMF(2 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(371.76 mg, 977.72 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, (2-10분 40-65% MeOH+NH_3, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH+NH_3) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-

메틸-2-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(87.7 mg, 182.86 μmol, 22.44% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-1-피페리딜] 아세트아마이드(49.4 mg, 103.00 μmol, 12.64% 수율)를 얻었다.

[7693] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 0.909분.

[7694] *단계 5: 카이럴 분리(화합물 1391)의 합성*

[7695] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(49.4 mg, 103.00 μmol)를 Chiralpak AS-H(250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 10 mL/분으로 카이럴 분리시켜, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(34.53 mg, 72.00 μmol, 69.90% 수율)(RT=8분)를 얻었다.

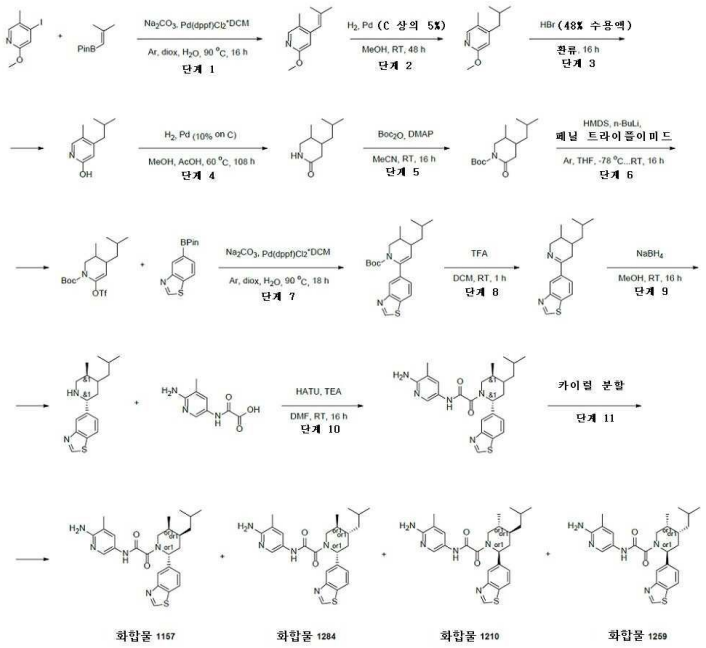
[7696] 분석 조건(칼럼: AS-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분)에서 화합물 1391에 대한 Rel 시간 6.92분

[7697] 화합물 1391: 체류 시간: 6.92분

[7698] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 1.13 (m, 3H), 1.25 - 1.39 (m, 1H), 1.62 - 1.71 (m, 5H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.96 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.35 - 2.45 (m, 3H), 2.68 - 2.84 (m, 3H), 3.20 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.50 (m, 2H), 3.96 - 4.36 (m, 3H), 5.09 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 6.78 - 6.94 (m, 3H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 10.43 - 10.64 (m, 1H).

[7699] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 2.115분.

[7700] **실시예 262. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1157), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1284), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1210) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,4R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1190)의 합성**



[7701]

[7702] *단계 1: 2-메톡시-5-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔일)피리딘의 합성*

[7703] 4-아이오도-2-메톡시-5-메틸-피리딘(3.54g, 14.23 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3,2-

다이옥사보롤란(3.24g, 17.79 mmol) 및 탄산나트륨(3.77g, 35.58 mmol, 1.49 mL)을 다이옥산(52.5 mL)과 물(17.5 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 다시 채웠다. $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2(581.04 mg, 711.51 μmol)를 이러한 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃(오일욕)에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 물(75 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(3*75 mL) 로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 용매 혼합물로서 헥산 - EtOAc)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔일)피리딘(2.29g, 12.92 mmol, 90.79% 수율)을 얻었다.

[7704] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.63 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

[7705] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 178.2; 관측치 178.2; Rt = 1.122분.

[7706] *단계 2: 4-아이소부틸-2-메톡시-5-메틸-피리딘의 합성*

[7707] 2-메톡시-5-메틸-4-(2-메틸프로프-1-엔일)피리딘(2.29g, 12.92 mmol)을 MeOH(30 mL)에 용해시키고, 탄소상 5% 팔라듐, Noblyst P1093(549.99 mg, 5.17 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 수소로 3회 도로 충전시키고, 얻어진 혼합물을 1 atm(풍선)에서 주말에 걸쳐서 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켜 4-아이소부틸-2-메톡시-5-메틸-피리딘(2.13g, 11.91 mmol, 92.18% 수율)을 얻었다.

[7708] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 180.2; 관측치 180.2; Rt = 1.327분.

[7709] *단계 3: 4-아이소부틸-5-메틸-피리딘-2-올의 합성*

[7710] 4-아이소부틸-2-메톡시-5-메틸-피리딘(1.88g, 10.49 mmol)을 48% HBr 용액(53 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, Na_2CO_3로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 클로로폼(2*50 mL)으로 추출하고 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 4-아이소부틸-5-메틸-피리딘-2-올(1.69g, 10.20 mmol, 97.29% 수율)을 얻었다.

[7711] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

[7712] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 166.2; 관측치 166.2; Rt = 1.104분.

[7713] *단계 4: 4-아이소부틸-5-메틸-피페리딘-2-온의 합성*

[7714] 4-아이소부틸-5-메틸-피리딘-2-올(1.91g, 11.57 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 여기에 AcOH(7 mL)를 첨가하였다. 이러한 혼합물에 Pd/C JM A402028-10(369.24 mg, 3.47 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm에서 60℃에서 하룻밤 수소화시켰다. 분취액의 NMR에 의한 10% 생성물. 이 반응 혼합물에 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(738.49 mg, 6.94 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm에서 60℃에서 하룻밤 수소화시켰다. 분취액의 NMR에 의한 80% 생성물. 이 반응 혼합물에 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(246.16 mg, 2.31 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm에서 60℃에서 주말에 걸쳐서 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 농축시키고 잔사를 $CHCl_3$에 용해시켰다. 얻어진 용액을 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 유기층을 진공중 농축시켜 4-아이소부틸-5-메틸-피페리딘-2-온(1.80g, 10.61 mmol, 91.74% 수율)을 얻었다.

[7715] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.79 - 0.99 (m, 9H), 0.99 - 1.10 (m, 2H), 1.27 - 1.86 (m, 4H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 2.76 - 2.85 (m, 1H), 3.09 - 3.19 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H).

[7716] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 170.2; 관측치 170.2; Rt = 1.179분.

[7717] *단계 5: tert-부틸 4-아이소부틸-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7718] 4-아이소부틸-5-메틸-피페리딘-2-온(1.80g, 10.61 mmol) 및 DMAP(129.63 mg, 1.06 mmol)를 MeCN(35 mL)에 용해

시키고, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(2.66g, 12.20 mmol, 2.80 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 클로로폼(75 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 $NaHSO_4$ 용액(2*40 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸 4-아이소부틸-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.77g, 10.28 mmol, 96.91% 수율)를 얻었다.

[7719] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 214.2; 관측치 214.2; Rt = 1.575분.

[7720] *단계 6: tert-부틸 4-아이소부틸-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7721] 헥사메틸다이실라잔(2.07g, 12.85 mmol, 2.68 mL)을THF(30 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 아르곤 분위기하에 -78℃까지 냉각시켰다. n-부틸리튬(803.64 mg, 12.55 mmol)을 -78℃에서 적가방식으로 첨가하고, 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. THF(10 mL) 중 tert-부틸 4-아이소부틸-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.77g, 10.28 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가방식으로 첨가하고, 첨가 완료 후, 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 1,1,1-트라이플루오로-N-페닐-N-(트라이플루오로메틸설포닐)메탄설폰아마이드(3.86g, 10.80 mmol)를 한번에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(15 mL) 및 MTBE(50 mL)로 희석시키고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 추가로 MTBE(35 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 10% 수성 수산화나트륨 용액(3*15 mL)으로 세척하고, 탄산칼륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/MTBE 혼합물(3:1, 40 mL, 5회 반복)로 희석시키고, 30분 동안 교반하였다. 얻어진 탁한 용액을 유성 잔사로부터 따라내고, 짧은 실리카겔 패드(20g의 건조 실리카겔)를 통해서 여과시키고, 증발시켜 조질의 tert-부틸 4-아이소부틸-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.92g, 9.76 mmol, 94.91% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 추가의 단계에 사용하였다.

[7722] LCMS(ESI): $[M-Tf-tBu]^+$ m/z: 계산치 214.2; 관측치 214.2; Rt = 1.291분.

[7723] *단계 7: tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7724] tert-부틸 4-아이소부틸-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.2g, 2.99 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(936.76 mg, 3.59 mmol) 및 탄산나트륨(633.66 mg, 5.98 mmol, 250.26 μL)을 다이옥산(9 mL)과물(3 mL)의 혼합물에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2(122.06 mg, 149.46 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 도로 충전시키고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 물(45mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*75 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사(1.3g의 조질의 생성물)을 잔사(240mg의 조질의 생성물)와 합하여 칼럼 크로마토그래피(구배 헥산 중 EtOAc 0% 내지 9%)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.922g, 2.39 mmol, 79.79% 수율)를 얻었다.

[7725] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 387.5; Rt = 1.756분.

[7726] *단계 8: 5-(4-아이소부틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[7727] tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.922g, 2.39 mmol)를 DCM(4 mL)에 용해시키고, TFA(4 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(40 mL의 물 중 7g)에 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*45 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 5-(4-아이소부틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(642 mg, 2.24 mmol, 93.97% 수율)을 얻었다.

[7728] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 - 1.01 (m, 9H), 1.50 - 2.01 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.48 - 2.96 (m, 2H), 3.86 - 4.02 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

[7729] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 287.2; Rt = 0.904분.

[7730] *단계 9: rac-5-[(2R,5S)-4-아이소부틸-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[7731] 5-(4-아이소부틸-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(642 mg, 2.24 mmol)을 용해시키고, 수소화붕소나트륨(169.59 mg, 4.48 mmol, 157.91 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(10 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*45 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 5-[(2R,5S)-4-아이소부틸-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(644 mg, 2.23 mmol, 99.61% 수율)을 얻었다.

[7732] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 289.0; 관측치 289.0; Rt = 0.963분.

[7733] *단계 10: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성:*

[7734] 5-[(2R,5S)-4-아이소부틸-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(235 mg, 814.70 μmol), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(159.01 mg, 814.70 μmol) 및 트라이에틸아민(412.20 mg, 4.07 mmol, 567.76 μL)을 DMF(2 mL)에서 함께 혼합하고, HATU(371.73 mg, 977.64 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, 정제하여(2 - 10분; 55 - 70% 메탄올 + NH_3; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm, 5 um), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(158.4 mg, 340.20 μmol, 41.76% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42.6 mg, 91.49 μmol, 11.23% 수율)를 얻었다.

[7735] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 1.107분.

[7736] *단계 11: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1157), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1284), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1210) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,4R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1190)의 합성*

[7737] rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(158.4 mg, 340.20 μmol)를 카이럴 분리시켜 (칼럼: Chiralcel OD - H (250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10; 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm, 체류시간(화합물 1157) = 29,35분; 체류시간(화합물 1284) = 35,45분;체류시간(화합물 1210) = 41,11분; 체류시간(화합물 1190) = 44,65분), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(44.91 mg, 96.45 μmol, 28.35% 수율), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(24.39 mg, 52.38 μmol, 15.40% 수율), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(23.15 mg, 49.72 μmol, 14.61% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,4R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소부틸-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(47.5 mg, 102.02 μmol, 29.99% 수율)를 얻었다.

[7738] **화합물 1157**: 수득량: 44.91 mg(28.35%)

[7739] RT(Chiralpak OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 26.450분.

[7740] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.80 - 0.86 (m, 6H), 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.07 - 1.20 (m, 3H), 1.48 - 1.55 (m, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 3H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 3.41 - 3.68 (m, 1H), 3.74 - 4.12 (m, 1H), 5.14 - 5.38 (m, 1H), 5.47 - 5.68 (m, 2H), 7.35 - 7.63 (m, 2H), 7.89 - 8.03 (m, 2H), 8.03 - 8.15 (m, 1H), 9.27 - 9.40 (m, 1H), 9.85 - 10.53 (m, 1H).

[7741] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 1.104분.

[7742] **화합물 1284:** 수득량: 24.39 mg(15.40%)

[7743] RT(Chiralpak OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 31.136분.

[7744] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.42 - 0.64 (m, 3H), 0.71 - 0.81 (m, 6H), 0.83 - 0.98 (m, 2H), 1.42 - 1.57 (m, 1H), 1.74 - 1.83 (m, 1H), 1.87 - 2.10 (m, 5H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 2.71 - 3.05 (m, 1H), 3.80 - 4.34 (m, 1H), 5.23 - 5.70 (m, 3H), 7.21 - 7.56 (m, 2H), 7.77 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 9.34 - 9.41 (m, 1H), 10.30 - 10.59 (m, 1H).

[7745] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 1.118분.

[7746] **화합물 1210:** 수득량: 23.15 mg(14.61%)

[7747] RT(Chiralpak OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 35.461분.

[7748] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.41 - 0.63 (m, 3H), 0.70 - 0.81 (m, 6H), 0.82 - 0.98 (m, 2H), 1.43 - 1.56 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 1H), 1.91 - 2.09 (m, 5H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 2.72 - 3.06 (m, 1H), 3.78 - 4.36 (m, 1H), 5.28 - 5.68 (m, 3H), 7.22 - 7.56 (m, 2H), 7.75 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 8.16 (m, 1H), 9.35 - 9.40 (m, 1H), 10.27 - 10.57 (m, 1H).

[7749] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 1.121분.

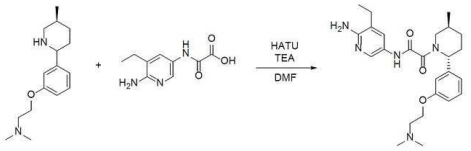
[7750] **화합물 1190:** 수득량: 47.5 mg(29.99%)

[7751] RT(Chiralpak OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 0.6 mL/분) = 38.015분.

[7752] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.80 - 0.87 (m, 6H), 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.08 - 1.25 (m, 3H), 1.48 - 1.55 (m, 1H), 1.57 - 1.69 (m, 2H), 1.87 - 2.05 (m, 3H), 2.11 - 2.21 (m, 1H), 3.39 - 3.67 (m, 1H), 3.75 - 4.09 (m, 1H), 5.11 - 5.37 (m, 1H), 5.46 - 5.67 (m, 2H), 7.31 - 7.52 (m, 2H), 7.87 - 8.18 (m, 3H), 9.33 - 9.41 (m, 1H), 9.93 - 10.51 (m, 1H).

[7753] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 1.119분.

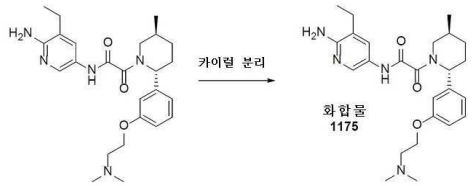
[7754] **실시예 263. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1175)의 합성**

[7755] 

[7756] *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(293 mg, 1.12 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(233.61 mg, 1.12 mmol) 및 TEA(564.97 mg, 5.58 mmol, 778.20 μL)를 DMF(3 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(509.51 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고 정제하여(2-10분 10-50% MeCN+FA, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN+FA) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.7 mg, 37.43 μmol, 3.35% 수율, HCOOH)를 얻었다.

[7757] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.17 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.58 - 1.76 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.15 (m, 1H), 2.19 - 2.21 (m, 6H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.59 - 2.76 (m, 3H), 3.22 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 4.01 - 4.07 (m, 2H), 5.09 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.66 (m, 2H), 6.77 - 6.94 (m, 3H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.97 - 8.07 (m, 1H), 10.49 - 10.56 (m, 1H).

[7758] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.946분.

[7759] 

[7760] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(117.1 mg, 258.17 μmol)를 Chiralpak AD-H-V(250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(99.36 mg, 219.06 μmol, 84.85% 수율)(RT=41.69분)를 얻었다.

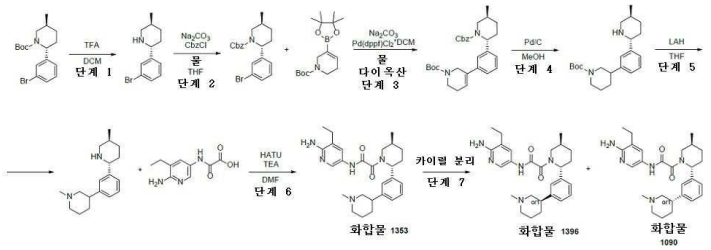
[7761] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분)에서 화합물 1175에 대한 Rel 시간 35.98분

[7762] **화합물 1175**: 체류 시간: 35.98분

[7763] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.23 (m, 6H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.58 - 2.61 (m, 2H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 4.06 (m, 2H), 5.06 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.66 (m, 2H), 6.77 - 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.93 (m, 2H), 7.20 - 7.34 (m, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 1H), 10.46 - 10.57 (m, 1H).

[7764] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 0.895분.

[7765] **실시예 264. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(1-메틸피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1353, 화합물 1285 및 화합물 1090)의 합성**

[7766] 

[7767] *단계 1: (2R,5S)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[7768] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.3g, 12.14 mmol)를 DCM(16 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(16 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사에 수성 K_2CO_3 용액(70mL의 수중 25g)을 조심하여 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*40mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(2.70g, 10.60 mmol, 87.36% 수율)를 얻었다.

[7769] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 0.619분.

[7770] *단계 2: (2R,5S)-벤질 2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7771] (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(2.7g, 10.62 mmol)을 THF(25 mL)에 용해시키고, 탄산나트륨(2.25g, 21.25 mmol, 889.35 μL)을 첨가하고 나서, 물(30 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 빙욕에서 0℃까지 냉각시키고, THF(5 mL) 중 벤질 카보노클로리데이트(1.90g, 11.15 mmol, 1.59 mL)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 물(50mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*50mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 벤질 (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카

복실레이트(4.27g, 조질물)를 얻었다.

[7772] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.636분.

[7773] *단계 3: tert-부틸 3-(3-((2R,5S)-1-((벤질옥시)카보닐)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[7774] 벤질 (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.58 mmol), *tert*-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(915.76 mg, 2.96 mmol) 및 탄산나트륨(545.92 mg, 5.15 mmol, 215.61 μL)을 다이옥산(7.5 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(105.16 mg, 128.77 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 물(20mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*30mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, *tert*-부틸 5-[3-[(*2R,5S*)-1-벤질옥시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(800 mg, 1.63 mmol, 63.31% 수율)를 얻었다.

[7775] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 390.2; 관측치 391.2; Rt = 1.885분.

[7776] *단계 4: tert-부틸 3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7777] *tert*-부틸 5-[3-[(*2R,5S*)-1-벤질옥시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(800.00 mg, 1.63 mmol)를 MeOH(30 mL)에 용해시키고, 여기에 탄소상 10% 팔라듐(433.81 mg, 407.64 μmol, 10% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50 atm에서 하룻밤 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켜 *tert*-부틸 3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(661 mg, 조질물)를 얻었다.

[7778] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.201분.

[7779] *단계 5: 1-메틸-3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피페리딘의 합성*

[7780] LAH(349.88 mg, 9.22 mmol)를 THF(8 mL)에 용해시키고, 이러한 혼합물에 THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(661.00 mg, 1.84 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 3시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(350mkl)을 첨가하고 나서, 수성 KOH 용액(350mkl) 및 물(700mkl)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 30분 교반하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 THF(15mL)로 세척하고, 여과액을 농축시켜 1-메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페리딘(450 mg, 1.65 mmol, 89.59% 수율)을 얻었다.

[7781] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 0.684분.

[7782] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(1-메틸피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1353)의 합성*

[7783] 1-메틸-3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페리딘(250 mg, 917.68 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(191.98 mg, 917.68 μmol) 및 TEA(464.30 mg, 4.59 mmol, 639.53 μL)를 MF(2.5 mL) 및 HATU(418.71 mg, 1.10 mmol)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, 정제하여(2-10분 60-80% MeOH+NH_3 30분(로딩 펌프 4 mL MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(165.3 mg, 356.55 μmol, 38.85% 수율)를 얻었다.

[7784] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 2H), 1.55 - 1.69 (m, 3H), 1.72 - 1.79 (m, 1H), 1.82 - 1.90 (m, 3H), 1.95 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.16 (m, 3H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.69 - 3.24 (m, 5H), 3.42 - 4.04 (m, 1H), 5.10 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.68 (m, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 3H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 10.49 - 10.56 (m, 1H).

[7785] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 2.113분.

[7786] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1396 및 화합물 1090)*

[7787] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(50.7 mg, 109.36 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IA(250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: IPA-MeOH, 50-50. 유량: 10 mL/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[(*3S*)-1-메틸-3-피페리딜]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(19.97 mg, 43.07 μmol, 39.39% 수율)(RT=15.04분) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[(*3R*)-1-메틸-3-피페리딜]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(25.54 mg, 55.09 μmol, 50.37% 수율)(RT=23.16분)를 얻었다

[7788] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 MeOH, 50-50, 0.6 mL/분)에서 Rel 시간: 화합물 1396의 경우 21.21분 및 화합물 1090의 경우 12.00분.

[7789] **화합물 1396**: 체류 시간: 21.21분

[7790] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 2H), 1.51 - 1.70 (m, 3H), 1.72 - 1.79 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 3H), 1.96 - 2.36 (m, 6H), 2.38 - 2.42 (m, 1H), 2.72 - 3.22 (m, 4H), 3.41 - 4.04 (m, 1H), 5.11 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.67 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 3H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 10.49 - 10.55 (m, 1H).

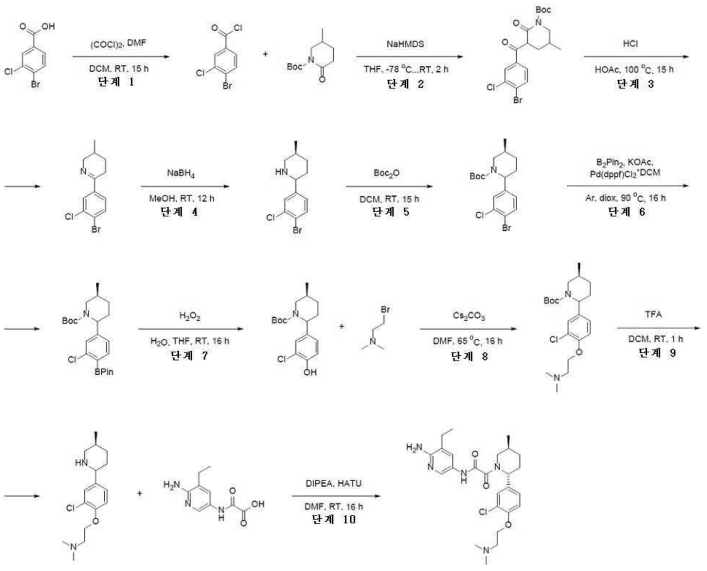
[7791] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 2.107분.

[7792] **화합물 1090: 체류 시간: 12.00분**

[7793] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 2H), 1.54 - 1.70 (m, 3H), 1.72 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 3H), 1.97 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.16 (m, 3H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.38 - 2.42 (m, 1H), 2.72 - 3.22 (m, 4H), 3.42 - 4.06 (m, 1H), 5.11 - 5.58 (m, 1H), 5.59 - 5.67 (m, 2H), 7.09 - 7.21 (m, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 1H), 10.48 - 10.55 (m, 1H).

[7794] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.2; Rt = 2.104분.

[7795] **실시예 265. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1305)의 합성**

[7796] 

[7797] *단계 1: 4-브로모-3-클로로-벤조일 클로라이드의 합성*

[7798] 4-브로모-3-클로로-벤조산(22g, 93.43 mmol)을 DCM(250 mL)에 현탁시켰다. 다이메틸폼아마이드(204.88 mg,

2.80 mmol, 217.04 uL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 기체 방출이 중단된 경우, 얻어진 맑은 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산(30 mL)에 재용해시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜, 4-브로모-3-클로로-벤조일 클로라이드(21.8g, 85.86 mmol, 91.89% 수율)를 제공하였다.

[7799] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.71 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.98 (s, 1H).

[7800] *단계 2: tert-부틸 3-(4-브로모-3-클로로-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7801] 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아마이드(15.17g, 82.71 mmol)를 THF(50 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(8.40g, 39.38 mmol)의 사전-냉각된 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 이것을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, THF 중 4-브로모-3-클로로-벤조일 클로라이드(10g, 39.38 mmol) 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 냉각욕을 제거하였다. 얻어진 혼합물을 최대 20℃까지 서서히 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 15% 수성 NH_4Cl(150 mL)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2*200 mL)로 추출하였다. 유기층을 20% 수성 NaCl (2x100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, tert-부틸 3-(4-브로모-3-클로로-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(16g, 37.15 mmol, 94.32% 수율)를 제공하였다.

[7802] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 430.0; Rt = 1.598분.

[7803] *단계 3: 6-(4-브로모-3-클로로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[7804] tert-부틸 3-(4-브로모-3-클로로-벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(16g, 37.15 mmol)를 AcOH(100 mL)에 용해시키고, 염산, 36% w/w 수용액(19.23g, 527.49 mmol, 24.04 mL)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(100 mL)과 DCM(200 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH≈10으로 염기성화시키고, DCM(2x200 mL)으로 추출하였다. DCM층들을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, 6-(4-브로모-3-클로로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.6g, 5.58 mmol, 15.03% 수율)을 제공하였다.

[7805] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 286.0; 관측치 286.0; Rt = 0.775분.

[7806] *단계 4: (5S)-2-(4-브로모-3-클로로-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[7807] MeOH(34.19 mL) 중 (3S)-6-(4-브로모-3-클로로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.3g, 11.51 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(871.25 mg, 23.03 mmol, 811.22 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이어서 물 20 mL 및 50 mL EtOAc로 반응중지시켰다. 합한 유기상을 염수 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (5S)-2-(4-브로모-3-클로로-페닐)-5-메틸-피페리딘(3.2g, 11.09 mmol, 96.29% 수율)을 얻었다.

[7808] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 288.0; 관측치 288.0; Rt = 0.851분.

[7809] *단계 5: tert-부틸(5S)-2-(4-브로모-3-클로로-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7810] DCM(47.46 mL) 중 (5S)-2-(4-브로모-3-클로로-페닐)-5-메틸-피페리딘(3.2g, 11.09 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트 2.0M(2.42g, 11.09 mmol, 2.54 mL)을 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 tert-부틸(5S)-2-(4-브로모-3-클로로-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4g, 10.29 mmol, 92.81% 수율)를 얻었다.

[7811] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 332.0; 관측치 332.0; Rt = 1.793분.

[7812] *단계 6: tert-부틸(5S)-2-[3-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7813] tert-부틸(5S)-2-(4-브로모-3-클로로-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4g, 10.29 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(2.02g, 20.58 mmol, 1.29 mL) 및 비스(파나콜라토) 다이보론(2.61g, 10.29 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 탈기시키고, $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(420.16 mg, 514.50 μmol) 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar로 더

옥 탈기시키고, 90에서 16시간 동안 가열하였다. 그 후에, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시키고, 용매를 진공중 제거하여 tert-부틸(5S)-2-[3-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4g, 9.18 mmol, 89.20% 수율)를 얻었다.

[7814] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 380.2; Rt = 1.886분.

[7815] *단계 7: tert-부틸(5S)-2-(3-클로로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7816] 물(18.94 mL)과 THF(18.94 mL)의 혼합물 중 tert-부틸(5S)-2-[3-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4g, 9.18 mmol)의 용액에 과산화수소 35%(2.34g, 68.84 mmol, 2.13 mL)를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL) 및 MTBE(40 mL)로 희석시키고, 티오황산나트륨으로 처리하고, 이어서 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 조질물을 CC($CHCl_3$/MTBE가 용리 혼합물로서 사용됨)에 적용하여, tert-부틸(5S)-2-(3-클로로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 6.14 mmol, 66.87% 수율)를 제공하였다.

[7817] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 270.0; 관측치 270.0; Rt = 1.461분.

[7818] *단계 8: tert-부틸(5S)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7819] tert-부틸(5S)-2-(3-클로로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 6.14 mmol)를 DMF(50 mL)에 용해시키고, 탄산세슘(18.00g, 55.24 mmol)을 첨가하였다. 이어서 2-브로모-N,N-다이메틸-에탄아민(6.43g, 27.62 mmol, HBr)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 후 이것을 증발시키고, 물과 EtOAc 간에 추출하고, 이어서 이것을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 이것을 증발시켜 tert-부틸(5S)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.3g, 3.27 mmol, 53.35% 수율)를 제공하였다.

[7820] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 397.2; Rt = 0.998분.

[7821] *단계 9: 2-[2-클로로-4-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]-N,N-다이메틸-에탄아민의 합성*

[7822] tert-부틸(5S)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.65g, 1.64 mmol)를 DCM(5.74 mL)에 용해시키고, TFA(1.87g, 16.37 mmol, 1.26 mL)를 첨가하였다. 이어서 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이것을 증발시켜 2-[2-클로로-4-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]-N,N-다이메틸-에탄아민(0.7g, 1.34 mmol, 81.76% 수율, 2TFA)을 제공하였다.

[7823] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 297.2; Rt = 0.354분.

[7824] *단계 10: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1305)의 합성*

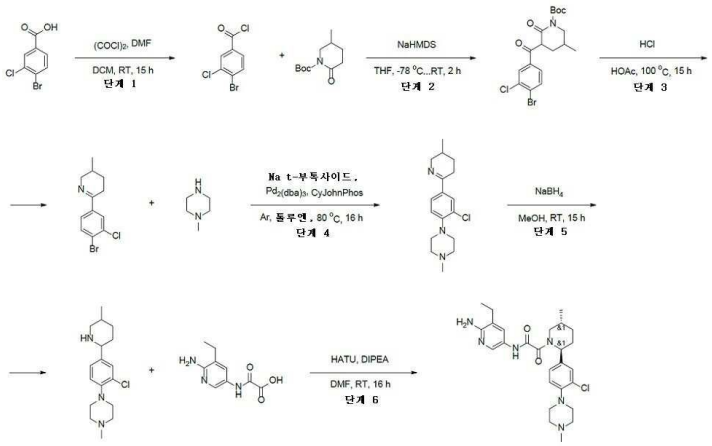
[7825] DIPEA(1.73g, 13.39 mmol, 2.33 mL)를 DMF(7.67 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(280.07 mg, 1.34 mmol) 및 2-[2-클로로-4-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]-N,N-다이메틸-에탄아민(0.7g, 1.34 mmol, 2TFA)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(559.95 mg, 1.47 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, EtOAc에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN+FA)에 적용하여,
N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(51.8 mg, 97.00 μmol, 7.25% 수율, HCOOH)를 제공하였다.

[7826] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.96 - 1.06 (m, 3H), 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.62 - 1.70 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.37 - 2.42 (m, 2H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 2.69 - 3.23 (m, 1H), 3.43 - 4.02 (m, 1H), 4.09 - 4.16 (m, 2H), 5.05 - 5.55 (m, 1H), 5.57 - 5.70 (m, 2H), 7.09 - 7.26 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.97 -

8.08 (m, 1H), 10.30 - 10.68 (m, 1H).

[7827] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 488.2; Rt = 2.126분.

[7828] **실시예 266. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1265)의 합성**



[7829]

[7830] *단계 4: 1-[2-클로로-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]-4-메틸-피페라진의 합성*

[7831] 톨루엔(10 mL) 중 1-메틸피페라진(524.23 mg, 5.23 mmol, 580.55 uL), 6-(4-브로모-3-클로로-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 5.23 mmol) 및 [1,1'-바이페닐]-2-일다이사이클로헥실포스핀(366.87 mg, 1.05 mmol)의 현탁액에, 나트륨 tert-부톡사이드(754.49 mg, 7.85 mmol) 및 Tris(Di벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(143.78 mg, 157.02 umol)을 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 석출물을 여과시키고, 용매를 증발시켜, 1-[2-클로로-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]-4-메틸-피페라진(1g, 3.27 mmol, 62.47% 수율)을 얻었다.

[7832] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 306.2; 관측치 306.2; Rt = 0.650분.

[7833] *단계 5: 1-[2-클로로-4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]-4-메틸-피페라진의 합성*

[7834] 수소화붕소나트륨(247.40 mg, 6.54 mmol, 230.35 μL)을 MeOH(49.77 mL) 중 1-[2-클로로-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]-4-메틸-피페라진(1g, 3.27 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN+NH_3)에 적용하여, 1-[2-클로로-4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]-4-메틸-피페라진(0.13g, 422.27 μmol, 12.91% 수율)을 제공하였다.

[7835] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 308.2; 관측치 308.2; Rt = 1.500분.

[7836] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1265)의 합성*

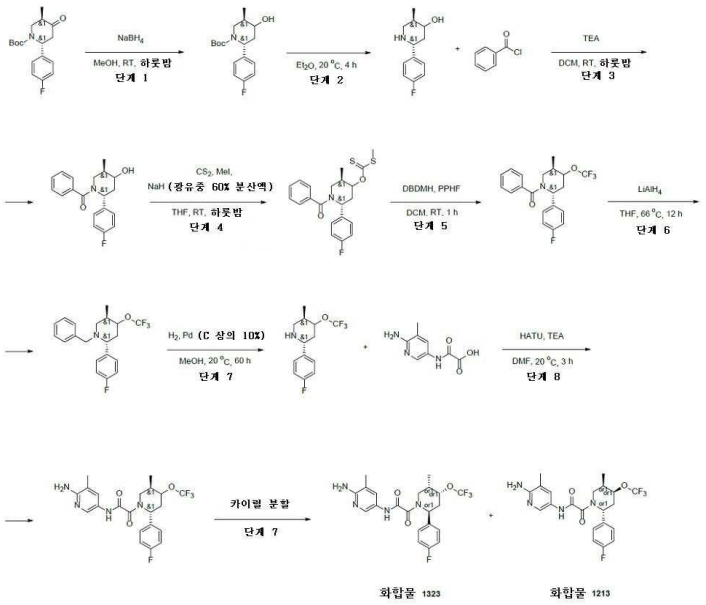
[7837] DIPEA(136.44 mg, 1.06 mmol, 183.88 μL)를 DMF(4.82 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(88.34 mg, 422.27 μmol) 및 1-[2-클로로-4-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]-4-메틸-피페라진(0.13g, 422.27 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(176.62 mg, 464.50 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, EtOAc에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 물-MeCN+FA)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[3-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(17 mg, 28.76 μmol, 6.81% 수율, 2HCOOH)를 제공하였다.

[7838] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.12 - 1.18 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.70

(m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.62 - 2.85 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.96 - 3.02 (m, 2H), 3.17 - 3.26 (m, 4H), 3.50 - 3.55 (m, 4H), 3.70 - 4.05 (m, 1H), 5.09 - 5.58 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 8.24 - 8.35 (m, 1H), 9.68 - 9.84 (m, 1H), 11.01 - 11.16 (m, 1H).

[7839] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 500.2; 관측치 500.2; Rt = 1.580분.

[7840] **실시예 267. rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1323) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1213)의 합성**



[7841]

[7842] *단계 3: [(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-메틸-1-피페리딜]-페닐-메탄온의 합성*

[7843] (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘-4-올(1.7g, 6.92 mmol, HCl) 및 TEA(3.50g, 34.59 mmol, 4.82 mL)를 DCM(20 mL)에서 함께 혼합하고, 얻어진 용액을 얼음/메탄올욕에서 0℃까지 냉각시켰다. 앞서의 용액에 벤조일 클로라이드(1.07g, 7.61 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 얻어진 용액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 [(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-메틸-1-피페리딜]-페닐-메탄온(2.15g, 6.86 mmol, 99.17% 수율)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7844] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 314.2; Rt = 1.276분.

[7845] *단계 4: O-[(2R,5R)-1-벤조일-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-피페리딜] 메틸설파닐메탄티오ate의 합성*

[7846] (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-메틸-1-피페리딜]-페닐-메탄온(2.15g, 6.86 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물에 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(473.20 mg, 20.58 mmol)을 얼음/물 냉각하에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반된 채로 두고, 이어서 이황화탄소(1.57g, 20.58 mmol)를 얼음/물 냉각하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가열하고, 30분 동안 교반하고, 이어서, 이 반응 혼합물을 얼음/물로 재차 냉각시키고, 요오드화메틸(2.92g, 20.58 mmol, 1.28 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EA로 희석시키고, 염수로 2회 세척하였다. O-[(2R,5R)-1-벤조일-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-피페리딜] 메틸설파닐메탄티오에이트(2.5g, 6.20 mmol, 90.30% 수율)를 갈색 검으로서 얻었다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7847] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 404.2; 관측치 404.2; Rt = 1.483분.

[7848] *단계 5: [(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]-페닐-메탄온의 합성*

[7849] 1,3-Di브로모-5,5-다이메틸히단토인(7.09g, 24.78 mmol)을 DCM(60 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 -70℃까지 냉각시키고, 이 온도에서 수소 플루오라이드-피리딘(70% HF)(8.60g, 86.73 mmol, 7.54 mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반된 채로 두었다. 이어서, DCM(5 mL) 중 O-[(2R,5R)-1-벤조일-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-피페리딜] 메틸설파닐메탄티오에이트(2.5g, 6.20 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 하룻밤 실온까지 가열하였다. 이 반응 혼합물을 Na_2CO_3의 포화 수성 용액에 붓고, DCM 층을 분리시키고, 수성층을 추가의 DCM으로 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 FCC(0% 내지 100% 헥산 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. [(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]-페닐-메탄온(0.3g, 786.65 μmol, 12.70% 수율)을 황색 검으로서 얻었다.

[7850] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.0; 관측치 382.0; Rt = 1.538분.

[7851] *단계 6: (2R,5R)-1-벤질-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘의 합성*

[7852] 수소화알루미늄리튬(40.91 mg, 1.21 mmol)을 THF(10 mL)에 현탁시키고, 환류하에 가열하고, 이어서 THF(2 mL) 중 [(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]-페닐-메탄온(0.115g, 301.55 μmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 66℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음/메탄올로 냉각시키고, 물(1 mL/g의 $LiAlH_4$)을 적가방식으로 첨가하였다, 이어서 40% KOH 수용액(1 mL/g의 $LiAlH_4$)를 적가방식으로 첨가하였다, 이어서 물(2 mL/g의 $LiAlH_4$)을 적가방식으로 첨가하였다. 형성된 고체를 여과 제거하고, EA로 3회 세척하고, 여과액을 진공중 농축시켰다. (2R,5R)-1-벤질-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘(0.1g, 272.20 μmol, 90.27% 수율)을 황색 검으로서 얻었다.

[7853] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 368.2; Rt = 1.196분.

[7854] *단계 7: (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘의 합성*

[7855] (2R,5R)-1-벤질-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘(0.1g, 272.20 μmol)을 MeOH에 용해시키고, 여기에 Pd/C(10%)(0.01g, 272.20 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 탈기시키고, 수소로 충전시키고, 20℃에서 60시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 추가의 MeOH로 세척하고, 여과액을 진공중 농축시켰다. (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘(0.07g, 252.47 μmol, 92.75% 수율)을 황색 검으로서 얻었다.

[7856] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 278.0; 관측치 278.0; Rt = 0.967분.

[7857] *단계 8: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7858] (2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘(0.07g, 252.47 μmol), TEA(76.64 mg, 757.42 μmol, 105.57 μL) 및 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(49.28 mg, 252.47 μmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, HATU(105.60 mg, 277.72 μmol)를 한번에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(2 - 10분; 65 - 75% MeCN 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.028g, 61.62 μmol, 24.41% 수율)를 연황색 고체로서 단리시켰다.

[7859] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 455.2; 관측치 455.2; Rt = 1.225분.

[7860] *단계 9: Example 1. rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1323) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1213)의 합성*

[7861] 카이럴 분할은 하기를 사용해서 수행하여:

[7862] 칼럼: ChiralART YMC (250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 90 - 5 - 5, 유량 12 mL:/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215 nm, 하기를 제공하였다: 체류 시간= 12.706분(분석), 43.854분(분취)인 **화합물 1323**- rel-

N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(0.008g, 17.60 μmol, 28.57% 수율) 및 체류 시간 = 17.66분(분석), 66.502분(분취)인 화합물 **1213**- rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,4S,5R)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(0.009g, 19.81 μmol, 32.14% 수율).

[7863] **화합물 1323:** RT(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 0.6 mL/분) = 12.607분.

[7864] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 2.00 - 2.07 (m, 3H), 2.14 - 2.30 (m, 2H), 2.60 - 2.66 (m, 1H), 2.80 - 3.26 (m, 1H), 3.63 - 4.27 (m, 1H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 5.34 - 6.14 (m, 3H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 1H), 10.59 - 10.69 (m, 1H).

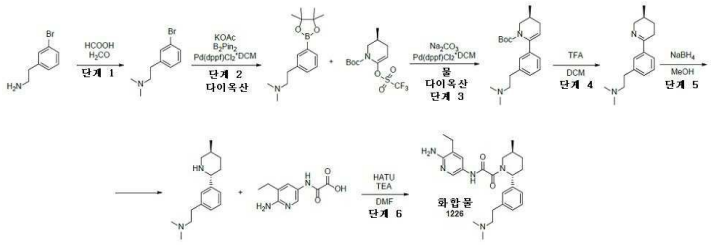
[7865] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 455.2; 관측치 455.2; Rt = 2.941분.

[7866] **화합물 1213:** RT(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 0.6 mL/분) = 17.532분.

[7867] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.99 - 2.07 (m, 3H), 2.13 - 2.30 (m, 2H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.78 - 3.25 (m, 1H), 3.61 - 4.30 (m, 1H), 4.47 - 4.54 (m, 1H), 5.34 - 6.00 (m, 3H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 1H), 10.58 - 10.67 (m, 1H).

[7868] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 455.2; 관측치 455.2; Rt = 2.938분.

[7869] **실시예 268. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1226)의 합성**

[7870] 

[7871] *단계 1: 2-(3-브로모페닐)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[7872] 폼산(6.61g, 143.50 mmol, 5.41 mL)을 2-(3-브로모페닐)에탄아민(9.57g, 47.83 mmol)에 조심하여 첨가하였다. 그 후 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(4.31g, 143.50 mmol, 3.98 mL)을 첨가하고 (주의: 기체 방출!), 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 20 mL의 6N HCl을 첨가하였다. 이것을 30 mL MTBE로 세척하였다. 이어서 수성층을 K_2CO_3로 염기성화시키고, DCM(3x15 mL)으로 추출하였다. DCM층들을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-브로모페닐)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(2g, 8.77 mmol, 18.33% 수율)을 제공하였다.

[7873] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 0.840분.

[7874] *단계 2: N,N-다이메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

[7875] 다이옥산(24.45 mL) 중 2-(3-브로모페닐)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(1g, 4.38 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.11g, 4.38 mmol) 및 아세트산칼륨(860.39 mg, 8.77 mmol, 548.02 μL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(178.99 mg, 219.17 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 혼합물을 감압하에 증발시키고; 조질의 생성물을 MeOH를 용리액으로서 이용하는 SiO_2를 통과시켜 정제하였다. 합한 층을 진공중 농축시키고, 30mL $CHCl_3$를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 석출물을 여과 제거하였다. 모액을 감압하에 증발시켜 *N,N*-다이메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]에탄아민(1.2g, 4.36 mmol, 99.48% 수율)을 제공하였다.

[7876] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 275.2; 관측치 276.2; Rt = 0.870분.

[7877] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(3-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[7878] 탄산나트륨(924.35 mg, 8.72 mmol, 365.07 μL)을 물(7.95 mL) 및 다이옥산(23.86 mL) 중 *N,N*-다이메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]에탄아민(1.2g, 4.36 mmol) 및 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.81g, 5.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(178.05 mg, 218.03 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 완결 시, 용매를 증발시키고, 잔사에 40mL $CHCl_3$를 첨가하고, 석출물을 여과 제거하였다. 모액을 건조상태로 농축시켜 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2g, 조질물)를 제공하였다.

[7879] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.214분.

[7880] *단계 4: (S)-N,N-다이메틸-2-(3-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

[7881] DCM(40 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2g, 5.81 mmol)의 혼합물에, TFA(9.93g, 87.09 mmol, 6.71 mL)를 한번에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반되게 두었다. 반응 완결 시, 용매를 농축시키고, 잔사에 40mL의 물을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 K_2CO_3로 알칼리성 pH로 염기성화시키고, DCM(3*20mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*3S*)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]에탄아민(0.7g, 조질물)을 얻었다.

[7882] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 244.2; 관측치 245.2; Rt = 0.224분.

[7883] *단계 5: N,N-다이메틸-2-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)에탄아민의 합성*

[7884] MeOH(30 mL) 중 *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*3S*)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]에탄아민(0.7g, 2.86 mmol)의 혼합물에, 수소화붕소나트륨(130.04 mg, 3.44 mmol, 121.08 μL)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 25℃에서 교반되게 하였다. 완결 시, 용매를 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상:50-50-75% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30mL/분(로딩 펌프 4mL/분 MeOH))에 적용하여, *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄아민(0.0587g, 238.24 μmol, 8.32% 수율)을 제공하였다.

[7885] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 246.2; 관측치 247.2; Rt = 0.603분.

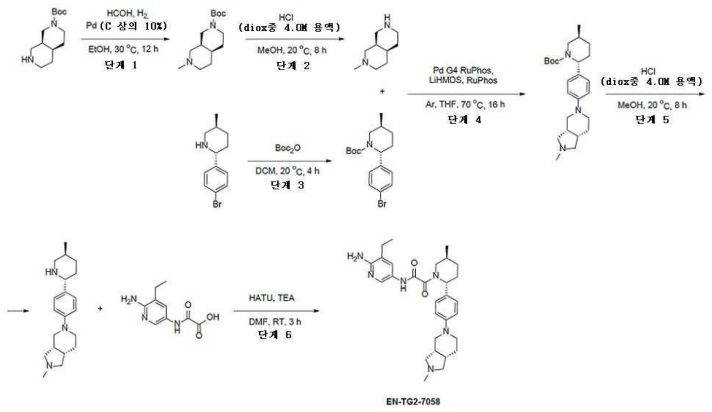
[7886] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1226)의 합성*

[7887] DMF(3 mL) 중 *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄아민(0.0587g, 238.24 μmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(49.84 mg, 238.24 μmol) 및 TEA(120.54 mg, 1.19 mmol, 166.03 μL)의 혼합물에, HATU(108.70 mg, 285.89 μmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, DMF를 증발시키고, 잔사를 HPLC(칼럼: XBridge BEH C18 5um 130A; 이동상: 30-80% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30mL/분(로딩 펌프 4mL/분 MeOH))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(67.2 mg, 153.57 μmol, 64.46% 수율)를 제공하였다.

[7888] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.22 - 1.41 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 2.16 (m, 6H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 4H), 2.68 - 2.73 (m, 2H), 3.18 - 3.26 (m, 1H), 3.48 - 4.04 (m, 1H), 5.13 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.72 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 3H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 1H), 10.45 - 10.62 (m, 1H).

[7889] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.759분.

[7890] **실시예 269. 2-[(2R,5S)-2-[4-[(3aR,7aS)-2-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1349)의 합성**

[7891] 

[7892] *단계 1: tert-부틸(3aS,7aR)-2-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카복실레이트의 합성*

[7893] EtOH(30 mL) 중 tert-부틸(3aS,7aR)-1,2,3,3a,4,6,7,7a-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피리딘-5-카복실레이트(2g, 8.84 mmol) 및 10-15% 메탄올로 안정화된 36.5-38.0% ACS 중 37% 폼알데하이드 수용액(610.38 mg, 20.33 mmol, 563.60 μL)의 용액에, 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(188.09 mg, 1.77 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 용매를 진공 중 제거하여 tert-부틸(3aS,7aR)-2-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카복실레이트(1.9g, 7.91 mmol, 89.46% 수율)를 제공하였다. 수득량: 1.9 g(89.46%)

[7894] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 5H), 2.72 - 2.78 (m, 2H), 3.15 - 3.16 (m, 2H), 3.64 - 3.68 (m, 3H), 4.78 - 4.91 (m, 1H).

[7895] *단계 2: (3aR,7aR)-2-메틸-1,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피리딘의 합성*

[7896] MeOH(30 mL) 중 tert-부틸(3aS,7aR)-2-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-카복실레이트(1,9g, 7.91 mmol) 및 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소, 99% (4.00g, 109.71 mmol, 5 mL)의 용액을 20℃에서 8시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 증발시키고, 잔사를 MTBE와 배산시키고, 여과시키고, 건조시켜, 3aR,7aR)-2-메틸-1,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피리딘(1.5g, 7.04 mmol, 89.02% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[7897] 수득량: 1.5 g(89.02%)

[7898] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 141.2; 관측치 141.2; Rt = 0.133분.

[7899] *단계 3: tert-부틸(5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7900] 일반적 절차 2에 의해 제조됨.

[7901] 수득량: 14 g(87.34%)

[7902] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 254.0; 관측치 254.0; Rt = 1.539분.

[7903] *단계 4: tert-부틸(2R,5S)-2-[4-[(3aS,7aR)-2-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7904] 일반적 절차 2 (방법 B)에 의해 제조됨 수득량: 0.7 g(조질물)

[7905] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 414.4; Rt = 2.565분.

[7906] *단계 5: (3aS,7aR)-2-메틸-5-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로*

[3,4-c]피리딘의 합성

[7907] 일반적 절차 2(방법 A)에 의해 제조됨 수득량: 0.55 g(76.85%, 3HCl).

[7908] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 315.2; Rt = 0.542분.

[7909] *단계 6: 2-[(2R,5S)-2-[4-[(3aR,7aS)-2-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1349)의 합성*

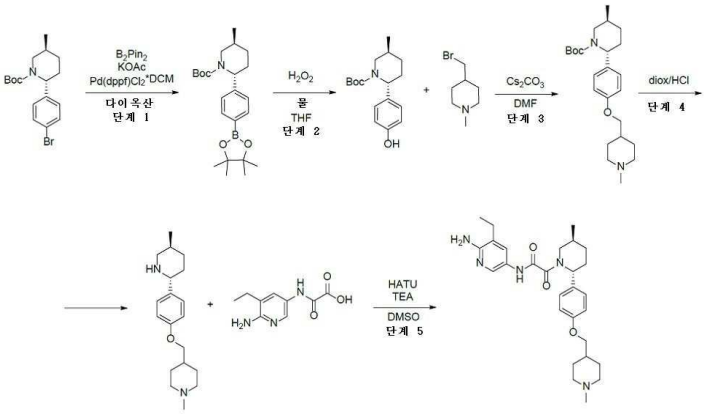
[7910] 일반적 절차 2에 의해 제조됨. 수득량: 82.30 mg(20.45%).

[7911] **HPLC 조건:** 칼럼:SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 50 - 50 - 80% MeOH+NH_3 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH).

[7912] ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.70 - 1.01 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.23 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.73 (m, 2H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 1.92 - 2.07 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.24 - 2.30 (m, 2H), 2.36 - 2.44 (m, 4H), 2.59 - 2.71 (m, 2H), 3.05 - 3.12 (m, 2H), 3.16 - 3.26 (m, 2H), 3.38 - 4.00 (m, 2H), 4.96 - 5.55 (m, 1H), 5.58 - 5.68 (m, 2H), 6.63 - 6.75 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.93 - 8.12 (m, 1H), 10.42 - 10.54 (m, 1H).

[7913] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 506.2; Rt = 1.916분.

[7914] **실시예 270. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1216)의 합성**



[7915]

[7916] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7917] 다이옥산(15 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.82 mmol), 아세트산칼륨(637.13 mg, 6.49 mmol, 405.81 μL) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(788.45 mg, 3.10 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(138.30 mg, 169.36 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃까지 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 10 mL의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 FCC에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.49 mmol, 52.96% 수율)를 제공하였다.

[7918] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 301.2; 관측치 302.2; Rt = 1.769분.

[7919] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7920] H_2O(6 mL)와 THF(6 mL)의 화합물 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(700 mg, 1.57 mmol)의 용액에 과산화수소 35%(400 mg, 11.76 mmol, 363.64 μL)를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL) 및 MTBE(40 mL)로 희석시키고, 티오황산나트륨으로 처리하고, 이어서 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸

(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.5g, 조질물)를 제공하였다.

[7921] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.456분.

[7922] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(4-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7923] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 857.97 μmol), 4-(브로모메틸)-1-메틸-피페리딘(257.66 mg, 943.77 μmol, HBr) 및 탄산세슘(838.63 mg, 2.57 mmol)을서 혼합하고, 90℃에서 24시간 동안 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 30 mL의 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. DMSO-용액을 HPLC(2-10분 30-45% 물/MeOH+NH_3; 30mL/분; 로딩 펌프 MeOH; 4mL/분 ; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(72.2 mg, 179.35 μmol, 20.90% 수율)를 얻었다.

[7924] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 3.477분.

[7925] *단계 4: 1-메틸-4-((4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)메틸)피페리딘의 합성*

[7926] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(72.2 mg, 179.35 μmol)를 5 mL의 HCl/다이옥산(10%)(6.54 mg, 179.35 μmol)에 용해시키고, 이어서 생성물의 더 양호한 용해도를 위하여 1 mL의 MeOH를 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, RM을 진공중 농축시켰다. 1-메틸-4-[[4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]메틸]피페리딘(80 mg, 조질물, 2HCl)을 얻었다.

[7927] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 0.602분.

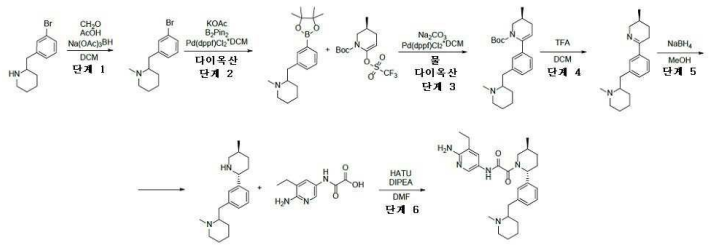
[7928] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(4-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1250)의 합성*

[7929] 1-메틸-4-[[4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]메틸]피페리딘(80 mg, 213.12 μmol, 2HCl) 및 TEA(107.83 mg, 1.07 mmol, 148.52 μL)를 DMSO(2 mL)에 혼합하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(44.59 mg, 213.12 μmol)을 첨가하고, 그 다음 10분 동안 교반하였다. 마지막으로 HATU(105.35 mg, 277.06 μmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 적용하였다. 제1 로딩 HPLC 데이터: 디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 2-10분 10-50% MeOH+FA 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M. 제2 로딩 HPLC 데이터: 디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 2-10분 10-50% MeOH+NH_3, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M. *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(36.2 mg, 73.33 μmol, 34.41% 수율)를 이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[7930] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.76 - 1.02 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.17 - 1.43 (m, 3H), 1.64 - 1.76 (m, 3H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 1.86 - 2.04 (m, 2H), 2.05 - 2.10 (m, 1H), 2.13 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 2.32 - 2.41 (m, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.68 - 2.78 (m, 1H), 3.13 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.77 - 3.95 (m, 2H), 4.93 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.74 (m, 2H), 6.85 - 7.01 (m, 2H), 7.16 - 7.31 (m, 2H), 7.38 - 7.57 (m, 1H), 7.96 - 8.16 (m, 1H), 10.42 (s, 1H).

[7931] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 494.2; Rt = 1.753분.

[7932] **실시예 271. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1273)의 합성**

[7933] 

[7934] *단계 1: 2-(3-브로모벤질)-1-메틸피페리딘의 합성*

[7935] DCM 중 2-[(3-브로모페닐)메틸]피페리딘(1g, 3.93 mmol)의 교반된 용액에 폼알데하이드, 37% w/w 수용액(7.87 mmol) 및 아세트산(708.79 mg, 11.80 mmol, 675.68 μL)을 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(494.48 mg, 7.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 계속 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액 20mL로 반응중지시켰다. 이어서, 유기상을 물 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 황색 상태로서 얻었다. 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC(디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 20-20-65% 0-1-5분 H_2O/MeOH/0.01%HCl, 유량: 30mL/분(로딩 펌프 4mL/분 MeOH); 칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5um)에 의해 정제하여 생성물의 HCl염을 황색 상태로서 제공하였다. 그리고 또 다른 디바이스((이동상, 칼럼): SYSTEM 40-40-90% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30mL/분(로딩 펌프 4mL/분 MeOH)에 의해 정제하여 생성물을 염기로서 얻었다. 목적하는 생성물인 2-[(3-브로모페닐)메틸]-1-메틸-피페리딘(0.25g, 932.17 μmol, 23.69% 수율)을 백색 상태로서 단리시켰다.

[7936] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.2; Rt = 2.094분.

[7937] *단계 2: 1-메틸-2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤질)피페리딘의 합성*

[7938] 다이옥산(6.45 mL) 중 2-[(3-브로모페닐)메틸]-1-메틸-피페리딘(1.2g, 4.47 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.25g, 4.92 mmol) 및 아세트산칼륨(1.10g, 11.19 mmol, 699.23 μL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(327.08 mg, 447.44 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중 증발시켜 유성 잔사를 제공하였다. 이어서 생성물을 MTBE/물(50mL/50mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 이어서 diox/HCl(15mL)를 첨가하고, 재차 증발시켰다. 이어서 화합물을 MTBE(20mL)로 세척하고, 여과시켰다. 석출물을 감압하에 건조시켰다. 목적하는 생성물인 1-메틸-2-[[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘(0.9g, 2.56 mmol, 57.19% 수율, HCl)을 단리시켰다.

[7939] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 2.758분.

[7940] *단계 3: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(3-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[7941] 다이옥산(5 mL) 중 1-메틸-2-[[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페리딘(0.7g, 1.99 mmol, HCl) 및 *tert*-부틸(*3R*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(687.30 mg, 1.99 mmol)의 교반된 용액에 탄산나트륨(210.94 mg, 1.99 mmol, 83.31 μL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(1.63g, 1.99 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중 증발시켜 유성 잔사를 제공하였다. 목적하는 생성물인 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[3-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.9g, 2.34 mmol, 117.59% 수율)를 단리시켰다.

[7942] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 3.113분.

[7943] *단계 4: (3S)-3-메틸-6-(3-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[7944] DCM 중 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[3-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]페닐]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.9g, 2.34 mmol)의 교반된 용액에 TFA(13.34g, 117.02 mmol, 9.02 mL)를 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질의 생성물 트라이플루오르아세트산을 100mL의 물을에 용해시키고, MTBE(30mL)로 세척하였다. 이어서 수층을 Na_2CO_3로 염기성화시키고, DCM(100mL)으로 2회 추출하였다. 유기층을 물(50mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 목적하는 생성물인 (*3S*)-3-메틸-6-[3-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(0.5g, 조질물)을 갈색 상태로 단리시켰다.

[7945] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 284.2; 관측치 285.2; Rt = 0.650분.

[7946] *단계 5: 1-메틸-2-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤질)피페리딘의 합성*

[7947] MeOH(9.94 mL) 중 (*3S*)-3-메틸-6-[3-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]페닐]-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(0.5g, 1.76 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(66.50 mg, 1.76 mmol, 61.92 μL)을 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이어서 화합물을 DCM/H_2O(100mL/20mL)로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC(디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 40-80% 0-6분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30mL/분(로딩 펌프 4mL/분 MeOH); 칼럼: XBridge BEH C18 5um)에 의해 정제하여, 생성물 1-메틸-2-[[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메틸]피페리딘(37 mg, 129.17 μmol, 7.35% 수율)을 갈색 상태로서 제공하였다.

[7948] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 286.2; 관측치 287.2; Rt = 1.011분.

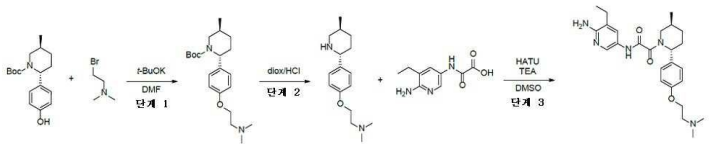
[7949] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1273)의 합성*

[7950] DMF(1.98 mL) 중 1-메틸-2-[[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메틸]피페리딘(37 mg, 129.17 μmol)의 교반된 용액에 DIPEA(33.39 mg, 258.33 μmol, 45.00 μL), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(27.02 mg, 129.17 μmol) 및 HATU(49.11 mg, 129.17 μmol)를 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 갈색 상태로서 얻었다. 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC(디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 40-40-70% 0-1-6분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30mL/분(로딩 펌프 4mL/분 MeOH); 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[(1-메틸-2-피페리딜)메틸]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(23 mg, 48.15 μmol, 37.28% 수율)를 갈색 상태로서 제공하였다.

[7951] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.14 (m, 8H), 1.19 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.47 (m, 2H), 1.49 - 1.58 (m, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 2H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 2.24 - 2.29 (m, 3H), 2.33 - 2.43 (m, 3H), 2.60 - 2.76 (m, 2H), 2.93 - 3.23 (m, 2H), 3.45 - 4.04 (m, 1H), 5.12 - 5.59 (m, 1H), 5.58 - 5.68 (m, 2H), 7.03 - 7.17 (m, 3H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

[7952] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 1.698분.

[7953] **실시예 272. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1292)의 합성**

[7954] 

[7955] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 2-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7956] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(50 mg, 171.59 μmol), 2-브로모-*N,N*-다이메틸-에탄아민(43.97 mg, 188.75 μmol, HBr) 및 칼륨 *tert*-부톡사이드(48.14 mg, 428.99 μmol)를 DMF(5 mL)에 혼합하고, 90℃에서 12시간 동안 교반하면서 가열하였다. 12시간 후 전환율 - 55%. 추가로 20 mg의 2-브로모-*N,N*-다이메틸-에탄아민 및 25 mg의 칼륨 *tert*-부톡사이드를 첨가하였다. +24시간 후 전환율 - 71%. 추가로 20 mg의 2-브로모-*N,N*-다이메틸-에탄아민 및 25 mg의 칼륨 *tert*-부톡사이드를 첨가하였다. +24 hr시간 후 전환율 - 100%. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 30 mL의 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(120 mg, 조질물)를 제공하였다.

[7957] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 362.2; 관측치 363.2; Rt = 1.169분.

[7958] *단계 2: N,N-다이메틸-2-(4-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)에탄아민의 합성*

[7959] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[4-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(120 mg, 182.07 μmol)를 5 mL의 HCl/다이옥산(10%)(6.64 mg, 182.07 μmol)에용 해시키고, 이어서 생성물의 더 양호한 용해도를 위하여 1 mL의 MeOH를 첨가하였다. 2시간 동안 교반 후, RM을 진공중 농축시켰다. *N,N*-다이메틸-2-[4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(70 mg, 조질물, 2HCl)을 얻었다.

[7960] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 0.243분.

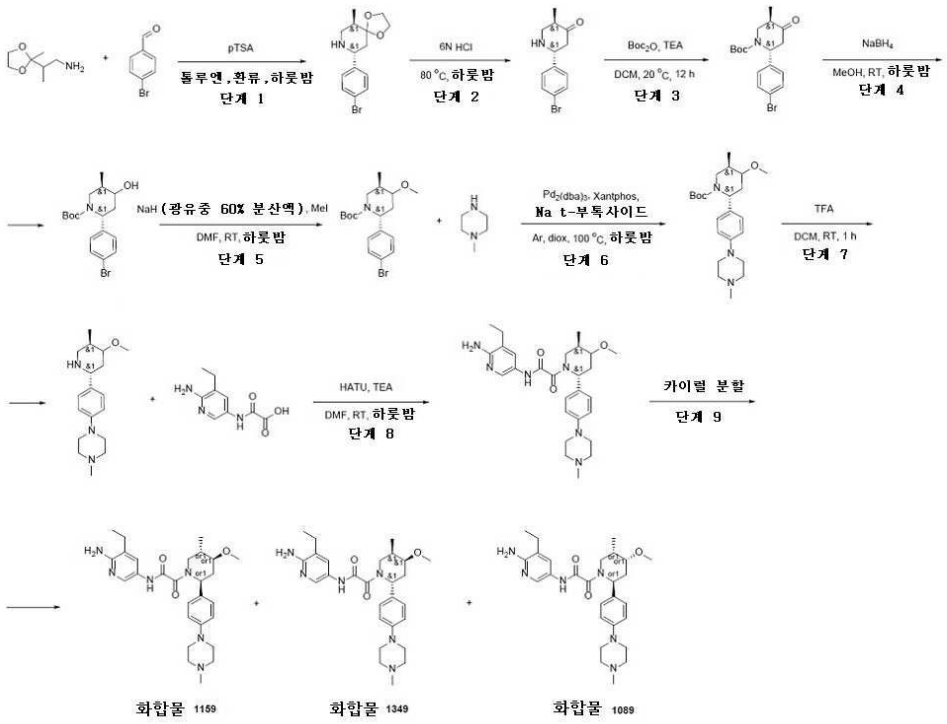
[7961] *단계 3: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1292)의 합성*

[7962] *N,N*-다이메틸-2-[4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(70 mg, 177.45 μmol, 2HCl) 및 HATU(87.71 mg, 230.68 μmol)를 DMSO(1.91 mL)에 혼합하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(44.55 mg, 212.94 μmol)을 첨가하고, 그 다음 10분 동안 교반하였다. 마지막으로 TEA(89.78 mg, 887.24 μmol, 123.66 μL)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 적용하였다. 제1 로딩 HPLC 데이터: 디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 2-10분 10-50%MeOH+FA 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M. 제2 로딩 HPLC 데이터: 2-10분10-50% 물/MeOH+NH_3 30mL/분; 로딩 펌프 4mL/분 MeOH+NH_3; 칼럼 SunFire 19*100mm. *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[4-[2-(다이메틸아미노)에톡시] 페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19.3 mg, 42.55 μmol, 23.98% 수율)를 얻었다.

[7963] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 1.02 (m, 3H), 1.07 - 1.15 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 2.58 - 2.61 (m, 2H), 2.67 - 3.21 (m, 1H), 3.37 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 2H), 5.02 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.69 (m, 2H), 6.90 - 6.98 (m, 2H), 7.15 - 7.28 (m, 2H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

[7964] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.532분.

[7965] **실시예 273. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1159), rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1349), rel-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2S,4R,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1089)의 합성**



[7966]

[7967] *단계 1: rac-(6R,9R)-9-(4-브로모페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 합성*

[7968] 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(6.9g, 47.52 mmol)을 톨루엔(150 mL)에 용해시키고, 여기에 4-브로모벤즈알데하이드(8.79g, 47.52 mmol)를 첨가하고 나서 p-TSA(24.55g, 142.56 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 딘스타크 트랩하에 하룻밤 환류시켰다.

[7969] 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 K_2CO_3 용액(50 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 $CHCl_3$(100 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 수성 $NaHSO_4$(50 mL의 물 중 5g, 2*50 mL)로 추출하였다. 합한 수성 층을 $CHCl_3$(2*50 mL)로 세척하고, 이어서 K_2CO_3(10 g)로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2*50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (6R,9R)-9-(4-브로모페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 (2.7g, 8.65 mmol, 18.20% 수율)을 얻었다.

[7970] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 312.0; 관측치 312.0; Rt = 0.712분.

[7971] *단계 2: (2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온의 합성*

[7972] (6R,9R)-9-(4-브로모페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(2.7g, 8.65 mmol)을 6N HCl(80 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 (오일욕에서) 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, MTBE(2회)로 추출하고, 이어서 수성층을 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 $CHCl_3$(2회)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 (2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(1g, 3.73 mmol, 43.12% 수율)을 얻었다.

[7973] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 270.2; 관측치 270.2; Rt = 0.812분.

[7974] *단계 3: tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7975] (2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(2.1g, 7.83 mmol) 및 트라이에틸아민(1.19g, 11.75 mmol, 1.64 mL)을 DCM(20 mL)에 용해시키고, 이어서 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.97g, 9.01 mmol, 2.07 mL)를 얼음/물 냉각하에 적가방식으로 첨가하고, 그 후 이 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(수성)로 3회 세척한 후, DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다.

조질의 생성물을 FCC에 의해 정제하여 tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3g, 조질물)를 얻었다.

[7976] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 368.2; Rt = 1.545분.

[7977] *단계 4: tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7978] 수소화붕소나트륨(148.95 mg, 3.94 mmol, 138.69 μL)을 건식 메탄올(30 mL) 중 tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.9g, 7.87 mmol)에 나누어서 첨가하고, 이어서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화 수성 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 에틸 아세테이트(15 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시킨다. 여과 및 감압하 여과액의 농축에 의해 tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 6.75 mmol, 85.74% 수율)를 제공하였다.

[7979] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 272.2; Rt = 1.300분.

[7980] *단계 5: tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7981] tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.70 mmol)를 DMF(10.00 mL)에 용해시키고, 여기에 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(186.26 mg, 8.10 mmol, 310.44 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이러한 혼합물에 요오드화메틸(1.15g, 8.10 mmol, 504.38 μL)을첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 MTBE(3*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 불량한 전환으로 인해, 절차를 잔사로 반복하여 tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.0g, 조질물)를 얻었다.

[7982] *단계 6: tert-부틸(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7983] tert-부틸(2R,5R)-2-(4-브로모페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(700.00 mg, 1.82 mmol), 1-메틸피페라진(182.44 mg, 1.82 mmol, 202.04 μL), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(105.39 mg, 182.15 μmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(262.56 mg, 2.73 mmol)를 다이옥산(15 mL)에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) 클로로폼 부가물(94.27 mg, 91.07 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃(오일욕)에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(5 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*5 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 조질물)를 얻었다.

[7984] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 402.2; Rt = 1.082분.

[7985] *단계 7: 1-[4-[(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-4-메틸-피페라진의 합성*

[7986] tert-부틸(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(400.00 mg, 991.19 μmol)를 DCM(1.5 mL)에 용해시키고, TFA(1.5 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 K_2CO_3 용액에 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 1-[4-[(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-4-메틸-피페라진을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[7987] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 304.2; Rt = 0.227분.

[7988] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[7989] 1-[4-[(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-4-메틸-피페라진(300.00 mg, 988.66 μmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(1.00g, 9.89 mmol, 1.38 mL)을 첨가하고 나서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(206.83 mg, 988.66 μmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(563.88 mg, 1.48 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(1. 2 - 10

분 40 - 60% 메탄올+nh3 30분(로딩 펌프 4 mL 메탄올), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M; 2. 2 - 10분 0 - 25% 아세토나이트릴+fa 30분(로딩 펌프 4 mL 아세토나이트릴), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(400.0 mg, 조질물)를 얻었다.

[7990] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 496.2; 관측치 496.2; Rt = 0.802분.

[7991] *단계 9: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1159), rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1349), rel-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2S,4R,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소 아세트아마이드의 합성*

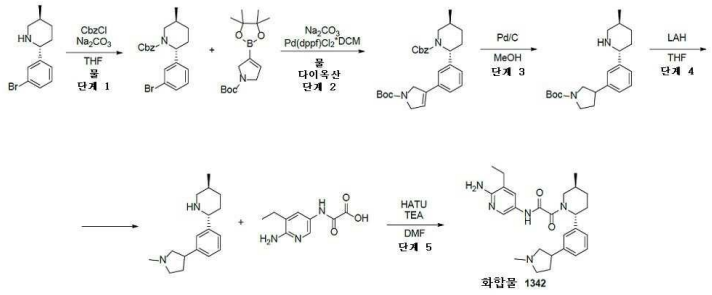
[7992] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(17.60 mg, 35.58 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IB (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20. 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm. 체류시간(이성질체 A) = 22,31분; 체류시간(이성질체 B) = 25,87분

[7993] 칼럼: Chiralcel OD-H(250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10. 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm. 체류시간(이성질체 A) = 74,42분; 체류시간(이성질체 B) = 90,87분), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(6.17 mg, 12.47 μmol, 35.06% 수율)를 얻었다.

[7994] **화합물 1159:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 495.2; 관측치 495.2; Rt = 1.419분.

[7995] **화합물 1349:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 495.2; 관측치 495.2; Rt = 1.440분.

[7996] **실시예 274. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1342)의 합성**

[7997] 

[7998] *단계 1: (2R,5S)-벤질 2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[7999] (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(2.7g, 10.62 mmol)을 THF(25 mL)에 용해시키고, 여기에 탄산나트륨(2.25g, 21.25 mmol, 889.35 μL)을 첨가하고 나서 물(30 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 빙욕에서 0℃까지 냉각시키고, THF(5 mL) 중 CbzCl(1.90g, 11.15 mmol, 1.59 mL)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 물(50ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*50ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 벤질 (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.27g, 조질물)를 얻었다.

[8000] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.636분.

[8001] *단계 2: (2R,5S)-벤질 2-(3-(1-(tert-부톡시카보닐)-2,5-다이하이드로-1H-피롤-3-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8002] 벤질 (*2R,5S*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.58 mmol), *tert*-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,5-다이하이드로피롤-1-카복실레이트(874.22 mg, 2.96 mmol) 및 탄산나트

튬(545.92 mg, 5.15 mmol, 215.61 μL)을 다이옥산(7.5 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 이러한 혼합물을 함유하는 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(105.16 mg, 128.77 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 물(20ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*30ml)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 (*2R,5S*)-2-[3-(1-*tert*-부톡시카보닐-2,5-다이하이드로피롤-3-일)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(750 mg, 1.57 mmol, 61.10% 수율)를 얻었다.

[8003] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 376.2; 관측치 377.2; Rt = 1.594분.

[8004] *단계 3: tert-부틸 3-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8005] 벤질 (*2R,5S*)-2-[3-(1-*tert*-부톡시카보닐-2,5-다이하이드로피롤-3-일)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(750 mg, 1.57 mmol)를 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 여기에 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(251.20 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50 atm에서 주말에 걸쳐서 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 re-MeOH(10 mL)에 용해시키고, 여기에 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(251.20 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50 atm에서 하룻밤 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켜 *tert*-부틸 3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피롤리딘-1-카복실레이트(416 mg, 1.21 mmol, 76.74% 수율)를 얻었다.

[8006] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.160분.

[8007] *단계 4: (2R,5S)-5-메틸-2-(3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)피페리딘의 합성*

[8008] LAH(152.04 mg, 4.01 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 3-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피롤리딘-1-카복실레이트(276 mg, 801.19 μmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 가열 환류시키고, 3시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(150mkl)을 첨가하고 나서 수성 KOH 용액(150mkl) 및 물(300mkl)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 THF(10ml)로 세척하고, 여과액을 진공중 농축시켜 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐]피페리딘(227 mg, 조질물)을 얻었다.

[8009] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 258.2; 관측치 259.2; Rt = 0.644분.

[8010] *단계 5 N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1342)의 합성*

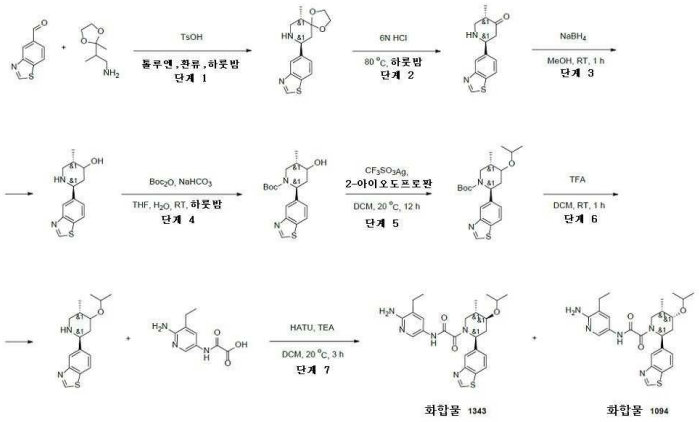
[8011] (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐]피페리딘(292 mg, 1.13 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(236.40 mg, 1.13 mmol) 및 TEA(571.74 mg, 5.65 mmol, 787.52 μL)를 DMF(3 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(515.60 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, 정제하여(2-10분 60-80% MeOH+NH_3 30분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(87.9 mg, 195.51 μmol, 17.30% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(1-메틸피롤리딘-3-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(54.3 mg, 120.78 μmol, 10.69% 수율)를 얻었다.

[8012] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.25 (m, 4H), 2.25 - 2.27 (m, 3H), 2.31 - 2.36 (m, 1H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H), 2.72 - 3.24 (m, 2H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 5.12 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.67 (m, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 10.45 - 10.54 (m, 1H).

[8013] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.033분.

[8014] **실시예 275. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소프로폭시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1343) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤**

조티아졸-5-일)-4-아이소프로폭시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1094)의 합성



[8015]

[8016] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소프로폭시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1343) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소프로폭시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1094)의 합성*

[8017] 5-[(2S,5S)-4-아이소프로폭시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(0.085g, 292.68 μmol), TEA(88.85 mg, 878.03 μmol, 122.38 μL) 및 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(61.23 mg, 292.68 μmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, HATU(122.41 mg, 321.94 μmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(2 - 10분 50 - 65% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소프로폭시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(4.10 mg, 8.51 μmol, 2.91% 수율) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-아이소프로폭시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0029g, 6.02 μmol, 2.06% 수율)를 연황색 고체로서 단리시켰다.

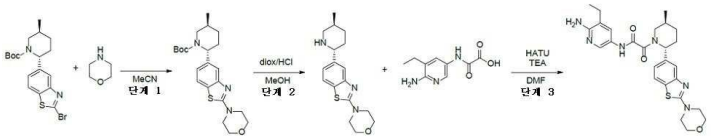
[8018] **화합물 1343:** ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.92 (d, 3H), 1.02 - 1.05 (m, 6H), 1.13 (t, 3H), 1.84 - 2.01 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.39 - 2.43 (m, 2H), 2.77 - 3.24 (m, 1H), 3.52 - 4.27 (m, 3H), 5.44 - 5.63 (m, 1H), 5.64 - 5.98 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 8.11 (m, 1H), 8.17 - 8.25 (m, 1H), 9.34 - 9.45 (m, 1H).

[8019] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 482.2; Rt = 0.934분.

[8020] **화합물 1094:** ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.59 - 0.69 (m, 3H), 0.87 - 0.93 (m, 3H), 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.74 - 1.84 (m, 1H), 2.22 - 2.30 (m, 2H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 3.39 - 3.60 (m, 3H), 3.72 - 4.11 (m, 1H), 5.35 - 5.53 (m, 1H), 5.55 - 5.67 (m, 2H), 7.24 - 7.46 (m, 1H), 7.47 - 7.71 (m, 1H), 7.84 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 8.28 (m, 1H), 9.28 - 9.39 (m, 1H), 10.35 (br s, 1H).

[8021] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 482.2; Rt = 2.647분.

[8022] **실시예 276. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-몰폴리노벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1267)의 합성**



[8023]

[8024] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(2-몰폴리노벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8025] 몰폴린(847.15 mg, 9.72 mmol, 850.55 μL)을 25℃에서 MeCN(15 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 1.94 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물

을 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시키고, DCM(2*25 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-몰폴리노-1,3-벤조티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 1.68 mmol, 86.20% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[8026] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 1.593분.

[8027] *단계 2: 4-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[8028] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(21.00g, 80.06 mmol, 20 mL, 13.9% 순도)을 MeOH(15 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-몰폴리노-1,3-벤조티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 1.68 mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 건조상태 조질의 4-[5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]몰폴린(0.65g, 1.67 mmol, 99.33% 수율, 2HCl)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[8029] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.934분.

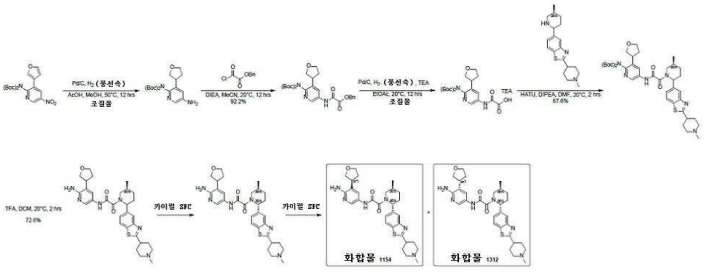
[8030] *단계 3: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-몰폴리노벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1267)의 합성*

[8031] HATU(219.16 mg, 576.38 μmol)를 DMF(3 mL) 중 4-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]몰폴린(150 mg, 384.25 μmol, 2HCl), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(160.77 mg, 768.50 μmol) 및 트라이에틸 아민(466.59 mg, 4.61 mmol, 642.68 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 40-40-80% 0-1-6분 H2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올)에 적용하여 화합물 1267 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-몰폴리노-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(62 mg, 121.90 μmol, 31.72% 수율)를 제공하였다. 2 mg의 이 생성물을 수송하여, 나머지 양을 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-III (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상 : IPA-MeOH 50-50; 유량: 10mL/분)에 의해 재정제하여 2번째 로트의 생성물인 화합물 1267 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-(2-몰폴리노-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]아세트아마이드(44.6 mg, 87.69 μmol, 22.82% 수율)(Ret. 시간 = 45.951분)를 제공하였다.

[8032] **화합물 1267:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 2.01 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 2.33 - 2.37 (m, 1H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.74 - 3.25 (m, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 0.7H), 3.51 - 3.56 (m, 4H), 3.68 - 3.73 (m, 4H), 3.98 - 4.06 (m, 0.3H), 5.15 - 5.67 (m, 3H), 7.02 - 7.12 (m, 1H), 7.35 - 7.53 (m, 2H), 7.71 - 7.82 (m, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 1H), 10.46 - 10.64 (m, 1H).

[8033] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 2.757분.

[8034] **실시예 277. N-[6-아미노-5-[(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일]-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1154) 및 N-[6-아미노-5-[(3R)-테트라하이드로퓨란-3-일]-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1312)의 합성**

[8035] 

[8036] *단계 1: tert-부틸 N-(5-아미노-3-테트라하이드로퓨란-3-일-2-피리딜)-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트의 합성*

[8037] tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-(3-퓨릴)-5-나이트로-2-피리딜]카바메이트(1g, 2.47 mmol), MeOH(6 mL), AcOH(5 mL, 2.47 mmol) 및 Pd/C(400 mg, 50% 물이 포함된 10% Pd/C, wt%)의 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 (풍선 속) 수소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 N-(5-아미노-3-테트라하이드로퓨란-3-일-2-피리딜)-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트(1.2g, 조질물, $2CH_3COOH$)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8038] *단계 2: 벤질 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[8039] MeCN(15 mL) 중 tert-부틸 N-(5-아미노-3-테트라하이드로퓨란-3-일-2-피리딜)-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트(1.2g, 2.40 mmol, $2CH_3COOH$), 벤질 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1g, 5.04 mmol), DIPEA(2 mL, 11.5 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25 g AgelaFlash 실리카 플래시 칼럼, 0~50% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 벤질 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(1.2g, 92.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.41 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.11 - 4.15 (m, 2H), 4.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.33 - 2.48 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 1.40 (s, 18 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 542.2, 관측치 542.3.

[8040] *단계 3: 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

[8041] EtOAc(15 mL) 중 벤질 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(1.2g, 2.22 mmol)의 혼합물에 TEA(0.93 mL, 6.67 mmol) 및 Pd/C(130 mg, 50% 물이 포함된 10% Pd/C, wt%)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, 수소로 3회 퍼지시키고, 이어서 20℃에서 12시간 동안 (풍선 속) 수소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(850 mg, 조질물, Et3N)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J =8.4, 6.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 2.32 - 2.48 (m, 1H), 2.00 - 2.06 (m, 1H), 1.39 (s, 18H).

[8042] *단계 4: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-테트라하이드로퓨란-3-일-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8043] DMF(6 mL) 중 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(300 mg, 0.543 mmol, Et3N) 및 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(195 mg, 0.592 mmol)의 혼합물에 HATU(250 mg, 0.658 mmol) 및 DIPEA(0.3 mL, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0 내지 20%의 MeOH와 함께 EtOAc/MeOH 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-테트라하이드로퓨란-3-일-2-피리딜]카바메이트(280 mg, 67.6% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 763.4, 관측치 763.4.

[8044] *단계 5: N-(6-아미노-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8045] tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피

페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-테트라하이드로퓨란-3-일-2-피리딜]카바메이트(280 mg, 0.367 mmol), DCM(4 mL) 및 TFA(4 mL, 51.9 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 20% 내지 50%, 1분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(150 mg, 72.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 563.3, 관측치 563.3; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm.

[8046] *단계 6: N-(6-아미노-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8047] N-(6-아미노-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(150 mg, 0.267 mmol)를 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel chiralpak IG (250 mm * 30 mm * 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/MeOH(0.1% $NH_3·H_2O$, IPA v%) = 60/40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장:220 nm)에 의해 정제하였다. 이 분획을 감압하에 농축시키고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 N-(6-아미노-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(100 mg, 피크 2, 체류 시간: 5.588분)를 백색 건조 분말로서 제공하였다. HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm.

[8048] *단계 7: N-[6-아미노-5-[(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일]-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1154) 및 N-[6-아미노-5-[(3R)-테트라하이드로퓨란-3-일]-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1312)의 합성*

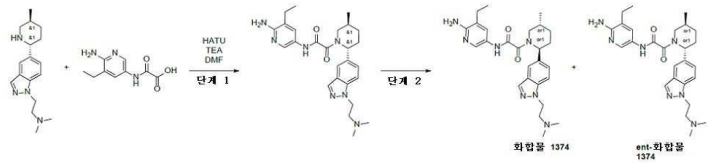
[8049] N-(6-아미노-5-테트라하이드로퓨란-3-일-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 0.0889 mmol)를 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel chiralpak IC (250 mm * 30 mm * 5 μm); 이동상: 초임계 헥산-IPA (0.1% NH_3, IPA v%) = 60/40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하였다. 이 분획을 감압하에 농축시키고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 **화합물 1154** 및 화합물 **1312**를 제공하였다.

[8050] **화합물 1154:** N-[6-아미노-5-[(3S)-테트라하이드로퓨란-3-일]-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 5.181분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.16 (br s, 1H), 7.91 - 8.03 (m, 1H), 7.91 - 8.03 (m, 1H), 7.55 - 7.77 (m, 1H), 7.34 - 7.49 (m, 1H), 5.48 - 5.85 (m, 1H), 4.05 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.71 - 3.92 (m, 2H), 3.43 (br d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.15 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.46 (m, 10H), 1.89 - 2.07 (m, 5H), 1.36 - 1.53 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 563.3, 관측치 563.3; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 99.9%ee.

[8051] **화합물 1312**: N-[6-아미노-5-[(3R)-테트라하이드로퓨란-3-일]-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20.1 mg, 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 6.562분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.16 (br s, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 2H), 7.54 - 7.80 (m, 1H), 7.43 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.88 (m, 1H), 4.05 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.70 - 3.92 (m, 2H), 3.43 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.04 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.44 (m, 10H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.41 - 1.54 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 563.3, 관측치 563.3; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 99.2%ee.

[8052] **실시예 278.**
N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-

1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1374) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(ent-화합물 1374)의 합성



[8053]

[8054] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드의 합성*

[8055] 다이메틸폼아마이드(4.00 mL) 중 N,N-다이메틸-2-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸-1-일]에탄아민(220 mg, 556 μmol, 3HCl 염), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(128 mg, 611 μmol) 및 트라이에틸아민(337 mg, 3.34 mmol, 465 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(243 mg, 639 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-1-6분 30-30-80% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: XBridge BEH C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(160 mg, 335 μmol, 60.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[8056] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.33; 관측치 479.2; Rt = 2.044.

[8057] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드의 합성*

[8058] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(160 mg, 335. μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-II (250*20mm, 5mkm), 이동상: IPA-MeOH, 50-50, 유량: 10mL/분, 5회 주입, 32mg/inj., V= 4L)에 적용하여, 체류 시간= 11.570분(분석), 29.630분(분취)인 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(60.0 mg, 126 μmol, 75.0% 수율) 화합물 1374, 및체류 시간 = 16.312분(분석), 49.692분(분취)인 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(53.0 mg, 111 μmol, 66.3% 수율) Ent-화합물 1374를 연황색 고체로서 제공하였다.

[8059] **화합물 1374:** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드

[8060] 1H NMR(600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.30 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.63 (t, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 10.52 (m, 1H).

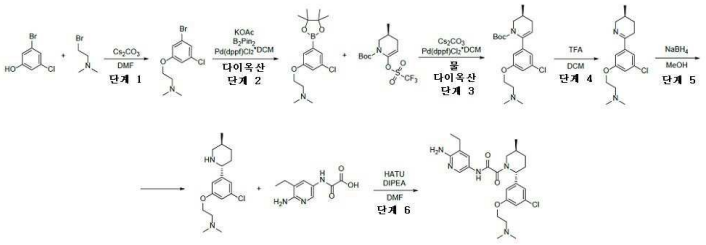
[8061] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.33; 관측치 479.4; Rt = 1.656.

[8062] **Ent-화합물 1374:** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드

[8063] 1H NMR(600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.12 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.63 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 10.52 (m, 1H).

[8064] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.33; 관측치 479.4; Rt = 1.651.

[8065] **실시예 279. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1247)의 합성**

[8066] 

[8067] *단계 1: 2-(3-브로모-5-클로로페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[8068] DMF(200 mL) 중 3-브로모-5-클로로페놀(4g, 19.28 mmol)의 교반된 용액에 (2-브로모에틸)다이메틸아민 하이드로브로마이드(5.39g, 23.14 mmol) 및 탄산세슘(21.99g, 67.49 mmol)을 각각 50까지 첨가하였다. 분취 후, 생성물은 검출되지 않았다. 이어서 (2-브로모에틸)다이메틸아민 하이드로브로마이드(5.39g, 23.14 mmol) 및 탄산세슘(43.98g, 134.97 mmol)을 첨가하고, 온도를 70℃까지 상승시켰다. 다음 날, (2-브로모에틸)다이메틸아민 하이드로브로마이드(16.17g, 69.41 mmol) 및 탄산세슘(21.99g, 67.49 mmol)을 첨가하고, 온도를 80℃까지 상승시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(800ml)에 붓고 얻어진 혼합물을 MTBE(2*100ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*100ml), 염수(100ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 이어서 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 이것을 SiO_2 패드로 여과시켰다. EtOAc/헥산 용리액에서 단지 s.m.을 얻었다. 이어서 SiO_2 패드를 MeOH와 5%의 Et_3N의 혼합물(1000ml)로 세척하였다. 목적하는 생성물인 2-(3-브로모-5-클로로-페녹시)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.5g, 1.79 mmol, 9.31% 수율)을 황색 상태로 단리시켰다.

[8069] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.33 (s, 6H), 2.71 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 (s, 1H).

[8070] *단계 2: 2-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[8071] 다이옥산(20 mL) 중 2-(3-브로모-5-클로로-페녹시)-*N,N*-다이메틸-에탄아민(200 mg, 717.95 μmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(200.54 mg, 789.74 μmol)의 교반된 용액에 아세트산칼륨(176.15 mg, 1.79 mmol, 112.20 μL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl_2*DCM(58.58 mg, 71.79 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중 증발시켜 유성 잔사를 제공하였다. 이어서 화합물을 DCM/물(50ml/10ml)로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 이어서 10ml의 diox/HCl을 첨가하고, 재차 증발시켰다. 이어서 조질의 생성물을 20ml MTBE로 세척하고, 여과시켰다. 목적하는 생성물인 2-[3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(240 mg, 조질물, HCl)을 단리시켰다.

[8072] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 1.154분.

[8073] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(3-클로로-5-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[8074] 다이옥산(6 mL) 중 2-[3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(240 mg, 662.80 μmol, HCl) 및 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(251.78 mg, 729.08 μmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(431.91 mg, 1.33 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl_2*DCM(27.04 mg, 33.14 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공 중 증발시켜 유성 잔사를 제공하였다. 이어서 화합물을 DCM/물(30ml/10ml)으로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 목적하는 생성물인 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-클로로-5-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(240 mg, 조질물)를 단리시켰다.

[8075] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.232분.

[8076] *단계 4: (S)-2-(3-클로로-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[8077] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-클로로-5-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(240 mg, 607.70 μmol)의 교반된 용액에 TFA(2.77g, 24.31 mmol, 1.87 mL)를 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이어서 수층을 10% KOH로 염기성화시키고, DCM(10ml)으로 2회 추출하였다. 유기층을 물(10ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 목적하는 생성물인 2-[3-클로로-5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(115 mg, 390.07 μmol, 64.19% 수율)을 갈색 상태로서 분리시켰다.

[8078] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 295.2; Rt = 0.639분.

[8079] *단계 5: 2-(3-클로로-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[8080] MeOH(4.97 mL) 중 2-[3-클로로-5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(115 mg, 390.07 μmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(29.51 mg, 780.14 μmol, 27.48 μL)을 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시켰다. 이어서 화합물 DCM/물(40ml/ 10ml)로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 갈색 상태로서 얻었다. 목적하는 생성물인 2-[3-클로로-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(52 mg, 175.18 μmol, 44.91% 수율)을 갈색 상태로서 단리시켰다.

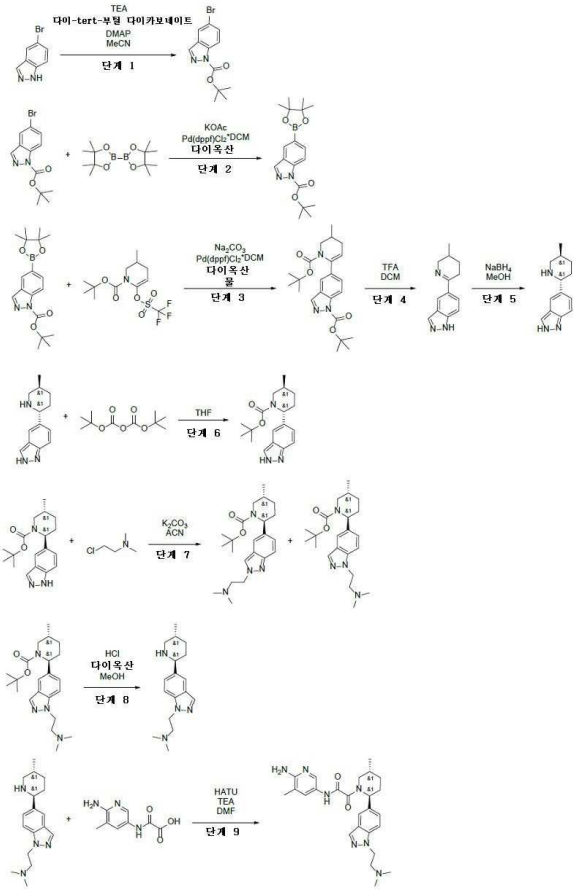
[8081] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 297.2; Rt = 0.714분.

[8082] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-클로로-5-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1247)의 합성*

[8083] DMF(2 mL) 중 2-[3-클로로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(52 mg, 175.18 μmol)의 교반된 용액에 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(36.65 mg, 175.18 μmol), DIPEA(22.64 mg, 175.18 μmol, 30.51 μL) 및 HATU(66.61 mg, 175.18 μmol)를 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 갈색 상태로서 얻었다. 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC(디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 5-5-45% 0-1-6분 H_2O/MeCN/0.1%FA, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 칼럼: XBridge BEH C18 5um)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(14.9 mg, 30.53 μmol, 17.43% 수율)를 갈색 상태로 단리시켰다.

[8084] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.55 - 1.70 (m, 1H), 1.78 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 2.07 (m, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.37 - 2.42 (m, 2H), 2.71 - 2.83 (m, 1H), 3.98 - 4.10 (m, 3H), 5.07 - 5.53 (m, 1H), 5.57 - 5.71 (m, 2H), 6.73 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.96 - 8.09 (m, 1H), 8.12 - 9.05 (m, 2H), 10.47 - 10.73 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 1.959분.

[8085] **실시예 280. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent- 화합물 1182) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1182)의 합성**



[8086]

[8087] *단계 1: tert-부틸 5-브로모인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[8088] 아세토나이트릴(500 mL) 중 5-브로모-1*H*-인다졸(50.0g, 254 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸 아민(25.7g, 254 mmol, 35.4 mL), 다이-tert-부틸 다이카보네이트(66.5g, 305 mmol, 69.9 mL) 및 DMAP(3.10g, 25.4 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 동일 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물(80.0g)을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2; 헥산/MTBE 구배(헥산 중 0 - 100% MTBE))에 적용하여 tert-부틸 5-브로모인다졸-1-카복실레이트(49.0g, 165 mmol, 64.9% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다.

[8089] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72 (s, 9H). 7.26 - 7.28 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.10 - 8.11 (m, 2H).

[8090] *단계 2: tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[8091] 다이옥산(1000 mL) 중 tert-부틸 5-브로모인다졸-1-카복실레이트(49.0g, 165 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(46.1g, 181 mmol), 아세트산칼륨(32.4g, 330 mmol, 20.6 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(13.5g, 16.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 실리카 패드를 통해서 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2; 헥산/에틸 아세테이트 구배(0 - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(45.0g, 131 mmol, 79.3% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[8092] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (s, 12H), 1.73 (s, 9H), 7.94 (m, 1H), 8.16 - 8.23 (m, 3H).

[8093] *단계 3: tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[8094] 다이옥산(200 mL) 및 물(70.0 mL) 중 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(15.7g, 45.6 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-

피리딘-1-카복실레이트(18.9g, 54.7 mmol) 및 탄산나트륨(14.50g, 136.8 mmol)의 현탁액을 배기시키고, 이어서 Ar로 다시 채웠다. 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(1.86g, 2.28 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 25℃까지 냉각시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 구배 크로마토그래피(SiO_2; 헥산-EA)에 적용하여 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트(7.30g, 17.7 mmol, 38.7% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였다.

[8095] LCMS(ESI): $[M-boc+H]^+$ m/z: 계산치 314.27; 관측치 314.0; Rt = 1.445.

[8096] *단계 4: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[8097] 트라이플루오로아세트산(29.6g, 260 mmol, 20.0 mL)을 다이클로로메탄(25.0 mL) 중 tert-부틸 5-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2$_H$-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트(7.30g, 17.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(60.0 mL)에 용해시키고, 탈지면 플러그를 통해서 여과시켰다. 여과액을 고체 K_2CO_3로 pH ≈10으로 염기성화시켰다. 형성된 백색 고체를 여과시키고, 건조시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1*H*-인다졸(3.40g, 15.9 mmol, 90.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8098] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 214.15; 관측치 214.2; Rt = 0.700.

[8099] *단계 5: 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸의 합성*

[8100] 메탄올(60.0 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1*H*-인다졸(3.40g, 15.9 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(905 mg, 23.9 mmol, 845 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(50.0mL)과 에틸 아세테이트(80.0mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1*H*-인다졸(3.50g, 조질물)을 회색 고체로서 제공하였다.

[8101] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 216.17; 관측치 216.3; Rt = 0.792.

[8102] *단계 6: tert-부틸(2R,5S)-2-(2H-인다졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8103] Tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(2.66g, 12.2 mmol, 2.80 mL)를 THF(50.0 mL) 중 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2*H*-인다졸(2.60g, 12.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸(2R,5S)-2-(2*H*-인다졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.20g, 조질물)를 연황색 검으로서 제공하였다.

[8104] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.23; 관측치 316.0; Rt = 1.458.

[8105] *단계 7: tert-부틸(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트 및 tert-부틸(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8106] ACN(50.0 mL) 중 tert-부틸(2S,5R)-2-(1*H*-인다졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(500 mg, 1.59 mmol)의 교반된 용액에 99% 무수 탄산칼륨(548 mg, 3.96 mmol)을 첨가하고 나서, 2-클로로-N,N-다이메틸-에탄아민(274 mg, 1.90 mmol, 205 μL, HCl 염)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 90시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(0-5분 55-65% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: XBridge C18, 100x19mm, 5 μm)에 적용하여 tert-부틸(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(60.0 mg, 155 μmol, 19.6% 수율) 및 tert-부틸(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(70.0 mg, 181 μmol, 22.8% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다.

[8107] tert-부틸(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트

[8108] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.32; 관측치 387.4; Rt = 2.687.

[8109] tert-부틸(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트

[8110] LCMS(ESI): $[M-H]^+$ m/z: 계산치 385.32; 관측치 386.2; Rt = 1.431.

[8111] *단계 8: N,N-다이메틸-2-[5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸-1-일]에탄아민의 합성*

[8112] MeOH(2.00 mL) 중 tert-부틸(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(71.0 mg, 184 μmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(837 mg, 1.84 mmol, 1.05 mL, 8% 순도)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 N,N-다이메틸-2-[5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸-1-일]에탄아민(65.0 mg, 181 μmol, 98.5% 수율, 2HCl 염)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[8113] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.26; 관측치 387.0; Rt = 0.442.

[8114] *단계 9: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8115] DMF(3.00 mL) 중 N,N-다이메틸-2-[5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸-1-일]에탄아민(65.0 mg, 181 μmol, 2HCl 염), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(45.9 mg, 235 μmol) 및 트라이에틸아민(91.5 mg, 904 μmol, 126 μL)의 용액에, HATU(82.5 mg, 217 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(0-6분 25-50% 물 - ACN, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: YMC-Actus Triart C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(57.0 mg, 123 μmol, 67.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8116] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.71 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.05 (m, 3H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 2H), 2.74 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 2H), 5.18 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.74 (m, 2H), 7.27 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 2H), 7.94 - 8.07 (m, 2H), 10.47 - 10.56 (m, 1H).

[8117] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 464.31; 관측치 464.4; Rt = 1.507.

[8118] *단계 10: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent-화합물 1182) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1182)의 합성*

[8119] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50.0 mg, 108 μmol)를 카이럴 분리(칼럼: Chiralcel OJ-H (250 / 20 mm / 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 220 nm, 265 nm, 298 nm)에 적용하여, 체류시간(ent-화합물 1182) = 23.94분인 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19.0 mg, 40.9 μmol, 76.0% 수율) 및 체류시간**(화합물 1182)** = 17.00분인 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.0 mg, 38.8 μmol, 72.0% 수율)를 제공하였다.

[8120] **(ent-화합물 1182):** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[8121] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.04 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.72 - 1.88 (m, 2H), 1.97 - 2.16 (m, 9H), 2.25 - 2.37 (m, 1H), 2.64 - 2.77 (m, 2H), 3.46 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 4.45 - 4.47 (m, 2H), 5.57 - 5.67 (m, 3H), 7.29 - 7.50 (m, 2H), 7.66 - 7.75 (m, 2H), 7.96 - 8.04 (m, 2H), 10.52 (m, 1H).

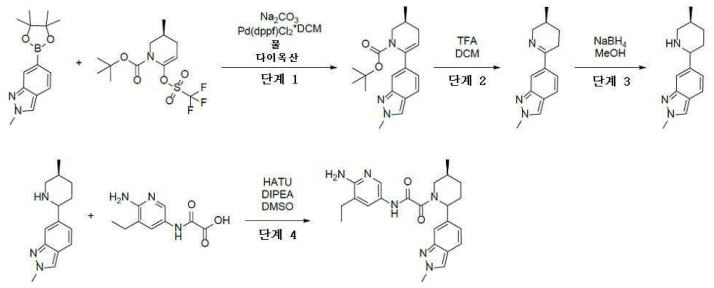
[8122] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 464.31; 관측치 464.4; Rt = 1.640.

[8123] **(화합물 1182):** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[8124] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.04 (m, 3H), 1.32 - 1.39 (m, 2H), 1.68 - 1.89 (m, 3H), 1.97 - 2.37 (m, 8H), 2.67 - 2.98 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.57 - 5.67 (m, 2H), 7.29 - 7.50 (m, 2H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.96 - 8.04 (m, 2H), 10.53 (m, 1H).

[8125] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 464.31; 관측치 464.4; Rt = 1.910.

[8126] **실시예 281. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1199)의 합성**

[8127] 

[8128] *단계 1: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸인다졸-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8129] 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(1.00g, 3.87 mmol), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.47g, 4.26 mmol), 탄산나트륨(1.23g, 11.6 mmol, 487 μL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(158 mg, 194 μmol)을 물(5.00 mL)과 1,4-다이옥산(15.0 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 불활성 분위기에서 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE에 현탁시키고, 2시간 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸인다졸-6-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.00g, 조질물)를 제공하였다.

[8130] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.23; 관측치 328.2; Rt = 1.367.

[8131] *단계 2: 2-메틸-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[8132] tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸인다졸-6-일)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.00g, 3.05 mmol)를 TFA(4.00 mL)와 DCM(6.00 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 2-메틸-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸(0.76g, 조질물)을 제공하였다.

[8133] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 228.17; 관측치 228.2; Rt = 0.781.

[8134] *단계 3: 2-메틸-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[8135] 메탄올(8.00 mL) 중 2-메틸-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸(0.76g, 3.34 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(164 mg, 4.35 mmol, 154 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. HCl-메탄올의 혼합물을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 2-메틸-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸(1.00g, 조질물, HCl염)을 제공하였다.

[8136] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.19; 관측치 230.2; Rt = 0.821.

[8137] *단계 4: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1199)의 합성*

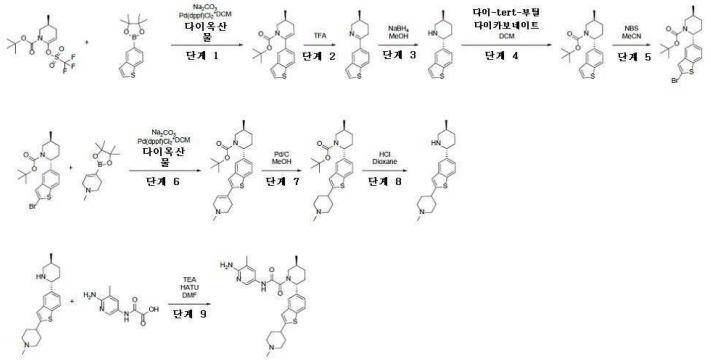
[8138] DMSO(2.00 mL) 중 2-메틸-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸(0.14g, 527 μmol, HCl 염), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(121 mg, 579 μmol) 및 DIPEA(306 mg, 2.37 mmol, 413 μL)의 교반된 용액에, HATU(240 mg, 632 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 역상 HPLC(1차 시행:2-10분 10-35% 물+FA (0.1% vol.) - MeOH+FA (0.1% vol.); 유량: 30 mL/분, 칼럼:

Waters SunFire C18, 100x19 mm, 5 μm; 2차 시행n: 2-10분 10-35% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: Waters SunFire C18, 100x19mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.02g, 40.4 μmol, 7.67% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[8139] 1H NMR(600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.16 (m, 3H), 1.30 - 1.45 (m, 1H), 1.68 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.20 (m, 1H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.74 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 4.06 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 5.18 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.69 (m, 2H), 6.89 - 7.08 (m, 1H), 7.40 - 7.53 (m, 2H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 8.11 - 8.36 (m, 1H), 10.45 - 10.60 (m, 1H)

[8140] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.26; 관측치 421.2; Rt = 2.443.

[8141] **실시예 282. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1220)의 합성**

[8142] 

[8143] *단계 1: tert-부틸(3S)-6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8144] 탄산나트륨(4.24g, 39.9 mmol, 1.67 mL)을 다이옥산(15.0 mL) 및 물(55.0 mL) 중 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(8.28g, 23.9 mmol) 및 2-(벤조티오펜-5-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(5.20g, 19.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 배기시키고, 이어서 Ar로 다시 채웠다. Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.63g, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃까지 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2; 헥산s - MTBE)에 적용하여, tert-부틸(3S)-6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.00g, 9.11 mmol, 45.6% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다.

[8145] 1H NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ 1.01 (m, 12H), 1.84 - 1.90 (m, 1H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 1H), 3.01 - 3.05 (m, 1H), 4.09 - 4.13 (m, 1H), 5.35 - 5.37 (m, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.40 - 7.42 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80- 7.82 (d, 1H).

[8146] *단계 2: (3S)-6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[8147] tert-부틸(3S)-6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.00g, 9.11 mmol)를 트라이플루오로아세트산(10.4g, 91.1 mmol, 7.02 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(25.0 mL)로 희석시키고, $NaHCO_3$ 용액(3*15.0 mL)으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 (3S)-6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.00g, 8.72 mmol, 95.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

[8148] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.12; 관측치 230.0; Rt = 0.765.

[8149] *단계 3: (2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[8150] 메탄올(20.0 mL) 중 (3S)-6-(벤조티오펜-5-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.00g, 8.72 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(330 mg, 8.72 mmol, 308 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에

서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(50.0 mL)로 희석시키고, DCM(2*25.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 (2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘(2.00g, 8.64 mmol, 99.1% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[8151] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 232.14; 관측치 232.2; Rt = 0.784.

[8152] *단계 4: tert-부틸(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8153] DCM(50.0 mL) 중 (2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘(2.00g, 8.64 mmol)의 교반된 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.98g, 9.08 mmol, 2.08 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(3*25.0 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.50g, 7.54 mmol, 87.3% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[8154] LCMS(ESI): $[M-boc]^+$ m/z: 계산치 230.2; 관측치 232.0; Rt = 1.603.

[8155] *단계 5: tert-부틸(2R,5S)-2-(2-브로모벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8156] ACN(29.8 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.94g, 7.54 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모석신이미드(1.34g, 7.54 mmol, 640 μL)를 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(40.0 mL)으로 희석시키고, 물로 세척하고, $NaHSO_4$ 용액. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸(2R,5S)-2-(2-브로모벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.80g, 6.82 mmol, 90.5% 수율)를 적색 고체로서 제공하였다.

[8157] LCMS(ESI): $[M-boc]^+$ m/z: 계산치 310.01; 관측치 310.2; Rt = 1.831.

[8158] *단계 6: tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)벤조티오펜-5-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8159] 탄산나트륨(1.45g, 13.7 mmol)을 다이옥산(20.0 mL) 및 물(5.00 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(2-브로모벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.80g, 6.82 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2*H*-피리딘(1.52g, 6.82 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 배기시키고, 이어서 Ar로 다시 채웠다. $Pd(dppf)Cl_2$*DCM(279 mg, 341 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃까지 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2; MTBE - MeOH)에 적용하여, tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2*H*-피리딘-4-일)벤조티오펜-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(2.90g, 6.80 mmol, 99.6% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다.

[8160] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 427.29; 관측치 427.2; Rt = 1.315.

[8161] *단계 7: tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8162] 활성탄 상의 5% 팔라듐, 5R452(0.50g, 4.70 mmol)를 메탄올(30.0 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2*H*-피리딘-4-일)벤조티오펜-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(2.30g, 5.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 배기시키고, 이어서 수소로 다시 채웠다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 6일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고 진공중 농축시켜 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.80g, 4.20 mmol, 77.9% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[8163] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 429.31; 관측치 429.2; Rt =3.591.

[8164] *단계 8: 1-메틸-4-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조티오펜-2-일]피페리딘의 합성*

[8165] tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.80g, 4.20 mmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(40.0g, 1.10 mol, 50.0 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(15.0 mL)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 MTBE로 세척하고, 진공중 건조시켜 1-메틸-4-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조티오펜-2-일]피페리딘(1.50g, 3.74

mmol, 88.9% 수율, 2HCl 염)을 갈색 고체로서 제고하였다.

[8166] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 329.25; 관측치 329.2; Rt = 0.502.

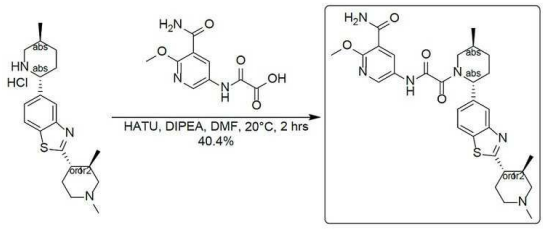
[8167] *단계 9: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1220)***의 합성**

[8168] DMF(4.00 mL) 중 1-메틸-4-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]벤조티오펜-2-일]피페리딘(0.50g, 1.37 mmol, HCl 염), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(267 mg, 1.37 mmol) 및 트라이에틸아민(693 mg, 6.85 mmol, 955 μL)의 용액에 HATU(573 mg, 1.51 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 역상 HPLC(0-1-5분 30-30-60% 물 - ACN, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: YMC-Actus Triart C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(23.0 mg, 45.5 μmol, 3.32% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[8169] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.59 - 1.95 (m, 7H), 1.95 - 2.05 (m, 4H), 2.06 - 2.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.82 - 2.87 (m, 2H), 2.89 - 3.29 (m, 1H), 3.46 - 4.06 (m, 1H), 5.23 - 5.73 (m, 3H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 2H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.93 - 8.09 (m, 2H), 10.46 - 10.60 (m, 1H).

[8170] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 506.3; 관측치 506.2; Rt = 1.794.

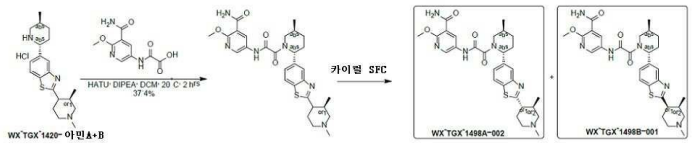
[8171] **실시예 283. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1168)의 합성**



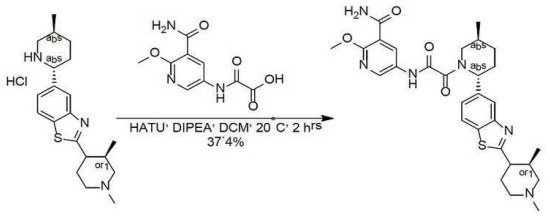
[8172]

[8173] DMF(2 mL) 중 2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(80 mg, 0.211 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(76 mg, 0.318 mmol) 및 HATU(136 mg, 0.358 mmol)의 혼합물에 DIPEA(0.18 mL, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex C18 80×40 mm×3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 36% 내지 66%, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여, 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(48 mg, 40.4% 수율)를 백색 건조 분말로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.35 - 8.76 (m, 2H), 7.89 - 8.03 (m, 2H), 7.37 - 7.56 (m, 1H), 5.39 - 5.93 (m, 1H), 4.01 - 4.16 (m, 3H), 3.76 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.99 - 3.22 (m, 2H), 2.71 - 2.88 (m, 1H), 1.84 - 2.50 (m, 12H), 1.47 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 565.3; 관측치 565.2; HPLC: 99.71%@220nm, 99.69%@254nm; 98.1%ee.

[8174] **실시예 284. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(WX-TGX-1498A_002) 및 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(WX-TGX-1498B_001)의 합성**

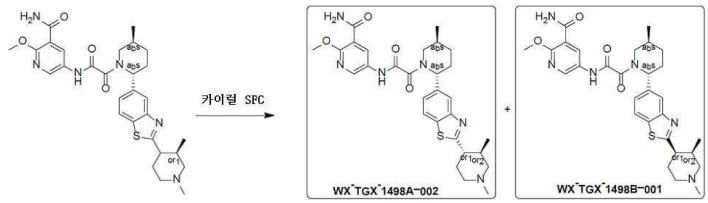
[8175] 

[8176] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[8177] 

[8178] DMF(4 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(85 mg, 355.37 μmol),2-[rac-(3R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(80 mg, 0.233 mmol), HATU(130 mg, 0.342 mmol), DIPEA(130 μL, 0.746 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex C18 80×40 mm×3 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O와 함께 H_2O(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 40% 내지 70%, 0분 동안 100% B 유지; 유량: 30 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50 mg, 37.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 565.3, 관측치 565.3

[8179] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(WX-TGX-1498A_002) 및 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(WX-TGX-1498B_001)의 합성*

[8180] 

[8181] 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50 mg, 0.089 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Berger, MULTIGRAM-II; 칼럼: Chiralpak OD 250×30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3·H_2O, v%) = 40/40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 **WX-TGX-1498A_002** 및 **TGX-1498B_001**을 제공하였다.

[8182] **WX-TGX-1498A_002**

[8183] 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 피크1, 체류 시간 =3.651분, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 백색 고체).

[8184] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.38 - 8.90 (m, 2 H), 7.84 - 8.11 (m, 2 H), 7.46 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.43 - 5.96 (m, 1 H), 4.02 - 4.22 (m, 3 H), 3.40 - 3.86 (m, 1 H), 3.13 (br t, J = 13.3 Hz, 2 H), 2.85 (br d, J = 9.3 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.78 - 2.42 (m, 9 H), 1.48 (br d, J = 13.1 Hz, 1 H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (br d, J = 5.5 Hz, 3 H) ; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 565.3, 관측치 565.3;

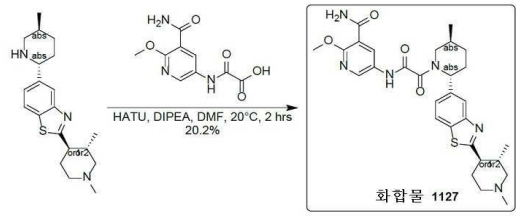
HPLC: 99.9%@254nm; 98.86%ee.

[8185] **WX-TGX-1498B_001**

[8186] 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(11 mg, 피크2,체류 시간 =4.177분, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 백색 고체).

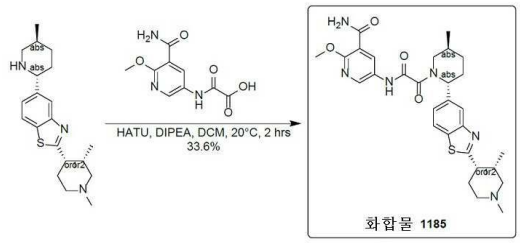
[8187] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.38 - 8.72 (m, 1 H), 7.84 - 8.06 (m, 2 H), 7.26 - 7.71 (m, 2 H), 5.36 - 6.04 (m, 1 H), 3.98 - 4.27 (m, 3 H), 3.35 - 3.88 (m, 2 H), 2.77 - 3.27 (m, 2 H), 1.81 - 2.58 (m, 9 H), 1.48 (br d, J = 12.8 Hz, 1 H), 1.28 (s, 1 H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.93 (br d, J = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) [M+H]$^+$m/z: 계산치 565.3, 관측치 565.4; HPLC: 100.0%@254nm; 99.4%ee.

[8188] **실시예 285. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1127)의 합성**

[8189] 

[8190] DMF(4 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(85 mg, 0.355 mmol), 2-[rac-(3S,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(80 mg, 0.233 mmol), HATU(135 mg, 0.355 mmol), DIPEA(0.13 mL, 0.746 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: H_2O와 NH_4HCO_3(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 43% 내지 73%, 1분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(27 mg, 20.2% 수율, 단일의 미지의 거울상이성질체)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.59 - 8.74 (m, 1H), 8.36 - 8.56 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 3H), 3.76 (br d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.02 - 2.45 (m, 13H), 1.49 (br s, 1H), 1.15 (br s, 3H), 0.86 (br d, J = 6.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) [M+H]$^+$ m/z: 계산치 565.3, 관측치 565.3; HPLC: 98.22%@254nm, 99.12%@254nm; 100%ee.

[8191] **실시예 286. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1185)의 합성**

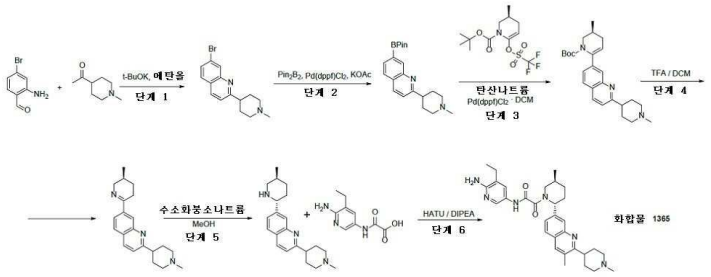
[8192] 

[8193] DMF(4 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(85 mg, 0.355 mmol),2-[rac-(3S,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(80 mg, 0.233 mmol), HATU(130 mg, 0.342 mmol), DIPEA(130 μL, 0.746 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex C18 80×40 mm×3 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O와 함께 H_2O(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8분에 B 42% 내지 72%,

1분 동안 100% B 유지; 유량: 30 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(45 mg, 33.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8194] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.36 - 8.75 (m, 2 H), 7.91 - 8.02 (m, 2 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 5.41 - 5.93 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 3 H), 3.35 - 3.86 (m, 2 H), 3.03 - 3.26 (m, 1 H), 2.88 (br s, 1 H), 2.14 - 2.62 (m, 10 H), 1.85 - 2.13 (m, 3 H), 1.47 (br d, J = 11.8 Hz, 1 H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.93 (br d, J = 6.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 565.3, 관측치 565.1; HPLC: 98.46%@254nm; 99.7%ee.

[8195] **실시예 287. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1365)의 합성**

[8196] 

[8197] *단계 1: 7-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)퀴놀린*

[8198] 2-아미노-4-브로모-벤즈알데하이드(1.3g, 6.50 mmol), 1-(1-메틸-4-피페리딜)에탄온(917.72 mg, 6.50 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(1.25g, 13.00 mmol)를 에탄올(20 mL)에 혼합하고, 12시간 동안 80℃에서 교반하였다. RM을 진공중 농축시키고, 이어서 DCM으로 처리하고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na2SO4 위에서 건조시키고, 증발시켜 7-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)퀴놀린(1.65g, 조질물)을 제공하였다.

[8199] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 304.1; 관측치 305; Rt = 0.934분.

[8200] *단계 2: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)퀴놀린*

[8201] 다이옥산(30.03 mL) 중 7-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)퀴놀린(1.95g, 6.39 mmol) (300 mg), 비스(파나콜라토)다이보론(2.11g, 8.31 mmol) 및 아세트산칼륨(1.88g, 19.17 mmol, 1.20 mL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에 Pd(dppf)Cl2*DCM(521.75 mg, 638.90 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE-Hex(1:1)의 혼합물로 처리하고, 여과시키고, 이어서 감압하에 농축시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)퀴놀린(3g, 조질물)을 제공하였다.

[8202] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 352.3; 관측치 353.2; Rt = 1.119분.

[8203] *단계 3: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트*

[8204] 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)퀴놀린(2.8g, 7.95 mmol), 탄산나트륨(2.53g, 23.84 mmol, 998.15 μL), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.74g, 7.95 mmol) 및 Pd(dppf)Cl2*DCM(0.5g, 612.75 μmol)를 H2O(15 mL) 및 다이옥산(50 mL)에서 아르곤하에 혼합하고 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 목적하는 추출물을 DCM으로 추출하고, Na2SO4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 조질물)를 얻었다.

[8205] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 421.3; 관측치 422.2; Rt = 1.174분.

[8206] *단계 4: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]퀴놀린*

[8207] tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g,

9.49 mmol)를 DCM(40 mL)에 용해시키고, CF3COOH(15g, 9.49 mmol)를 첨가하였다. RM을 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 2회 처리하였다. 흑색 검을 $NaHCO_3$의 수성 용액으로 처리하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 이어서 진공중 농축시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]퀴놀린(1g, 조질물)을 제공하였다.

[8208] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 321.2; 관측치 322.2; Rt = 0.682분.

[8209] *단계 5: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]퀴놀린*

[8210] 메탄올(30 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]퀴놀린(1g, 2.49 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(188.30 mg, 4.98 mmol, 175.33 μL)을 첨가하고, 이어서 하룻밤 교반하였다. RM을 진공중 농축시키고, 이어서 DCM으로 처리하고, 여과시키고, 증발시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]퀴놀린(0.75g, 조질물)을 제공하였다.

[8211] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 323.2; 관측치 324.2; Rt = 0.705분.

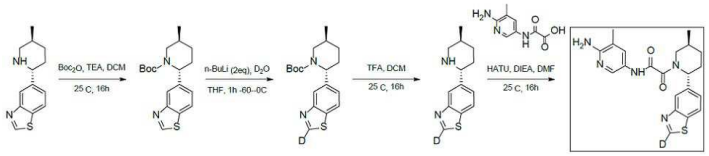
[8212] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1365)*의 합성

[8213] 이전 단계로부터의 조질의 생성물 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]퀴놀린(100.00 mg, 216.40 μmol)을 DMSO(2 mL) 중 TEA(109.49 mg, 1.08 mmol, 150.81 μL)과 혼합하고, 이어서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(54.33 mg, 259.68 μmol) 및 HATU(98.74 mg, 259.68 μmol)를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. RM을 물로 처리하고, 목적하는 생성물을 여과시키고, 물로 세척하고, DMSO에 용해시키고, 이어서 HPLC. HPLC 데이터: 시스템 2-10분 30-60% ACN +FA 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml ACN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M에 적용하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-1-피페리딜]아세트아마이드(42.3 mg, 82.19 μmol, 37.98% 수율)를 얻었다.

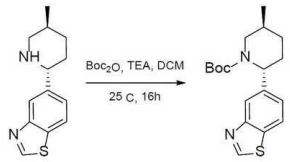
[8214] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.03 - 1.15 (m, 6H), 1.33 - 1.44 (m, 1H), 1.70 - 1.76 (m, 1H), 1.86 - 1.94 (m, 5H), 2.10 - 2.20 (m, 3H), 2.27 - 2.31 (m, 3H), 2.32 - 2.35 (m, 1H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.80 - 2.88 (m, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 2H), 4.08 - 4.24 (m, 1H), 5.35 - 5.78 (m, 3H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 7.99 - 8.10 (m, 1H), 8.23 - 8.31 (m, 1H), 10.54 - 10.66 (m, 1H).

[8215] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 514.3; 관측치 515.2; Rt = 2.125분.

[8216] **실시예 288. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-듀테리오-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(WX-TANT_17)의 합성**

[8217] 

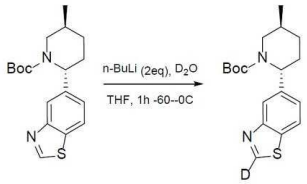
[8218] *단계 1: tert-부틸(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1- 카복실레이트(ES18795-7)의 합성*

[8219] 

[8220] DCM(10 mL) 중 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(2g, 8.61 mmol, 1 eq), TEA(1.74g, 17.22 mmol, 2.40 mL, 2 eq), Boc2O(2.82g, 12.91 mmol, 2.97 mL, 1.5 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N2로 3회 퍼지시키고, 이어서, 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 N2 분위기하에 교반하였다. LC-MS는 반응물 1이 완전히 소비되고 DCM이 증발된 것을 나타내었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에터/에틸 아세테이트=0/1 내지 3/1)에 의해 정제하여, 화합물 tert-부틸(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.4g,

7.22 mmol, 83.86% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.19 - 9.52 (m, 1 H) 8.15 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.82 - 7.94 (m, 1 H) 7.36 (dd, J=8.50, 1.25 Hz, 1 H) 5.33 (t, J=4.57 Hz, 1 H) 3.67 (br d, J=13.38 Hz, 1 H) 3.00 (dd, J=13.45, 3.81 Hz, 1 H) 2.01 - 2.22 (m, 2 H) 1.82 (br s, 1 H) 1.56 - 1.72 (m, 1 H) 1.18 - 1.33 (m, 1 H) 0.99 (d, J=6.88 Hz, 3 H). LCMS (ESI) [M+H]+ m/z 계산치 333.1, 관측치 333.2.

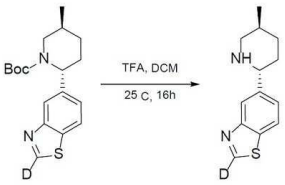
[8221] *단계 2: tert-부틸(2R,5S)-2-(2-듀테리오-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘- 1-카복실레이트(ES18795-8)의 합성*



[8222]

[8223] THF(8 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(500 mg, 1.50 mmol, 1 eq)의 용액에 n-BuLi(2.5 M, 902.37 uL, 1.5 eq)를 -60℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이어서 D2O(602.4 mg, 30.1 mmol, 20 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(염기성 조건)에 의해 정제하였다. 화합물 tert부틸(2R,5S)-2-(2-듀테리오-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 749.70 umol, 49.85% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.40 (s, 1 H) 8.15 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 7.36 (dd, J=8.38, 1.25 Hz, 1 H) 5.33 (t, J=4.57 Hz, 1 H) 3.67 (br d, J=13.51 Hz, 1 H) 3.01 (dd, J=13.51, 3.75 Hz, 1 H) 2.04 - 2.22 (m, 2 H) 1.82 (br s, 1 H) 1.53 - 1.71 (m, 1 H) 1.22 - 1.33 (m, 1 H) 1.00 (d, J=7.00 Hz, 3 H). LCMS (ESI) [M+H]+ m/z 계산치 334.1, 관측치 334.1.

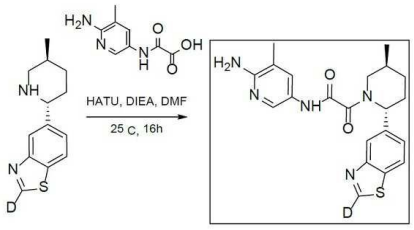
[8224] *단계 3: 2-듀테리오-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(ES18795-의 합성*



[8225]

[8226] TFA/DCM(5 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(2-듀테리오-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1- 카복실레이트(250 mg, 749.70 umol, 1 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N2로 3회 퍼지시키고, 이어서, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 N2 분위기하에 교반하였다. LCMS는 반응이 완결된 것을 나타내었다. TFA/DCM을 증발시켰다. 백색 고체로서의 조질의 생성물인 2-듀테리오-5-[(2R,5S)-5- 메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(175 mg, 조질물)은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI) [M+H]+ m/z 계산치 234.1, 관측치 234.1.

[8227] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-듀테리오-1,3-벤조티아졸- 5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ES18795-12)의 합성*

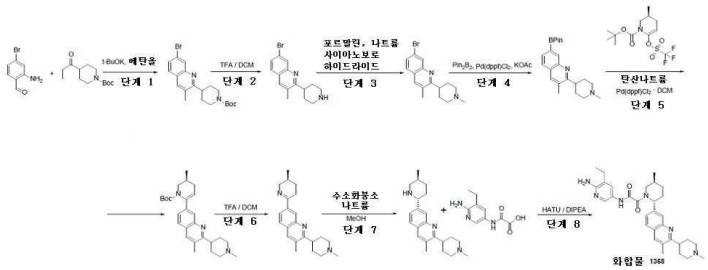


[8228]

[8229] 2-듀테리오-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(175 mg, 749.95 umol, 1 eq), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(220 mg, 1.13 mmol, 1.50 eq), HATU(570.30 mg, 1.50 mmol, 2 eq), DIEA(484.63 mg, 3.75 mmol, 653.14 uL, 5 eq) 및 DMF(10 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N2로 3회 퍼지시키고, 이어서, 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 N2 분위기하에 교반하였다. LC-MS는 ~80%의 목적 화합물이 검출된

것을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 EtOAc 30 mL(10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고, Na2SO4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(염기성 조건)에 의해 정제하였다. 화합물 N-(6- 아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-듀테리오-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2- 옥소-아세트아마이드(52 mg, 126.67 umol, 16.89% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.33 (br s, 1 H) 8.15 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 8.05 (s, 2 H) 7.49 (br d, J=8.56 Hz, 2 H) 5.17 - 5.88 (m, 3 H) 2.12 - 2.38 (m, 2 H) 2.00 - 2.11 (m, 3 H) 1.93 (br s, 1 H) 1.72 - 1.85 (m, 1 H) 1.38 (br d, J=9.90 Hz, 1 H) 1.07 (d, J=6.97 Hz, 3 H). LCMS (ESI) [M+H]+ m/z 계산치 411.1, 관측치 411.1.

[8230] **실시예 289. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1368)의 합성**

[8231] 

[8232] *단계 1: tert-부틸 4-(7-브로모-3-메틸-2-퀴놀릴)피페리딘-1-카복실레이트*

[8233] 2-아미노-4-브로모-벤즈알데하이드(1.5g, 7.50 mmol), tert-부틸 4-프로파노일피페리딘-1-카복실레이트(1.81g, 7.50 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(1.44g, 15.00 mmol)를 에탄올(20 mL)에 혼합하고, 12시간 동안 80℃에서 교반하였다. *RM*을 진공중 농축시키고, 이어서 DCM, 물로 세척하였다. 유기상을 Na2SO4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 4-(7-브로모-3-메틸-2-퀴놀릴)피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 조질물)을 제공하였다.

[8234] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 405.3; 관측치 406.0; Rt = 1.771분.

[8235] *단계 2: 7-브로모-3-메틸-2-(4-피페리딜)퀴놀린*

[8236] tert-부틸 4-(7-브로모-3-메틸-2-퀴놀릴)피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 6.17 mmol)를 DCM(19.87 mL)에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산(15g, 131.55 mmol, 10.14 mL)을 적가방식으로 첨가하였다, 이어서 0.5시간 동안 교반하였다. RM을 농축시키고, $NaHCO_3$의 수성 용액으로 처리하고, 목적하는 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 이어서 증발시켜 7-브로모-3-메틸-2-(4-피페리딜)퀴놀린(1.6g, 조질물)을 제공하였다.

[8237] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 305.2; 관측치 306.2; Rt = 0.781분.

[8238] *단계 3: 7-브로모-3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)퀴놀린*

[8239] 나트륨 사이아노보로하이드라이드(1.77g, 28.10 mmol)를 메탄올(20.08 mL) 중 7-브로모-3-메틸-2-(4-피페리딜)퀴놀린(1.6g, 4.68 mmol, HCl) 및 포르말린(1.90g, 23.41 mmol, 1.75 mL, 37% 순도)의 혼합물에 4부분으로 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 NaHCO3의 수성 용액으로 처리하고, 목적하는 생성물을 100 ml의 DCM으로 추출하고, Na2SO4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 7-브로모-3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)퀴놀린(1.1g, 조질물)을 제공하였다

[8240] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 318.1; 관측치 321.2; Rt = 0.958분.

[8241] *단계 4: 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)퀴놀린*

[8242] 다이옥산(20 mL) 중 7-브로모-3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)퀴놀린(1.1g, 3.45 mmol), 비스(파나콜라토) 다이보론(1.14g, 4.48 mmol) 및 아세트산칼륨(1.01g, 10.34 mmol, 646.17 μL)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 그 다음에, Pd(dppf)Cl2*DCM(281.39 mg, 344.57 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE-Hex의 혼합물(1:1)로 처리하고, 여과시키고, 이어서 감압하에 농축시켜 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메

틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)퀴놀린(2.2g, 조질물)을 제공하였다.

[8243] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.193분.

[8244] *단계 5: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트*

[8245] 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)퀴놀린(2g, 5.46 mmol), 탄산나트륨(1.74g, 16.38 mmol, 685.66 μL), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.89g, 5.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl2*DCM(343.47 mg, 420.92 μmol)을 H2O(15 mL)에 혼합하고, 다이옥산(50 mL)에서 아르곤하에 혼합하고, 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 목적하는 생성물을 DCM으로 추출하고, Na2SO4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.8g, 조질물)를 얻었다.

[8246] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 435.3; 관측치 436.3; Rt = 1.161분.

[8247] *단계 6: 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]퀴놀린의 합성*

[8248] tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.8g, 2.89 mmol)를 DCM(40 mL)에 용해시키고, CF3COOH(15g, 2.89 mmol)를 첨가하였다. RM을 3시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 2회 처리하였다. 흑색 검을 NaHCO3의 수성 용액으로 처리하고, 이어서 DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na2SO4 위에서 건조시켰다. 이어서 진공중 농축시켜 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]퀴놀린(600 mg, 조질물)을 제공하였다.

[8249] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 335.2; 관측치 336.2; Rt = 0.737분.

[8250] *단계 7: 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]퀴놀린의 합성*

[8251] 메탄올(15 mL) 중 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]퀴놀린(600 mg, 1.25 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(94.73 mg, 2.50 mmol, 88.20 μL)을 첨가하고, 이어서 하룻밤 교반하였다. RM을 진공중 농축시키고, 이어서 DCM 및 물로 처리하고, 유기상을 물로 세척하고, Na2SO4 위에서 건조시키고, 증발시켜 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]퀴놀린(0.5g, 조질물)을 제공하였다.

[8252] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 0.765분.

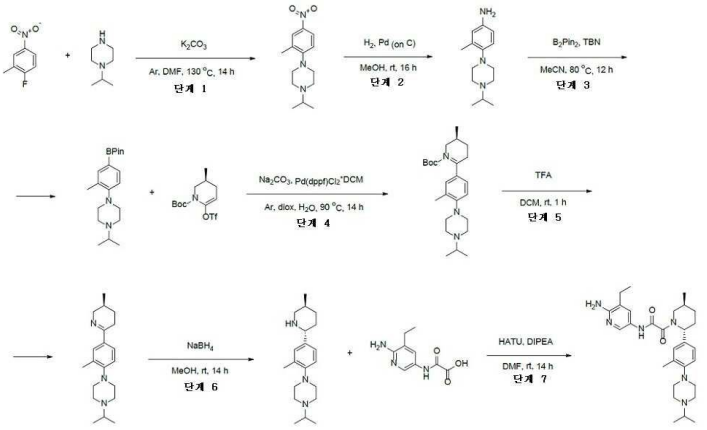
[8253] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1868)의 합성*

[8254] 이전 단계로부터의 조질의 생성물 3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]퀴놀린(100.00 mg, 192.59 μmol)을 DMSO(1.95 mL) 중 TEA(97.44 mg, 962.96 μmol, 134.22 μL)와 혼합하고, 이어서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(48.35 mg, 231.11 μmol) 및 HATU(87.88 mg, 231.11 μmol)를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. RM을 물로 처리하고, 목적하는 생성물을 여과시키고, 물로 세척하고, DMSO에 용해시키고, 이어서 HPLC에 적용하였다. HPLC 데이터: SYSTEM 2-10분 30-60% ACN +FA 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml ACN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-퀴놀릴]-1-피페리딜]아세트아마이드(14.2 mg, 26.86 μmol, 13.95% 수율)를 얻었다.

[8255] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.33 - 1.42 (m, 1H), 1.69 - 2.02 (m, 7H), 2.09 - 2.35 (m, 9H), 2.40 - 2.43 (m, 2H), 2.94 - 3.02 (m, 4H), 3.50 - 4.09 (m, 1H), 5.29 - 5.77 (m, 3H), 7.41 - 7.54 (m, 2H), 7.76 - 7.87 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 2H), 10.53 - 10.61 (m, 1H).

[8256] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 530.2; 관측치 528.4; Rt = 2.396분.

[8257] **실시예 290. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1163)의 합성**

[8258] 

[8259] *단계 1: 1-아이소프로필-4-(2-메틸-4-나이트로-페닐)피페라진의 합성*

[8260] 1-아이소프로필피페라진(2.5g, 19.50 mmol, 2.79 mL), 1-플루오로-2-메틸-4-나이트로-벤젠(4.23g, 27.30 mmol), 탄산칼륨(6.74g, 48.75 mmol, 2.94 mL)을 DMF(20 mL)에서 Ar하에 혼합였다. 반응 혼합물을 하룻밤 130 ℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 진공 중 증발시켜 1-아이소프로필-4-(2-메틸-4-나이트로-페닐)피페라진(4.8g, 조질물)을 제공하였다.

[8261] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 264.2; 관측치 264.2; Rt = 0.880분.

[8262] *단계 2: 4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-아닐린**의 합**성*

[8263] 메탄올 중 1-아이소프로필-4-(2-메틸-4-나이트로-페닐)피페라진(4.8g, 18.23 mmol) 및 Pd/C(1.94g, 18.23 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 H_2 분위기하에 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 증발시켰다. 잔사를 헥산에서 결정화시켜 4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-아닐린(2.7g, 11.57 mmol, 63.48% 수율)을 제공하였다.

[8264] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 234.2; 관측치 234.4; Rt = 0.539분.

[8265] *단계 3: 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진**의 합**성*

[8266] 4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-아닐린(2.65g, 11.36 mmol) 및 비스(파나콜라토)다이보론(3.46g, 13.63 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에서 칭량하였다. 이어서 MeCN(25 mL) 및 tert-부틸 나이트라이트(1.76g, 17.03 mmol, 2.03 mL)를 연속해서 첨가하였다. 얻어진 반응 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다(N_2 방출은 5 내지 15분에 완결되었다). 이 용액을 이어서 감압하에 농축시키고, 조질의 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진(6g, 조질물)을 얻었다.

[8267] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 345.2; Rt = 1.027분.

[8268] *단계 4: tert-부틸 rac-(3S)-6-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8269] 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진(5.8g, 16.85 mmol), tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.82g, 16.85 mmol) 및 탄산나트륨(3.57g, 33.69 mmol, 1.41 mL)을 다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼지시키고, $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(687.85 mg, 842.29 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 물(5 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*15 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다.

[8270] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 414.2; Rt = 1.287분.

[8271] *단계 5: 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진의 합*

성

[8272] 트라이플루오로아세트산(23.16g, 203.10 mmol, 15.65 mL을 DCM(20 mL) 중 tert-부틸 rac-(3S)-6-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7g, 16.92 mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(100 mL)로 희석시켰다. 얻어진 생성물의 TFA염의 용액을 암갈색 유성 잔사로부터 따라내고, 이것을 추가로 물(2*25 mL)로 헹구었다. 합한 수성 용액을 면 패드를 통해서 여과시켜 흔적량의 유성 불순물을 제거하고, 이어서 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11 내지 12로 염기성화시키고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진(1.5g, 4.79 mmol, 28.27% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다

[8273] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 314.2; Rt = 0.643분.

[8274] *단계 6: 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진의 합성*

[8275] 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진(1.5g, 4.79 mmol)을 메탄올(15 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(362.06 mg, 9.57 mmol, 337.11 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(30 mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(0.5g, 1.58 mmol, 33.12% 수율)을 얻었다.

[8276] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.2; 관측치 316.2; Rt = 0.670분.

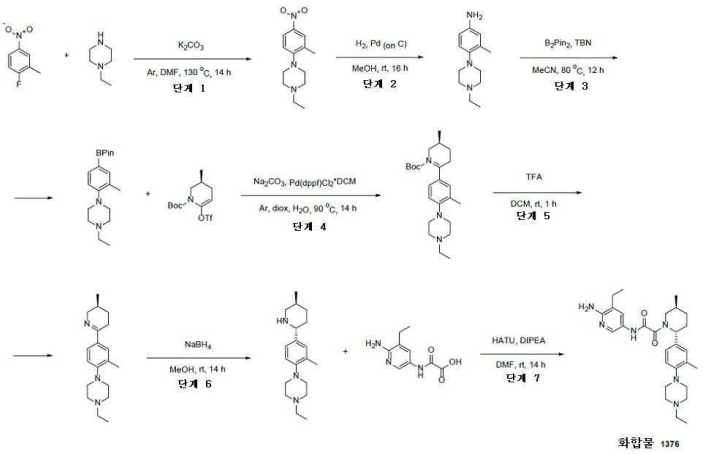
[8277] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 7234)의 합성*

[8278] 1-아이소프로필-4-[2-메틸-4-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(150 mg, 475.44 μmol)을 DMF(2 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(481.10 mg, 4.75 mmol, 662.67 μL)을 첨가하고 나서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(99.46 mg, 475.44 μmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(271.17 mg, 713.17 μmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(2-10분 0-65% 물/MeOH+NH3 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(22.3 mg, 44.01 μmol, 9.26% 수율)를 얻었다.

[8279] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.01 (m, 9H), 1.07 - 1.14 (m, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 2.21 - 2.25 (m, 3H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.53 - 2.58 (m, 4H), 2.65 - 2.70 (m, 1H), 2.72 - 2.77 (m, 0.3H), 2.78 - 2.85 (m, 4H), 3.18 - 3.23 (m, 0.7H), 3.43 - 4.01 (m, 1H), 5.03 - 5.54 (m, 1H), 5.55 - 5.67 (m, 2H), 6.95 - 7.02 (m, 1H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 1H), 10.39 - 10.64 (m, 1H).

[8280] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 507.4; Rt = 0.838분.

[8281] **실시예 291. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1376)의 합성**

[8282] 

[8283] *단계 1: 1-에틸-4-(2-메틸-4-나이트로-페닐)피페라진의 합성*

[8284] 1-에틸피페라진(2.5g, 21.89 mmol, 2.78 mL), 1-플루오로-2-메틸-4-나이트로-벤젠(4.75g, 30.65 mmol), 탄산칼륨(9.08g, 65.68 mmol, 3.96 mL)을 DMF(25 mL)에 혼합하고, Ar하에 교반하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 유기상을 진공중 증발시켜 1-에틸-4-(2-메틸-4-나이트로-페닐)피페라진(5g, 조질물)을 제공하였다.

[8285] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 250.2; 관측치 250.2; Rt = 0.761분.

[8286] *단계 2: 4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-아닐린의 합성*

[8287] 메탄올 중 1-에틸-4-(2-메틸-4-나이트로-페닐)피페라진(5g, 20.06 mmol) 및 Pd/C(2.13g, 20.06 mmol)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 H_2 분위기하에 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 증발시켰다. 잔사를 헥산 중 결정화시켜 4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-아닐린(2.9g, 13.22 mmol, 65.93% 수율)을 제공하였다.

[8288] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 220.2; 관측치 220.4; Rt = 0.511분.

[8289] *단계 3: 1-에틸-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진의 합성*

[8290] 4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-아닐린(2.8g, 12.77 mmol) 및 비스(파나콜라토)다이보론(3.89g, 15.32 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에서 칭량하였다. 이어서 MeCN(28 mL) 및 tert-부틸 나이트라이트(1.97g, 19.15 mmol, 2.28 mL)를 연속해서 첨가하였다. 얻어진 반응 용액을 12시간 동안 80℃에서 교반하였다(N2 방출은 5 내지 15분 이내에 완결되었다). 이 용액을 이어서 감압하에 농축시키고, 조질의 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-에틸-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진(7g, 조질물)을 얻었다.

[8291] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 331.2; Rt = 1.005분.

[8292] *단계 4: tert-부틸 rac-(3S)-6-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8293] 1-에틸-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진(6.8g, 20.59 mmol), tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.11g, 20.59 mmol) 및 탄산나트륨(4.36g, 41.18 mmol, 1.72 mL)을 다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 purged 아르곤으로 10분 동안 및 여기에 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(840.69 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 물(5 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*15 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다.

[8294] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 400.2; Rt = 1.270분.

[8295] *단계 5: 1-에틸-4-[2-메틸-4-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진의 합성*

[8296] 트라이플루오로아세트산(23.97g, 210.23 mmol, 16.20 mL)을 DCM(20 mL) 중 tert-부틸 rac-(3S)-6-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7g, 17.52 mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(100 mL)로 희석시켰다. 얻어진 생성물의 TFA염의 용액을 암갈색 유성 잔사로부터 따라내고, 이것을 추가로 물(2*25 mL)로 헹구었다. 합한 수성 용액을 면 패드를 통해서 여과시켜 흔적량의 유성 불순물을 제거하고, 이어서 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11 내지 12로 염기성화시키고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 1-에틸-4-[2-메틸-4-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진(1.2g, 4.01 mmol, 22.87% 수율)을 연황색 검으로서 *제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다*

[8297] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 300.4; Rt = 0.682분.

[8298] *단계 6: 1-에틸-4-[2-메틸-4-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진의 합성*

[8299] 1-에틸-4-[2-메틸-4-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진(1.2g, 4.01 mmol)을 메탄올(12 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(303.19 mg, 8.01 mmol, 282.30 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(30 mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na2SO4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 1-에틸-4-[2-메틸-4-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(0.5g, 1.66 mmol, 41.39% 수율)을 얻었다.

[8300] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 302.2; Rt = 0.643분.

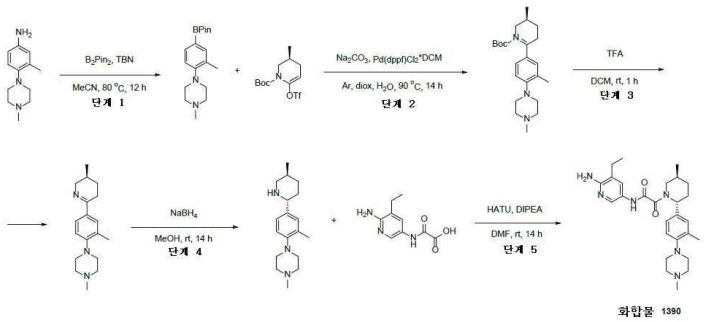
[8301] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1376)의 합성*

[8302] 1-에틸-4-[2-메틸-4-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(150 mg, 497.56 μmol)을 DMF(1.38 mL)*에 용해시키고,* 트라이에틸아민(503.49 mg, 4.98 mmol, 693.51 μL)을 첨가하고 나서 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(104.09 mg, 497.56 μmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(283.78 mg, 746.35 μmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(2-10분 0-55% 물/ACN+fa 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분ACN; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(7.9 mg, 16.04 μmol, 3.22% 수율)를 얻었다.

[8303] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.04 (m, 6H), 1.07 - 1.14 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 2.07 (m, 1H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 2.21 - 2.27 (m, 3H), 2.35 - 2.41 (m, 5H), 2.73 - 3.06 (m, 8H), 3.95 - 4.21 (m, 1H), 5.01 - 5.55 (m, 1H), 5.55 - 5.68 (m, 2H), 6.95 - 7.16 (m, 3H), 7.43 - 7.57 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 10.43 - 10.55 (m, 1H).

[8304] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 494.4; Rt = 0.881분.

[8305] **실시예 292. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1390)의 합성**

[8306] 

[8307] *단계 1: 1-메틸-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진의 합성*

[8308] 3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(4.5g, 21.92 mmol) 및 비스(파나콜라토)다이보론(6.12g, 24.11 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에서 칭량하였다. 이어서, MeCN(120 mL) 및 tert-부틸 나이트라이트(3.39g, 32.88 mmol, 3.91 mL)를 연속해서 첨가하였다. 얻어진 반응 용액을 12시간 동안 80℃에서 교반하였다(N2 방출은 5 내지 15분 이내에 완결되었다). 이 용액을 이어서 감압하에 농축시키고, 조질의 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-메틸-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진(1.5g, 4.74 mmol, 21.64% 수율)을 얻었다.

[8309] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 317.2; Rt = 0.893분.

[8310] *단계 2: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[8311] 1-메틸-4-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진(1.35g, 4.27 mmol), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.41g, 4.27 mmol) 및 탄산나트륨(678.68 mg, 6.40 mmol, 268.04 μL)을 다이옥산(15 mL)에서 함께 혼합하고, H2O(5 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 3회 아르곤으로 다시 채웠다. Pd(dppf)Cl2 DCM(174.30 mg, 213.44 μmol)을 이러한 혼합물에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물(15 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 물(10 mL) 및 EtOAc(20 mL)로 헹구었다. 여과액을 분액 깔때기로 옮기고, 유기층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.75g, 조질물)를 얻었다.

[8312] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 386.2; Rt = 1.055분.

[8313] *단계 3: 1-메틸-4-[2-메틸-4-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진의 합성*

[8314] tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.75g, 1.95 mmol)를 DCM(3 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 K_2CO_3 용액에 붓고 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 1-메틸-4-[2-메틸-4-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진(0.6g, 조질물)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 286.2; 관측치 286.2; Rt = 0.787분.

[8315] *단계 4: 1-메틸-4-[2-메틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진의 합성*

[8316] 1-메틸-4-[2-메틸-4-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페닐]피페라진(0.6g, 2.10 mmol)을 메탄올(10 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(159.05 mg, 4.20 mmol, 148.09 μL)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 DCM(10 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 시트르 산 용액(2*10 mL)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 DCM(3*10 mL) 로 세척하고, 이어서 K_2CO_3로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*15 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 1-메틸-4-[2-메틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(0.2g, 695.79 μmol, 33.10% 수율)을 얻었다.

[8317] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 288.2; Rt = 0.713분.

[8318] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1390)의 합성*

[8319] 1-메틸-4-[2-메틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(270 mg, 939.32 μmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(950.50 mg, 9.39 mmol, 1.31 mL)을 첨가하고 나서, 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(196.51 mg, 939.32 μmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(535.74 mg, 1.41 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날, 이것을 진공중 증발시키고, HPLC(2-10분 0-30% 아세토나이트릴+fa 30분(로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-

피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12.6 mg, 26.33 μmol, 2.80% 수율) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10 mg, 20.89 μmol, 2.22% 수율)를 얻었다.

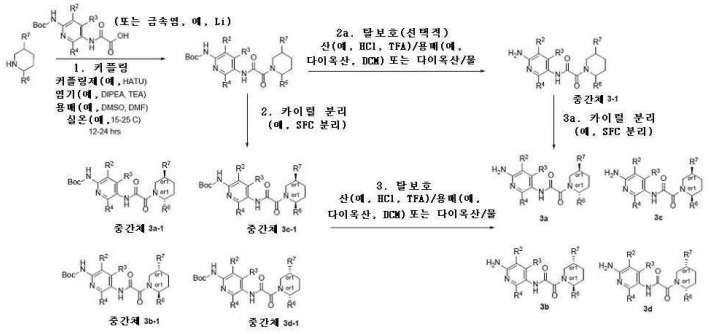
[8320] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 (t, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.09 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.25 (m, 7H), 2.31 - 2.36 (m, 1H), 2.38 - 2.42 (m, 2H), 2.72 - 3.22 (m, 7H), 3.40 - 4.00 (m, 1H), 5.03 - 5.53 (m, 1H), 5.58 - 5.68 (m, 2H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.96 - 8.09 (m, 1H), 10.41 - 10.55 (m, 1H).

[8321] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 480.2; Rt = 0.741분.

[8322] *반응식 C. 화학식 3의 화합물의 합성*

[8323] 화학식 3, 3a, 3b, 3c 및 3d의 화합물은, R^1이 NH_2이고 R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 및 R^8 가 본 명세서에 기재된 바와 같은 것인 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)의 화합물이다

[8324] **일반적 절차 3**

[8325] 

[8326] 분리 단계는 선택적이고, 상세히 설명된 절차에 기재된 바와 같이, 소정의 경우에 시스/트랜스 부분입체이성질체를 분리하는 데, 소정의 경우에 별개의 거울상이성질체를 분리하는 데 사용되는 것에 유의한다. 소정의 경우에, 출발 피페리딘은 정의된 시스 또는 트랜스 배치에 있고 - 이러한 경우에, 카이럴 분리 단계는 묘사된 4개 중 2개의 거울상이성질체로만 얻는다.

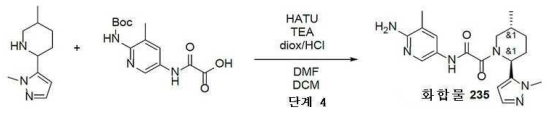
[8327] 반응식 C에 나타낸 바와 같이, 화학식 (3a), (3b), (3c) 및 (3d)의 화합물은 화학식 (3-1)의 화합물의 혼합물로부터 분리될 수 있되, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8 및 n은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 카이럴 분리 방법은 당업자에 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 카이럴 분리는 카이럴 HPLC 정제(칼럼: AD-H III(250*20 mm, 5 μm)의 사용을 통해서 달성될 수 있다. 예시적인 용리액은, 헥산, IPA, MeOH, MeCN 및 H_2O, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[8328] 대안적으로, 화학식 (3a), (3b), (3c) 및 (3d)의 화합물은 중간체 (3a-1), (3b-1), (3c-1) 및 (3d-1)로부터 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 탈보호는 카이럴 분리 전 또는 후에 일어날 수 있다. 보호기 -PG(예컨대, -Boc)를 제거하기 위한 조건은, 예를 들어, 산성 조건(예컨대, 물/다이옥산, 양성자성 용매(예컨대, 메탄올) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이옥산) 중 염산, 비양성자성 용매(예컨대, 다이클로로메탄, 클로로폼 등) 중 TFA)를 이용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 다이옥산 중 HCl(4.0M)을 이용한다. 일부 실시형태에서, 탈보호 단계는 DCM 중 HCl(4.0M)을 이용한다.

[8329] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 아마이드 결합 커플링을 포함하는 방법을 통해서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아마이드 결합 커플링은 피페라딘 및 카복실산을 이용한다. 아마이드 결합 커플링을 용이하게 하는 것으로 알려진 조건의 예는 커플링제, 예컨대, CDI, HATU, HOBT, HBTU 또는 PyBOP, 염기, 예컨대, 수소화물 염기, 예컨대, NaH 또는 KH, 아민 염기, 예컨대, DBU, NEt_3 및 $NEt(^iPr)_2$ 또는 탄산염 염기, 예컨대, Na_2CO_3, K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3를 첨가하는 것 및 일 실시형태에서 반응물을 0℃에서 내지 실온에서 또는 다른 실시형태에서 70℃ 이상의 온도에서, 예를 들어 70℃ 내지 110℃의 범위, 또는 70℃에 내지 80℃의 범위의 온도에서,

또는 80℃에서 교반하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 반응은, 제한 없이, DMF 및 MTBE와 같은 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, Et_3N 및 DMF의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, Et_3N 및 MeCN의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 TATU, Et_3N 및 DMF의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, DIPEA 및 DMSO의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, DIPEA 및 DMF의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 HATU, TEA 및 DMSO의 사용을 포함한다.

[8330] **실시예 293. *rac*-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-*1H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 235)의 합성**

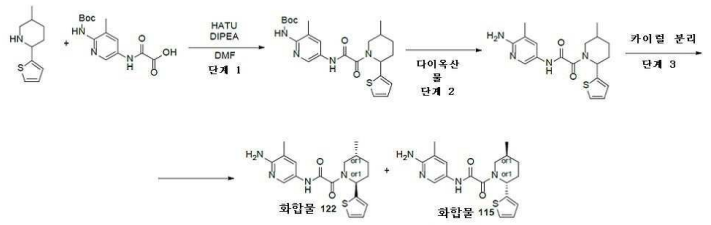
[8331] 

[8332] 트라이에틸아민(1.41g, 13.95 mmol, 1.94 mL)을 DMF(5 mL) 중 중간체 합성 2A로부터의의 5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘(250 mg, 1.39 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(411.82 mg, 1.39 mmol) 및 HATU(583.30 mg, 1.53 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 DCM(4 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4.20g, 16.01 mmol, 5.25 mL, 13.9% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 잔사를 20-40% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올을 사용하는 역상 HPLC(칼럼:XBridge C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 **화합물 235** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(201 mg, 563.94 μmol, 40.44% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8333] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.05 (m, 3H), 1.35 - 1.46 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 2.14 (m, 5H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 3H), 5.40 - 5.66 (m, 2H), 5.66 - 5.79 (m, 1H), 6.38 - 6.54 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.91 - 8.23 (m, 1H), 10.34 - 10.54 (m, 1H).

[8334] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 356.4; 관측치 357.2; Rt = 1.889분.

[8335] **실시예 294. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 122, 화합물 115)의 합성**

[8336] 

[8337] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8338] DIPEA(461.13 mg, 3.57 mmol, 621.47 μL)를 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(421.43 mg, 1.43 mmol) 및 5-메틸-2-(2-티엔일)피페리딘(258.74 mg, 1.43 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF 중 HATU(569.78 mg, 1.50 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 이것을 HPLC(칼럼 SunFire 100*20mm 5 um, MeCN+NH_3 용리액으로서 혼합물)에 적용하여 순수한 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.27g, 588.78 μmol, 41.26% 수율)를 제공하였다.

[8339] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.04 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.62 (m, 1H),

3.48 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.31 (m, 1H).

[8340] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 458.4; 관측치 459.2; Rt = 3.715분.

[8341] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8342] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(279.14 mg, 608.71 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(5 mL)에 용해시켰다. 이어서, 얻어진 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 용액을 진공중 증발시킨 후 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(87 mg, 242.71 μmol, 39.87% 수율)를 제공하였다.

[8343] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 9.07 (m, 1H).

[8344] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.4; 관측치 359.2; Rt = 2.688분.

[8345] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 122** 및 화합물 **115**)*

[8346] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 75-15-15, 12 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 900 mkl. 87 mg의 라세미체로부터, 17.8 mg 및 22.7 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[8347] **rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2S,5R)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 122:**

[8348] **체류 시간: 23.37분**

[8349] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.67 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 10.48 (m, 1H).

[8350] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.4; 관측치 359.2; Rt = 2.275분.

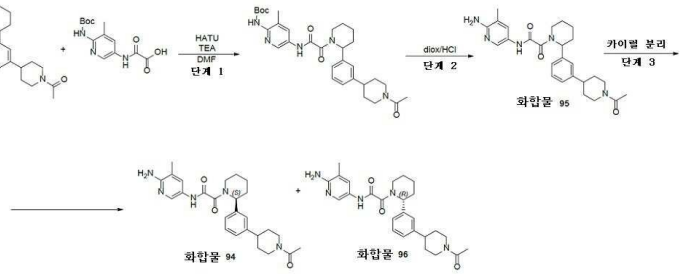
[8351] **rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 115:**

[8352] **체류 시간: 18.58분**

[8353] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.40 (t, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.71 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 10.48 (m, 1H).

[8354] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.4; 관측치 359.2; Rt = 2.278분.

[8355] **실시예 295. 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 95, 화합물 94, 화합물 96)의 합성**

[8356] 

[8357] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8358] DMF(3 mL) 중 1-[4-[3-(2-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(161.65 mg, 564.42 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 677.30 μmol) 및 HATU(257.53 mg, 677.30 μmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(171.34 mg, 1.69 mmol, 236.01 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 조질물)를 얻었다. 이것은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8359] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 563.6; 관측치 564.2; Rt = 1.371분.

[8360] *단계 2: 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 95**)의 합성*

[8361] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.3g, 532.21 μmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(3.20g, 87.77 mmol, 4 mL)에 용해시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 진공중 건조시켜 조질의 생성물(0.7g)을 얻었다. 이 화합물을 HPLC(LC 09 40-40-60% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 463 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um), 제2 HPLC(LC 11 50-50-60% 0-1-5분 물-아세토나이트릴, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴), 목표 질량 463 칼럼: SunFire C18 100x19mm, 5um)에 의해 정제하여 2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(61 mg, 131.59 μmol, 24.72% 수율)를 얻었다.

[8362] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.67 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.11 (m, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 4.14 (m, 3H), 4.84 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 9.08 (m, 1H).

[8363] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.6; 관측치 464.2; Rt = 2.592분.

[8364] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 94** 및 화합물 **96**)*

[8365] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 1 mkl. 53 mg의 라세미체로부터, 16 mg 및 18 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[8366] **rel-(R)-2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 피크 1 화합물 94:**

[8367] **체류 시간: 18.09분**

[8368] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.42 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.79 (m, 3H), 2.01 (m, 6H), 2.62 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 5.61 (m, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 10.53 (m, 1H).

[8369] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.6; 관측치 464.2; Rt = 3.543분.

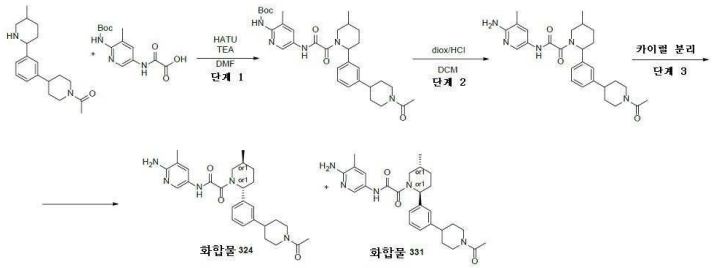
[8370] **rel-(R)-2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 피크 2 화합물 96:**

[8371] **체류 시간: 23.84분**

[8372] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.42 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.79 (m, 3H), 2.01 (m, 6H), 2.66 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 5.60 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 10.53 (m, 1H).

[8373] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 463.6; 관측치 464.2; Rt = 3.544분.

[8374] **실시예 296. 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 324, 화합물 331)의 합성**

[8375] 

[8376] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8377] DMF(5 mL) 중 1-[4-[3-(5-메틸-2-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]에탄온(0.4g, 1.33 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(393.15 mg, 1.33 mmol) 및 HATU(556.86 mg, 1.46 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(673.62 mg, 6.66 mmol, 927.85 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 조질물)를 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8378] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.73 (m, 3H), 1.98 (m, 5H), 2.16 (m, 3H), 2.65 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.91 (m, 3H), 8.39 (m, 1H), 9.04 (m, 1H), 11.03 (m, 1H).

[8379] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 577.6; 관측치 578.2; Rt = 1.396분.

[8380] *단계 2: 2-(2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8381] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 1.21 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공중 증발시키고, HPLC: 50-55% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 478 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 2-[2-[3-(1-아세틸-4-피페리딜)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(200 mg, 418.76 μmol, 34.56% 수율)를 제공하였다.

[8382] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.78 (m, 7H), 2.02 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.63 (m, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 10.54 (m, 1H).

[8383] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.6; 관측치 478.2; Rt = 2.475분.

[8384] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 324** 및 **화합물 331**)*

[8385] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 10 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 500 mkl. 200 mg의 라세미체로부터, 63 mg 및 60 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[8386] **rel-2-((2R,5S)-2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 피크 2 화합물 324:**

[8387] **체류 시간: 36.18분**

[8388] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m,

2H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.50 (m, 1H).

[8389] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.6; 관측치 478.2; Rt = 2.441분.

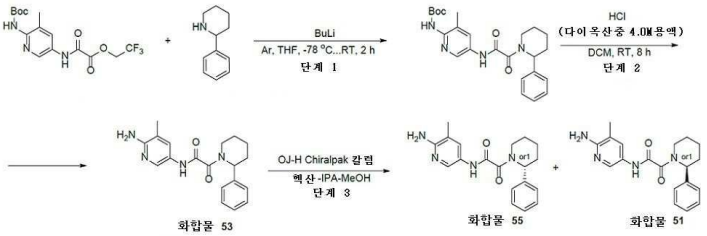
[8390] **rel-2-((2R,5S)-2-(3-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드 피크 1 화합물 331:**

[8391] **체류 시간: 22.94분**

[8392] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 2.07 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.50 (m, 1H).

[8393] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.6; 관측치 478.2; Rt = 2.445분.

[8394] **실시예 297. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(화합물 53, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 55) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 51)의 합성**



[8395]

[8396] *단계 1: N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8397] THF(15 mL) 중 2-페닐피페리딘(345.82 mg, 1.75 mmol, HCl)의 용액에 부틸리튬(481.83 mg, 7.52 mmol, 3 mL)을 적가방식으로 -78℃에서 Ar하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.66g, 1.75 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(aq)(40 ml)로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.67g, 조질물)를 제공하였다.

[8398] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.352분.

[8399] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(**화합물 53**)의 합성*

[8400] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)을 DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.67g, 1.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.5g를 분취 45-70% 0-9.5분 물-메탄올, 유량 30 mL/분에 의해 정제하여 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(16.30 mg, 43.48 μmol, 2.85% 수율, HCl)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (m, 3H), 1.99 (m, 3H), 2.11 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 6.19 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 9.12 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 338.2; 관측치 339.2; Rt = 0.922분.

[8401] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 55**) 및 N-*

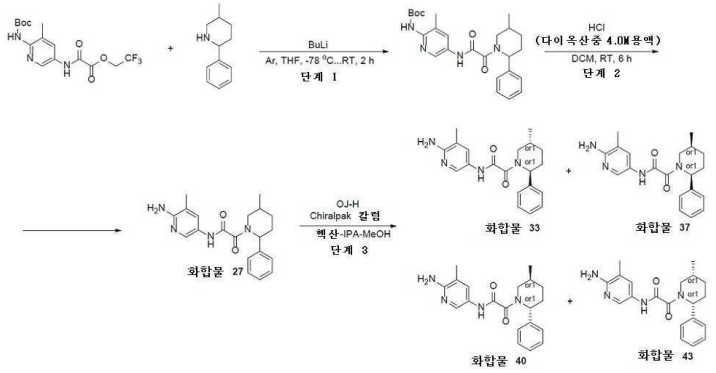
*(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 51**)의 합성*

[8402] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25%, 15 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 55** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(0.0027g, 7.20 μmol, 16.56% 수율, HCl; RT = 34.348분) 및 화합물 **51** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(0.0026g, 6.94 μmol, 15.95% 수율, HCl; RT = 15.833분)를 제공하였다.

[8403] **화합물 51:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 15.411분. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 338.2; 관측치 339.2; Rt = 1.048분.

[8404] **화합물 55:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 41.216분. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 338.2; 관측치 339.2; Rt = 1.043분.

[8405] **실시예 298. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 27), N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 33), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 37), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 43), 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 40)의 합성**

[8406] 

[8407] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8408] THF(15 mL) 중 5-메틸-2-페닐-피페리딘(222.97 mg, 1.27 mmol)의 용액에 부틸리튬(268.91 mg, 4.20 mmol, 2.4 mL)를 적가방식으로 -78℃에서 Ar하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.48g, 1.27 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 30분 동안, 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(수성)(30 ml)로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.54g, 조질물)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (d, 3H), 1.16 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.19 (m, 5H), 8.04 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.419분.

[8409] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 27**)의 합성*

[8410] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)을 DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.54g, 1.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.4g를 분취 50-75% 0-10.5분 물-메탄올, 유량 30 mL/분에 의해 정제하여, 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.0167g, 42.94 μmol, 3.60% 수율, HCl)를 제공하였다. ^1H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.85 (m, 2H), 1.13 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 8.02 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.4; Rt = 2.499분.

[8411] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 33**), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 37**), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 43**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 40**)의 합성*

[8412] N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(22.0 mg, 62.42 μmol)의 카이럴 분리는 OJ-H Chiralpak 칼럼, 용매 혼합물로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량 15 ml/분을 사용해서 수행하여, **화합물 33** - N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(7.8 mg, 22.13 μmol, 35.45% 수율; RT = 22.466분), **화합물 37** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(3.4 mg, 9.65 μmol, 15.45% 수율; RT = 17.308분), **화합물 43** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(2.7 mg, 7.66 μmol, 12.27% 수율; RT = 42.900분), 및 화합물 **40** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(7.8 mg, 22.13 μmol, 35.45% 수율; RT = 49.446분)를 황색 고체로서 제공하였다.

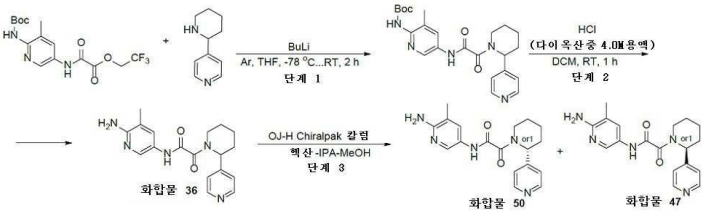
[8413] **화합물 33:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 23.187분. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 5.82 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 9.08 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.0; Rt = 3.821분.

[8414] **화합물 37:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 16.722분. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.56 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.03 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.0; Rt = 3.789분.

[8415] **화합물 43:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) =47.178분. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.04 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.0; Rt = 3.792분.

[8416] **화합물 40:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 57.061분. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)) δ 1.11 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 4.73 (m, 3H), 6.17 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.08 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.0; Rt = 3.710분.

[8417] **실시예 299. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 36), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 50) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 47)의 합성**

[8418] 

[8419] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8420] THF(19 mL) 중 4-(2-피페리딜)피리딘(300.97 mg, 1.86 mmol)의 용액에 부틸리튬(392.19 mg, 6.12 mmol, 2.45 mL)을 -78℃에서 Ar하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.7g, 1.86 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(수성)(30 ml)로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조상태로 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.48g, 1.09 mmol, 58.87% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DCMSO-d_6) δ 0.87 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.08 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.45 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 1.033분.

[8421] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 36**)의 합성*

[8422] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(640.00 mg, 17.55 mmol, 0.8 mL)을 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.48g, 1.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.32g를 분취 20-70% 메탄올-NH_3, 유량 30 mL/분에 의해 정제하여 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.037g, 109.02 μmol, 9.98% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.53 (m, 2H), 10.41 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 0.522분.

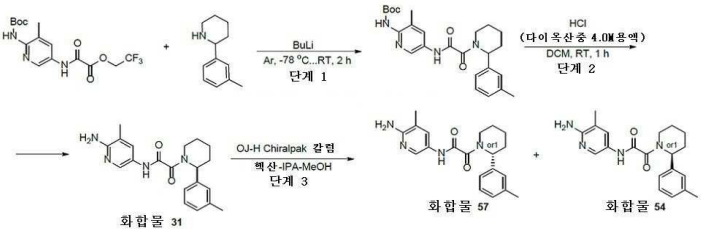
[8423] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 50**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 47**)의 합성*

[8424] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25%, 15 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 50** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.0125g, 36.83 μmol, 31.25% 수율; RT = 27.483분) 및 화합물 **47** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.0108g, 31.82 μmol, 27.00% 수율; RT = 14.224분)를 제공하였다.

[8425] **화합물 47:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 15.367분. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.17 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.79 (m, 3H), 6.26 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 9.14 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 341.2; Rt = 2.309분.

[8426] **화합물 50:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 39.557분. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.81 (m, 3H), 6.26 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 9.13 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 341.2; Rt = 2.352분.

[8427] **실시예 300. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 31), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 57) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 54)의 합성**

[8428] 

[8429] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8430] THF(15 mL) 중 2-(m-톨릴)피페리딘(315.87 mg, 1.80 mmol)의 용액에 부틸리튬(380.98 mg, 5.95 mmol, 2.4 mL)을 -78℃에서 Ar하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(0.68g, 1.80 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 30분 동안, 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(수성)(30 ml)로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.64g, 1.41 mmol, 78.47% 수율)를 제공하였다. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.449분.

[8431] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 31**)의 합성*

[8432] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)을 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.64g, 1.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.51g을 분취 50-100% 0-9.5분 물-메탄올, 유량 30ml/분에 의해 정제하여, 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(54.70 mg, 140.66 μmol, 9.95% 수율, HCl)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.73 (m, 3H), 6.13 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 9.18 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 1.013분.

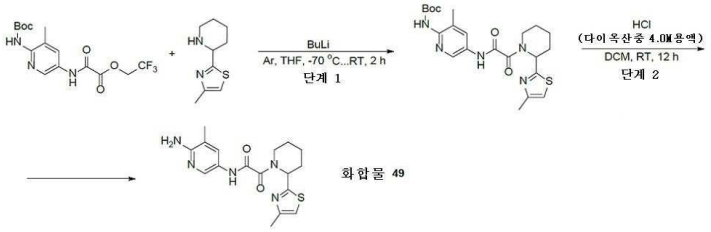
[8433] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 57**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 54**)의 합성*

[8434] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 15 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 57** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0145g, 41.14 μmol, 94.62% 수율; RT = 24.885분) 및 화합물 **54** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.70 mg, 38.87 μmol, 89.40% 수율; RT = 11.660분)를 제공하였다.

[8435] **화합물 54:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 11.352분. ^1H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 1.62 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 4.60 (m, 3H), 6.17 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 9.08 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.0; Rt = 3.847분.

[8436] **화합물 57:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분) = 31.245분. ^1H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 1.19 (d, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 9.08 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.0; Rt = 3.854분.

[8437] **실시예 301. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-메틸티아졸-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 49)의 합성**



[8438]

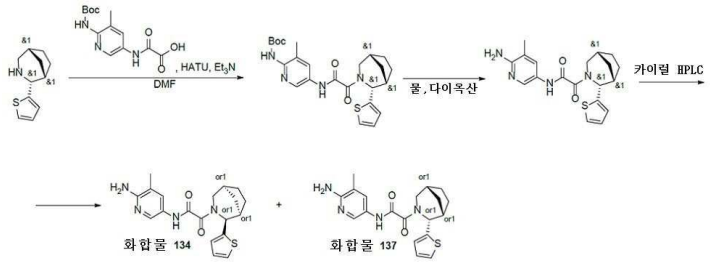
[8439] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(4-메틸티아졸-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8440] THF(15 mL) 중 4-메틸-2-(2-피페리딜)티아졸(217.40 mg, 1.19 mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(600.00 mg, 1.19 mmol)의 용액에 헥산 중 2.5M n-부틸리튬 용액(252.12 mg, 3.94 mmol, 1.6 mL)을 적가방식으로 -70℃에서 Ar하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 -50℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(수성)(40 ml)로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(20 mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(4-메틸티아졸-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 조질물)를 제공하였다. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 1.318분.

[8441] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-메틸티아졸-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 49**)의 합성*

[8442] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(141.67 mg, 544.00 μmol, 177.09 μL, 14% 순도)을 DCM(20 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(4-메틸티아졸-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 54.40 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 0.5g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5um; 이동상으로서 40-40-65%, 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 49** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-메틸티아졸-2-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 22.26 μmol, 40.91% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 2.11 (m, 3H), 2.41 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 9.19 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 359.2; 관측치 360.2; Rt = 2.128분.

[8443] **실시예 302. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(화합물 134 및 화합물 137)의 합성**



[8444]

[8445] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(1S,4S,5R)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8446] DMF(3 mL) 중 (1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(400.00 mg, 2.07 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(611.03 mg, 2.07 mmol), HATU(826.13 mg, 2.17 mmol) 및 트라이에틸아민(1.05g, 10.35 mmol, 1.44 mL)의 현탁액을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 조질의 생성물을 역상 HPLC 정제(용리액: 1 - 6분, 45% 물-아세토나이트릴; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴)에 적용하여, 생성물인 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]-2-피리딜]카

바메이트(170 mg, 361.25 μmol, 17.46% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[8447] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 470.2; 관측치 471.2; Rt = 3.682분.

[8448] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1S,4S,5R)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드의 합성*

[8449] 물(3 mL) 및 다이옥산(1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(170.00 mg, 361.25 μmol)의 현탁액을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제(용리액: 40-40-90%, 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올; 칼럼: YMC Triart C18 100 x 20 mm, 5 um)에 적용하여, 생성물 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(78 mg, 210.54 μmol, 58.28% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[8450] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.2; Rt = 2.184분.

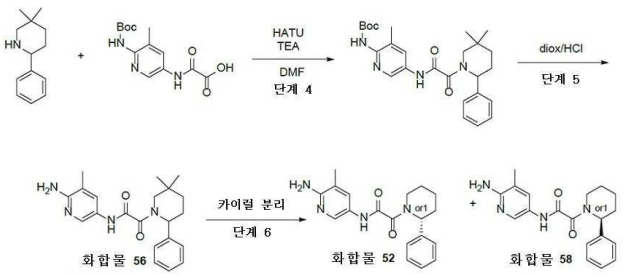
[8451] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1S,4S,5R)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1R,4R,5S)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 134** 및 화합물 **137**)의 카이럴 분리*

[8452] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(40.00 mg, 107.97 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak OJ (250 x 30 mm, 20 um; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 28 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm)에 적용하여, 생성물 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 134**, 17 mg, 45.89 μmol) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2-티엔일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]아세트아마이드(**화합물 137**,16 mg, 43.19 μmol)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8453] **화합물 134** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.41 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 5.56 (m, 3H), 6.88 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 10.34 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.0; Rt = 3.685분 카이럴 HPLC: Rt = 14.19분 (OJ-H, 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 0.6 mL/분).

[8454] **화합물 137** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.41 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 5.56 (m, 3H), 6.88 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 10.34 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.0; Rt = 3.689분 카이럴 HPLC: Rt = 28.84분 (OJ-H, 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 0.6 mL/분).

[8455] **실시예 303. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드 화합물 56, 화합물 52 및 화합물 58의 합성**

[8456] 

[8457] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(5,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8458] DMF(3 mL) 중 5,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.3g, 1.58 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(561.58 mg, 1.90 mmol) 및 HATU(723.12 mg, 1.90 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(481.10 mg, 4.75 mmol, 662.68 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고,

HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19 5um 및 이동상으로서 물-MeCN)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(5,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.3g, 642.99 μmol, 40.57% 수율)를 얻었다.

[8459] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (m, 3H), 1.05 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.33 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 466.6; 관측치 467.2; Rt = 4.129분.

[8460] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 56**)의 합성*

[8461] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(5,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜] 카바메이트(0.3g, 642.99 μmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(2.00g, 54.85 mmol, 2.5 mL)에 용해시키고, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 진공중 건조시키고, HPLC(칼럼: YMC Actus Triart C18 100x20mm, 5um 및 이동상으로서 MeOH)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(5,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.220g, 546.02 μmol, 84.92% 수율, HCl)를 얻었다.

[8462] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 (m, 3H), 0.97 (m, 3H), 1.33 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.77 (m, 0,5H), 3.93 (m, 0,5H), 5.42 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.90 (m, 3H), 8.29 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 13.94 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 2.915분.

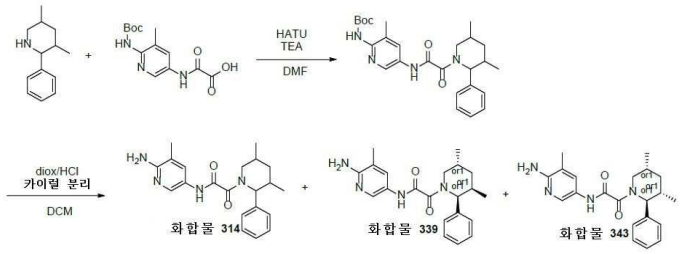
[8463] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 52** 및 화합물 **58**)*

[8464] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 1 mkl. 50 mg의 라세미체로부터, 18 mg 및 15 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[8465] **화합물 52**: 체류 시간: 5.22분. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (m, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 11.04 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.009분.

[8466] **화합물 58: 체류 시간: 8.92분** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 (m, 3H), 1.03 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 2.08 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 10.40 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.033분.

[8467] **실시예 304. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 314, 화합물 339, 화합물 343)의 합성**



[8468]

[8469] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(3,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8470] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(779.97 mg, 2.64 mmol), HATU(1.10g, 2.91 mmol) 및 TEA(534.56 mg, 5.28 mmol, 736.31 μL)를 DMF(8 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에

3,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(500 mg, 2.64 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(30 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2x30 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(3x20 ml) 및 염수(30ml)로 연속해서 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(930 mg, 1.99 mmol, 75.46% 수율)를 제공하였다.

[8471] ^{1}H NMR (500 MHz,DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.88 (m, 7H), 8.39 (m, 1H), 9.04 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 466.5; 관측치 467.2; Rt = 1.490분.

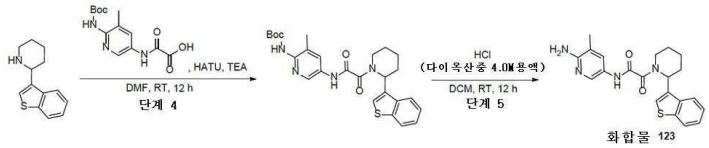
[8472] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 314**, **화합물 339** 및 화합물 **343**)*

[8473] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(6.25g, 17.15 mmol, 7.82 mL, 10% 순도)을 DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(800.07 mg, 1.71 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 40-40-90% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 167 mg의 이성질체의 혼합물을 얻었다. 얻어진 라세미체를 카이럴 HPLC(칼럼: OD-H(250*30, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 30 ml/분)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,3S,5R*)-3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 54.58 μmol, 3.18% 수율), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(59 mg, 161.00 μmol, 9.39% 수율), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,3R,5R*)-3,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29 mg, 79.14 μmol, 4.61% 수율)를 제공하였다.

[8474] **화합물 314: 체류 시간: 34.68+37.54분** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 2.434분.**화합물 339: 체류 시간: 41.95분** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 (m, 1H), 0.84 (m, 3H), 0.94 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.94 (m, 1H), 10.37 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.059분.

[8475] **화합물 343: 체류 시간: 31.46분** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.70 (m, 3H), 1.02 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.90 (td, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 10.29 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.101분.

[8476] **실시예 305. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(벤조티오펜-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 123)의 합성**

[8477] 

[8478] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8479] DMF(3 mL) 중 2-(벤조티오펜-3-일)피페리딘(0.4g, 1.84 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(543.49 mg, 1.84 mmol) 및 HATU(699.82 mg, 1.84 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(931.21 mg, 9.20 mmol, 1.28 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물(40 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.9g, 조질물)를 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8480] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.69 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.93 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 11.02 (m, 1H).

[8481] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 1.417분.

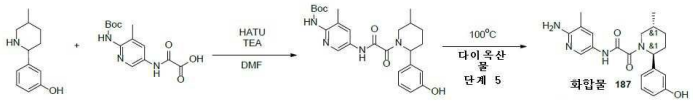
[8482] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(벤조티오펜-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 123**)의 합성*

[8483] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(벤조티오펜-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.9g, 1.82 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물(0.g)을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(40/60% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 394 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(벤조티오펜-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(57 mg, 144.49 μmol, 7.94% 수율)를 제공하였다.

[8484] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO+CCL4) δ 1.72 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.87 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 10.50 (m, 1H).

[8485] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 2.609분.

[8486] **실시예 306. *rac-N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 187)의 합성**

[8487] 

[8488] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8489] TEA(2.49g, 24.57 mmol, 3.42 mL)를 DMF(5 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.47g, 2.46 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(725.61 mg, 2.46 mmol) 및 HATU(1.03g, 2.70 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um, 이동상 35-40% 0-5분 물-MeCN)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(130 mg, 277.46 μmol, 11.29% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8490] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.99 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.76 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.34 (m, 1H).

[8491] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.5; 관측치 469.2; Rt = 3.448분.

[8492] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 187**)의 합성*

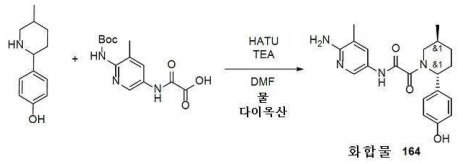
[8493] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(130 mg, 277.46 μmol)를 1,4-다이옥산(1.5 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um, 이동상: 40-60% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH)에 적용하여, 51 mg의 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 재차 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um, 이동상:15-40% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH)를 사용하여 재정제하여 2개 분획의 **화합물 187**: 11 mg(제1 분획) 및 20 mg(제2 분획) *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-하이

드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31 mg, 84.14 μmol, 30.33% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8494] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.62 (m, 3H), 6.71 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 9.40 (m, 1H), 10.48 (m, 1H).

[8495] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 2.020분.

[8496] **실시예 307. *rac-N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 164)의 합성**

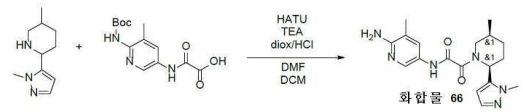
[8497] 

[8498] TEA(1.75g, 17.25 mmol, 2.40 mL)를 DMF(15 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(2.2g, 1.73 mmol)(이전 단계로부터의 조질물), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(509.47 mg, 1.73 mmol) 및 HATU(1.31g, 3.45 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(30 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 800 mg의 잔사를 남겼으며, 이것을 이동상으로서 25-50% 0-5분 물-MeCN을 사용하는 역상 HPLC(칼럼: SunFire C18 100x18mm 5 um)에 의해 정제하여, *boc*-보호된 아마이드의 2개 분획을 제공하였다: 20 mg(LCMS에 의해 40%, 제1 분획) 및 40 mg(LCMS에 의해 73%, 제2 분획). 두 분획을 합하여, 1,4-다이옥산(1.5 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 95℃에서 48시간 동안 교반하였다. 분취물의 LCMS는 완전한 *boc*-탈보호를 나타냈고, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 35-60% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH를 이동상으로서 사용하는 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, **화합물 164** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16 mg, 43.43 μmol, 2.52% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8499] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 5.58 (m, 3H), 6.76 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 10.46 (s, 1H).

[8500] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 2.266분.

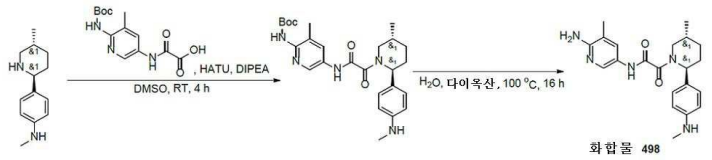
[8501] **실시예 308. *rac-N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5R*)-5-메틸-2-(1-메틸-*1H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 66)의 합성**

[8502] 

[8503] TEA(1.20g, 11.90 mmol, 1.66 mL)를 DMF(15 mL) 중 5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)피페리딘(300 mg, 1.19 mmol, 2HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(351.28 mg, 1.19 mmol) 및 HATU(497.56 mg, 1.31 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(21.00g, 80.06 mmol, 26.25 mL, 13.9% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 잔사를 이동상으로서 30-50%, 50-60% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올을 사용하는 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 **화합물 66** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(98 mg, 274.96 μmol, 23.11% 수율)를 제공하였다.

[8504] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.82 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 5.71 (m, 4H), 6.44 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 10.47 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 356.4; 관측치 357.2; Rt = 2.214분.

[8505] **실시예 309. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 498)의 합성**

[8506] 

[8507] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2S,5R)-5-메틸-2-(4-(메틸아미노)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8508] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(213.03 mg, 721.42 μmol), N-메틸-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(0.2g, 721.42 μmol, 2HCl), HATU(301.73 mg, 793.56 μmol) 및 DIPEA(279.71 mg, 2.16 mmol, 376.96 μL)를 DMSO(4 mL)에서 함께 혼합하고, 4시간 동안 교반하였다. DMSO 중 얻어진 용액을 HPLC(95+% 순도 생성물을 얻기 위하여 정제를 2회 반복하였다: 제1 로딩: 2-10분 이동상으로서 35-100% MeOH/H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 ml MeOH; SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M 칼럼; 제2 로딩: 2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeCN+NH_3; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(16 mg, 33.22 μmol, 4.61% 수율)를 얻었다.

[8509] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 483.2; Rt = 1.074분.

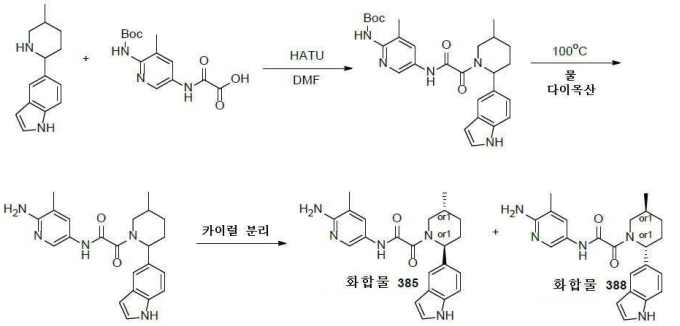
[8510] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 498**)의 합성*

[8511] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(16 mg, 33.22 μmol)를 물(0.5 mL)과 다이옥산(0.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 현행 용액 중 조질의 생성물을 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeCN+NH_3; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8.7 mg, 22.81 μmol, 68.65% 수율)를 제공하였다.

[8512] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 - 1.22 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 1H), 1.63 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 2.11 (m, 4H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.74 - 2.79 (m, 0.4H), 3.19 - 3.26 (m, 0.6H), 3.50 - 4.04 (m, 1H), 5.06 - 5.13 (m, 0.4H), 5.16 - 5.35 (m, 3H), 5.53 - 5.62 (m, 0.6H), 6.44 - 6.53 (m, 2H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 1H), 10.24 - 10.35 (m, 1H).

[8513] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 2.042분.

[8514] **실시예 310. 2-(2-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 385, 화합물 388)의 합성**



[8515]

[8516] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8517] HATU(603.24 mg, 1.59 mmol)를 DMF(9 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(468.48 mg, 1.59 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-인돌(400 mg, 1.59 mmol) 및 TEA(963.24 mg, 9.52 mmol, 1.33 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 30℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을. 이것을 RP-HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um; 이동상으로서 65-56-90% 0-1-5분 물-MeOH)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(192.8 mg, 392.20 μmol, 24.72% 수율)를 제공하였다.

[8518] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[8519] LCMS(ESI): $[M]^{+}$ m/z: 계산치 491.2; 관측치 492.2; Rt = 3.712분.

[8520] *단계 2: 2-(2-(1H-인돌-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8521] 다이옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(170 mg, 345.82 μmol)의 용액을 12시간 동안 95℃에서 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(120 mg, 306.54 μmol, 88.64% 수율)를 제공하였다.

[8522] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[8523] LCMS(ESI): $[M]^{+}$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 1.051분.

[8524] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 385** 및 화합물 **388**)*

[8525] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC에 의해 분리시켜, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 385** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 127.73 μmol, 83.33% 수율)(체류시간 = 56.6분) 및 **화합물 388** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-인돌-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 127.73 μmol, 83.33% 수율)(체류시간 = 68.8분)를 제공하였다.

[8526] System 1. 칼럼: Chiralpak IA(250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 225 nm, 372nm);

[8527] System 2. 칼럼: Chiralpak IC (250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 225 nm, 372nm).

[8528] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 385**의 경우 19.53분 및 **화합물 388**의 경우 27.05분.

[8529] **화합물 385: 체류 시간: 19.53분**

[8530] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.03 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.96

- 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.21 (m, 1H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.37 - 4.01 (m, 1H), 5.14 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.72 (m, 2H), 6.34 - 6.42 (m, 1H), 6.96 - 7.12 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.91 - 8.09 (m, 1H), 10.41 - 10.58 (m, 1H), 11.03 (s, 1H).

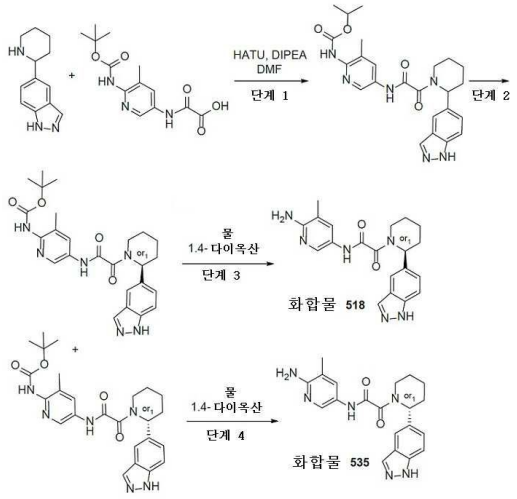
[8531] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 2.214분.

[8532] **화합물 388: 체류 시간: 27.05분**

[8533] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.95 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 1H), 2.77 - 3.24 (m, 1H), 3.39 - 4.03 (m, 1H), 5.19 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.74 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.96 - 7.12 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.92 - 8.09 (m, 1H), 10.38 - 10.62 (m, 1H), 11.03 (s, 1H).

[8534] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 2.228분.

[8535] **실시예 311. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 518) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 535)의 합성**



[8536]

[8537] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8538] DMF(5 mL) 중 5-(2-피페리딜)-1H-인다졸(200 mg, 993.70 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(293.43 mg, 993.70 μmol) 및 DIPEA(642.15 mg, 4.97 mmol, 865.43 μL)의 교반 용액에 HATU(566.75 mg, 1.49 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 샘플을 LCMS 분석에 적용하였다. LCMS는 곡선 면적 RT = 1.169분하에 34.89%의 목적하는 생성물 질량을 나타내었다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um, 이동상: 40-40-80% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분, 로딩 펌프 4ml/분 메탄올)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(267 mg, 557.94 μmol, 56.15% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[8539] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.30 (m, 9H), 1.45 - 1.70 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.59 및 3.02 (m, 두 회전이성질체에 대한 2H)), 3.70 및 4.29 (d, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 5.25 및 5.78 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 7.29 및 7.37 (d, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 7.55 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.88 및 7.97 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 8.07 (s, 1H), 8.37 및 8.48 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 9.02 및 9.07 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 11.07 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

[8540] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.3; 관측치 479.2; Rt = 2.787분.

[8541] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성*

[8542] 라세미 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(267 mg, 557.94 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-II(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 60-20-20 유량: 12 mL/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1) (88 mg, 183.89 μmol, 32.96% 수율)(R.T. = 23.157분) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2) (83 mg, 173.44 μmol, 31.09% 수율)(R.T. = 32.819)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[8543] **P1:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.30 (m, 9H), 1.45 - 1.70 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.59 및 3.02 (m, 두 회전이성질체에 대한 2H)), 3.70 및 4.29 (d, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 5.25 및 5.78 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 7.29 및 7.37 (d, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 7.55 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.88 및 7.97 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 8.07 (s, 1H), 8.37 및 8.48 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 9.02 및 9.07 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 11.07 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

[8544] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.3; 관측치 479.2; Rt = 3.158분.

[8545] RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12ml/분) = 24.48분

[8546] **P2:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.30 (m, 9H), 1.45 - 1.70 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.59 및 3.02 (m, 두 회전이성질체에 대한 2H)), 3.70 및 4.29 (d, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 5.25 및 5.78 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 7.29 및 7.37 (d, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 7.55 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.88 및 7.97 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 8.07 (s, 1H), 8.37 및 8.48 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 9.02 및 9.07 (s, 두 회전이성질체에 대한 1H)), 11.07 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

[8547] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 478.3; 관측치 479.2; Rt = 3.159분.

[8548] RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12ml/분) = 34.42분

[8549] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 518**)의 합성*

[8550] 물(2 mL)과 1.4-다이옥산(2 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1) (88 mg, 183.89 μmol)의 용액을 95℃에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상 30-30-80% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 518** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(48.4 mg, 127.90 μmol, 69.55% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8551] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.70 (m, 1H), 1.77 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 2.07 (m, 3H), 2.51 - 2.57 (m, 2H), 2.93 - 3.27 (m, 1H), 3.61 - 4.29 (m, 1H), 5.17 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.79 (m, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.58 (m, 2H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.93 - 8.06 (m, 2H), 10.45 - 13.05 (m, 1H).

[8552] LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 378.2; 관측치 379.2; Rt = 1.420분.

[8553] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 535**)의 합성*

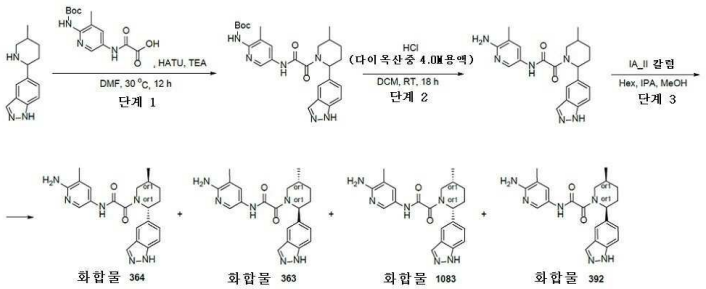
[8554] 물(2 mL)과 1.4-다이옥산(2 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2) (83 mg, 173.44 μmol)의 용액을 95℃에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상 30-30-80% 0-1-5분 0.1%

NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 535** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-(1H-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(49.2 mg, 130.01 μmol, 74.96% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8555] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 - 1.61 (m, 3H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 2.06 (m, 3H), 2.50 - 2.56 (m, 2H), 2.94 - 3.27 (m, 1H), 3.59 - 4.32 (m, 1H), 5.20 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 6.00 (m, 2H), 7.24 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.59 (m, 2H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.92 - 8.07 (m, 2H), 10.30 - 13.30 (m, 1H).

[8556] LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 378.2; 관측치 379.2; Rt = 1.413분.

[8557] **실시예 312. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 364), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 363), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1083), 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 392)의 합성**

[8558] 

[8559] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8560] DMF(6 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-인다졸(0.23g, 1.07 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(315.46 mg, 1.07 mmol) 및 HATU(446.82 mg, 1.18 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(540.51 mg, 5.34 mmol, 744.51 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(50 ml)로 반응중지시키고, EtOAc(3*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 조질물)를 얻었다.

[8561] 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8562] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.74 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 5.21 (m, 2H), 5.67 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[8563] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 1.158분.

[8564] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8565] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.22 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 진공중 증발시키고, HPLC(40-40-80% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 392 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(152 mg, 387.31 μmol, 31.80% 수율)를 제공하였다.

[8566] 이 화합물의 NMR 스펙트럼은 얻어지지 않았고, 카이럴 분할에 직접 사용되었다.

[8567] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 2.085분.

[8568] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 364**), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 363**), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1083**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 392**)의 합성*

[8569] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(152.0 mg)를 HPLC(IA_II 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량 10 ml/분)에 적용하여, **화합물 364** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(43.0 mg, 62.87% 수율; RT = 41.665분), **화합물 363** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42.0 mg, 61.4% 수율; RT = 26.796분), **화합물 1083** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(2.0 mg, 26.32% 수율; RT = 36.456분), 및 화합물 **392** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(4.0 mg, 52.63% 수율; RT = 23.296분)를 제공하였다.

[8570] **화합물 364:** RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.15 ml/분) = 28.600분.

[8571] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.71 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.03 (m, 3H), 2.05 - 2.20 (m, 1H), 2.25 - 2.34 (m, 1H), 2.75 - 3.23 (m, 1H), 3.35 - 4.05 (m, 1H), 5.19 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.70 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.93 - 8.07 (m, 2H), 10.40 - 10.56 (m, 1H), 12.96 - 13.07 (m, 1H).

[8572] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 3.563분.

[8573] **화합물 363:** RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.15 ml/분) = 16.782분.

[8574] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.20 (m, 1H), 2.22 - 2.30 (m, 1H), 2.74 - 3.23 (m, 1H), 3.41 - 4.03 (m, 1H), 5.20 - 5.58 (m, 1H), 5.59 - 5.70 (m, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.57 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 7.93 - 8.07 (m, 2H), 10.43 - 10.55 (m, 1H), 12.94 - 13.08 (m, 1H).

[8575] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 3.551분.

[8576] **화합물 1083:** RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.15 ml/분) = 24.432분.

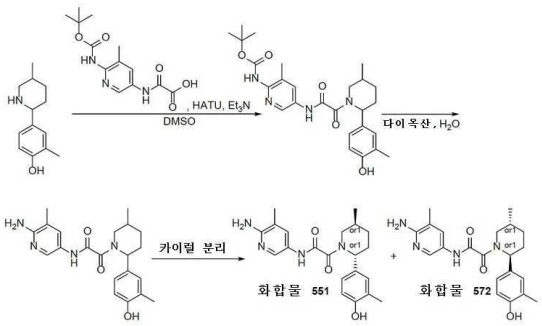
[8577] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 3.599분.

[8578] **화합물 392:** RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.15 ml/분) = 15.413분.

[8579] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68 - 0.79 (m, 3H), 1.10 - 1.21 (m, 1H), 1.57 - 1.78 (m, 2H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 2.07 (m, 3H), 2.54 - 2.57 (m, 1H), 3.52 - 3.60 (m, 1.7H), 4.16 - 4.22 (m, 0.3H), 5.17 - 6.02 (m, 3H), 7.24 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 1H), 8.04 - 8.20 (m, 1H), 10.49 - 10.61 (m, 1H), 13.02 (s, 1H).

[8580] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 3.600분.

[8581] **실시예 313. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 551 및 화합물 572)의 합성**



[8582]

[8583] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8584] DMSO(4 mL) 중 2-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(250 mg, 1.22 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(359.59 mg, 1.22 mmol) 및 HATU(509.33 mg, 1.34 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N(246.45 mg, 2.44 mmol, 339.46 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, LCMS는 출발 물질의 완전한 소비를 나타내지 않았다. 이 반응 혼합물에 HATU(120 mg)를 추가로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 40시간 동안 교반하였다. 40시간 후, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 2 - 10분, 40 - 60%, H_2O - MeOH; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, MeOH; 칼럼: TRIART 100 x 20 mm, 5μM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.12g, 248.67 μmol, 20.42% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[8585] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.3; 관측치 483.2; Rt = 3.257분.

[8586] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8587] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.12g, 248.67 μmol)를 1,4-다이옥산(1 mL) 및 물(1 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 2 - 10분, 40 - 60%, water + NH_3/MeOH + NH_3; 로딩 펌프: 4 mL, MeOH + NH_3; 칼럼: TRIART 100 x 20 mm, 5μM)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(69 mg, 180.41 μmol, 72.55% 수율)를 연갈색 고체로서 제공하였다.

[8588] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.3; 관측치 383.4; Rt = 1.960분.

[8589] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 551** 및 화합물 **572**)의 카이럴 분리*

[8590] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(69 mg, 180.41 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: OJ-H-I (250 x 20 mm, 5 um), 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20, 유량: 12 mL/분)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 551**, 24.61 mg) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-하이드록시-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 572**, 24.03 mg)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[8591] **화합물 551:**

[8592] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.94 - 1.03 (m, 3H), 1.23 - 1.35 (m, 1H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 1H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 2.02 (m, 3H), 2.07 - 2.16 (m, 4H), 2.68 - 3.23 (m, 1H), 3.37 - 3.99 (m, 1H), 4.94 - 5.52 (m, 1H), 5.52 - 5.63 (m, 2H), 6.70 - 6.77 (m, 1H), 6.84 - 6.94 (m, 1H), 6.95 - 7.04 (m, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 1H), 7.91 - 8.05 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.34 - 10.53 (m,

1H).

[8593] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.3; 관측치 383.2; Rt = 1.265분.

[8594] 카이럴 HPLC: Rt = 21.77분 (칼럼: AD-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

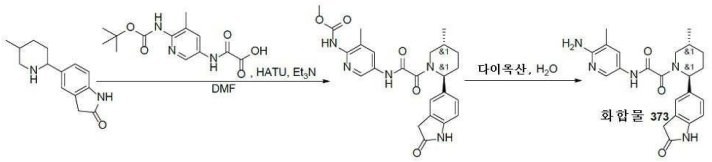
[8595] **화합물 572:**

[8596] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.95 - 1.01 (m, 3H), 1.24 - 1.33 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 2.03 (m, 3H), 2.08 - 2.17 (m, 4H), 2.68 - 3.21 (m, 1H), 3.37 - 3.97 (m, 1H), 4.95 - 5.53 (m, 1H), 5.55 - 5.63 (m, 2H), 6.69 - 6.80 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 1H), 7.39 - 7.55 (m, 1H), 7.93 - 8.09 (m, 1H), 9.03 - 9.43 (m, 1H), 10.32 - 10.60 (m, 1H).

[8597] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.3; 관측치 383.2; Rt = 1.265분.

[8598] 카이럴 HPLC: Rt = 19.12분 (칼럼: AD-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[8599] **실시예 314. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 373)의 합성**



[8600]

[8601] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8602] DMF(5 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)인돌린-2-온(0.4g, 1.74 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(512.87 mg, 1.74 mmol) 및 트라이에틸아민(1.76g, 17.37 mmol, 2.42 mL)의 교반된 용액에 HATU(990.59 mg, 2.61 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 동일 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC(용리액: 2 - 10분, 60 - 85%, MeOH/H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, MeOH; 칼럼: SunFire 100 x19 mm, 5μM)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.1017g, 200.36 μmol, 11.54% 수율)를 적색 고체로서 제공하였다.

[8603] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.3; 관측치 508.2; Rt = 1.298분.

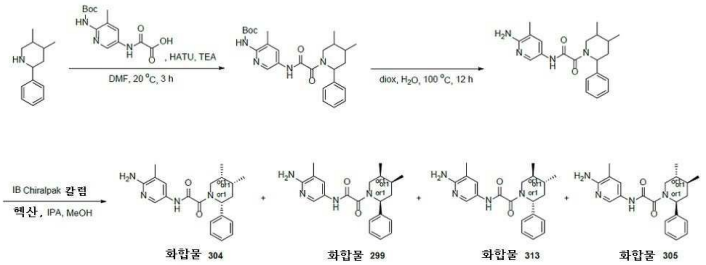
[8604] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 373**)의 합성*

[8605] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.1017g, 200.36 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 373**, 0.056g, 137.44 μmol, 68.59% 수율)를 적색 고체로서 얻었다.

[8606] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.22 - 1.37 (m, 1H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 3H), 2.09 - 2.24 (m, 1H), 2.72 - 2.81 (m, 0.3H), 3.21 - 3.25 (m, 0.7H), 3.40 - 3.53 (m, 3H), 3.64 - 4.02 (m, 1H), 5.03 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.70 (m, 2H), 6.78 - 6.89 (m, 1H), 7.07 - 7.27 (m, 2H), 7.40 - 7.54 (m, 1H), 7.93 - 8.08 (m, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.43 - 10.57 (m, 1H).

[8607] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 0.856분.

[8608] **실시예 315. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5R)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 304), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 299), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 313), 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5R)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 305)의 합성**



[8609]

[8610] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-(4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8611] 4,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.076g, 401.49 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(118.56 mg, 401.49 μmol), TEA(406.27 mg, 4.01 mmol, 559.59 μL) 및 HATU(228.99 mg, 602.23 μmol)를 DMF(2 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 이어서 EtOAc를 염수로 3회 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과 제거하고, 40℃에서 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-(4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.164g, 351.50 μmol, 87.55% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[8612] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 3.991분.

[8613] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8614] tert-부틸 N-[5-[[2-(4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.164g, 351.50 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이어서, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(35-60% 물-메탄올+NH_3, 2-10분, 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올+NH_3), 칼럼: SUNFIRE C18 100*20 mm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.047g, 128.26 μmol, 36.49% 수율)를 제공하였다.

[8615] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (m, 2H), 0.93 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 5.64 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 10.46 (s, 1H).

[8616] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.110분.

[8617] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5R)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 304**), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 299**), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 313**), 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5R)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 305**)의 합성*

[8618] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.047g, 128.26 μmol)를 칼럼: Chiralpak IB (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 266 nm, 308nm)을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 304** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5R)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(6.5 mg, 17.74 μmol, 13.83% 수율; RT = 20.645분), **화합물 299** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(6.90 mg, 18.83 μmol, 14.68% 수율; RT = 28.632분), **화합물 313** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4R,5S)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(14.8 mg, 40.39

μmol, 31.49% 수율; RT = 22.209분), 및 화합물 **305** – N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S,5R)-4,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(14.1 mg, 38.48 μmol, 30.0% 수율; RT = 25.742분)를 제공하였다.

[8619] **화합물 304:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) = 20.891분.

[8620] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.44 - 0.63 (m, 3H), 0.70 - 0.83 (m, 3H), 1.87 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.15 (m, 6H), 2.91 - 3.01 (m, 1H), 3.43 - 4.27 (m, 1H), 5.12 - 5.47 (m, 1H), 5.91 (br s, 2H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 3H), 7.40 - 7.63 (m, 1H), 7.87 - 8.14 (m, 1H), 10.39 - 10.67 (m, 1H).

[8621] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.101분.

[8622] **화합물 299:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) = 28.641분.

[8623] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.45 - 0.60 (m, 3H), 0.70 - 0.80 (m, 3H), 1.89 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 5H), 2.09 - 2.18 (m, 1H), 2.84 - 3.09 (m, 1H), 3.40 - 4.35 (m, 1H), 5.13 - 5.45 (m, 1H), 5.56 - 5.97 (m, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 5H), 7.38 - 7.58 (m, 1H), 7.68 - 8.14 (m, 1H), 9.82 - 10.60 (m, 1H).

[8624] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.069분.

[8625] **화합물 313:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) = 22.277분.

[8626] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 - 1.04 (m, 6H), 1.14 - 1.27 (m, 1H), 1.45 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 3.42 - 4.03 (m, 2H), 5.03 - 5.26 (m, 1H), 5.51 - 5.71 (m, 2H), 7.19 - 7.35 (m, 5H), 7.36 - 7.54 (m, 1H), 7.70 - 8.08 (m, 1H), 9.98 - 10.53 (m, 1H).

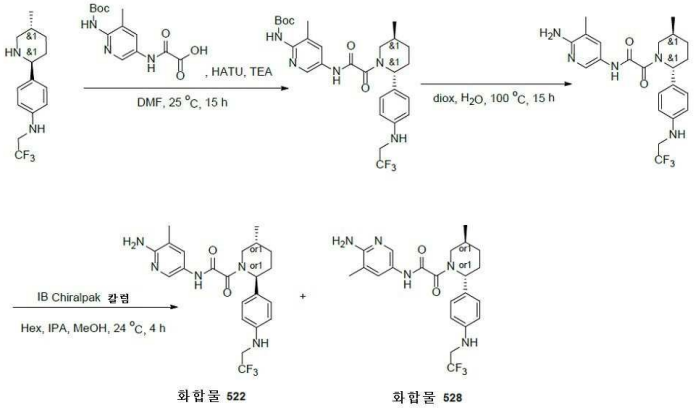
[8627] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.036분.

[8628] **화합물 305:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) = 25.609분.

[8629] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.00 (m, 6H), 1.15 - 1.25 (m, 1H), 1.44 - 1.53 (m, 1H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 4H), 3.55 - 4.02 (m, 2H), 5.03 - 5.27 (m, 1H), 5.53 - 5.67 (m, 2H), 7.18 - 7.34 (m, 5H), 7.36 - 7.54 (m, 1H), 7.68 - 8.10 (m, 1H), 9.98 - 10.51 (m, 1H).

[8630] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 4.009분.

[8631] **실시예 316. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 522) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 528)의 합성**



[8632]

[8633] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8634] 4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아닐린(300 mg, 1.10 mmol, 2HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(325.32 mg, 1.10 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(557.40 mg, 5.51 mmol, 767.77 μL)을 다이메틸폼아마이드(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(460.78 mg, 1.21 mmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19 mm, 5 um;60-60-90% 0-1-6분 물-메탄올, 유량: 30 ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(99 mg, 180.14 μmol, 16.35% 수율)를 제공하였다.

[8635] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 1.43 (m, 9H), 1.64 (m, 2H), 2.19 (d, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.05 (m, 1H).

[8636] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 549.2; 관측치 550.2; Rt = 3.496분.

[8637] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8638] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(99 mg, 180.14 μmol)를 다이옥산(1 mL) 및 물(0.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5um; 50-90% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55 mg, 122.37 μmol, 67.93% 수율)를 제공하였다.

[8639] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.468분.

[8640] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 522**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 528**)의 합성*

[8641] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55 mg, 122.37 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IB(250*20 mm, 5 mkm; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 mL/분; 온도=24℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간=16.417분인 **화합물 522** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19 mg, 42.27 μmol, 69.09% 수율)(**화합물 522**) 및 체류 시간=36.985 내지 38.961분인 화합물 **528** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.9 mg, 조질물)(**화합물 528**)를 제공하였다.

[8642] **화합물 522:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.15 mL/분) = 7.556분.

[8643] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 - 0.78 (m, 3H), 1.08 - 1.15 (m, 1H), 1.56 - 1.65 (m, 2H), 1.72 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 2.18 (m, 5H), 3.46 - 3.54 (m, 0.5H), 3.85 - 3.89 (m, 2H), 4.09 - 4.17 (m, 0.5H), 4.94 - 5.53 (m, 1H), 5.57 - 5.63 (m, 2H), 6.18 - 6.21 (m, 1H), 6.70 - 6.73 (m, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 1H), 10.46 - 10.51 (m, 1H).

[8644] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 2.543분.

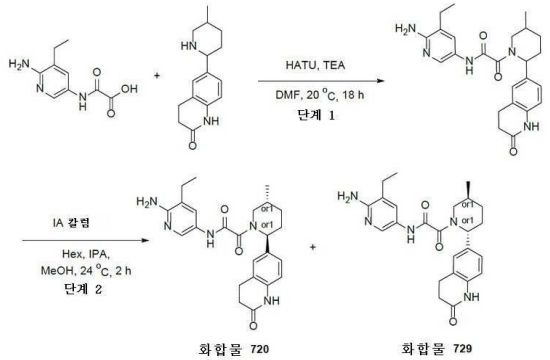
[8645] **화합물 528:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.15 mL/분) = 4.220분.

[8646] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 - 0.99 (m, 3H), 1.03 - 1.18 (m, 1H), 1.45 - 1.72 (m, 2H), 1.74 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.20 (m, 1H), 2.65 - 3.28 (m, 1H), 3.36 - 3.54 (m, 0.7H), 3.84 - 3.92 (m, 2H), 4.10 - 4.16 (m, 0.3H), 4.92 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.66 (m, 2H), 6.14 - 6.25 (m, 1H), 6.65 - 6.78 (m, 2H), 7.00 - 7.12 (m, 2H), 7.39 - 7.55 (m, 1H), 7.89 - 8.07 (m, 1H), 10.38 - 10.58 (m,

1H).

[8647] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.2; Rt = 19.009분.

[8648] **실시예 317. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 720) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 729)의 합성**

[8649] 

[8650] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8651] HATU(176.04 mg, 462.98 μmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(96.86 mg, 462.98 μmol), 6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(130 mg, 462.98 μmol, HCl) 및 TEA(281.09 mg, 2.78 mmol, 387.18 μL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5 um; 이동상으로서 1-6분 45-55% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량: 30 ml/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(75 mg, 172.21 μmol, 37.20% 수율)를 제공하였다.

[8652] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 2.017분.

[8653] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 720**) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 729**)의 합성*

[8654] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IA (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 720** - N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(28.7 mg, 65.90 μmol, 76.53% 수율)(체류시간 = 59.6분) 및 **화합물 729** - N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(28.6 mg, 65.67 μmol, 76.27% 수율)(체류시간 = 79.4분)를 제공하였다.

[8655] **화합물 720:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 43.376분.

[8656] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 6H), 1.29 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.99 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 5.57 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 10.45 (m, 1H).

[8657] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.4; Rt = 1.014분.

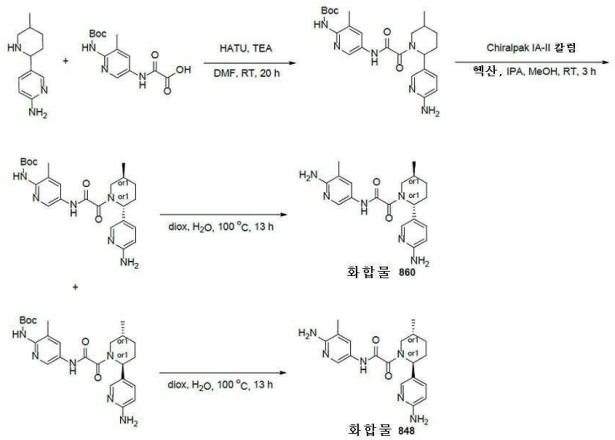
[8658] **화합물 729:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 60.621분.

[8659] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 6H), 1.33 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 5.57 (m, 3H), 6.84 (m, 1H),

7.08 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 10.02 (m, 1H), 10.45 (m, 1H).

[8660] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 0.778분.

[8661] **실시예 318. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 860) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 848)의 합성**

[8662] 

[8663] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8664] 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(300 mg, 1.57 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(463.15 mg, 1.57 mmol), 트라이에틸아민(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(894.56 mg, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10 mL) 중 SiliaMetS® DMT(50 mg)와 교반하였다. 이 혼합물을 여과 제거하고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10분 50-75% 메탄올/H_2O, 30 mL/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(48.5 mg, 103.51 μmol, 6.60% 수율)를 얻었다.

[8665] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 0.943분.

[8666] *단계 2: rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8667] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(IA-II (250*20 mm,5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12 mL/분)에 의해 분리시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(14.71 mg, 31.39 μmol, 30.33% 수율; (P1) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(11.26 mg, 24.03 μmol, 23.22% 수율; P2)를 얻었다.

[8668] 분취: P2(IC-II (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분)에 대한 RT = 35.062분.

[8669] 분석: P2(IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분)에 대한 RT = 29.410분.

[8670] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 470.2; Rt = 2.001분.

[8671] 분취: P1(IC-II (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분)에 대한 RT = 76.389분.

[8672] 분석: P1(IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분)에 대한 RT = 64.482분.

[8673] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 2.005분.

[8674] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 860**)의 합성*

[8675] 다이옥산(1 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(14.71 mg, 31.39 μmol)의 용액을 100℃에서 13시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(2-10분 20-65% 메탄올/H_2O+NH_3 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올+NH_3))에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(6.9 mg, 18.73 μmol, 59.65% 수율)를 얻었다.

[8676] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.94 - 1.01 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.66 - 1.73 (m, 1H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.67 - 3.19 (m, 1H), 3.34 - 3.96 (m, 1H), 4.93 - 5.49 (m, 1H), 5.56 - 5.63 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.40 - 6.45 (m, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 10.26 - 10.48 (m, 1H).

[8677] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 370.2; Rt = 0.514분.

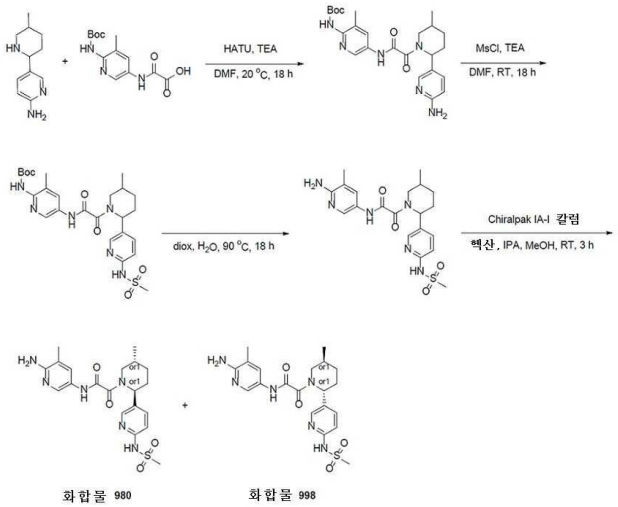
[8678] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 848**)의 합성*

[8679] 다이옥산(1 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(11.26 mg, 24.03 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(2-10분 20-65% 메탄올/H_2O+NH_3 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올+NH_3))에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(5.2 mg, 14.11 μmol, 58.73% 수율)를 얻었다.

[8680] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.94 - 1.01 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.66 - 1.73 (m, 1H), 1.75 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 3H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.67 - 3.19 (m, 1H), 3.34 - 3.96 (m, 1H), 4.93 - 5.49 (m, 1H), 5.56 - 5.63 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.40 - 6.45 (m, 1H), 7.23 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 10.26 - 10.48 (m, 1H).

[8681] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 370.2; Rt = 0.516분.

[8682] **실시예 319. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 980) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 998)의 합성**



[8683]

[8684] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피*

리딜]카바메이트의 합성

[8685] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(424.55 mg, 1.44 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1g, 조질물)를 제공하였다.

[8686] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 0.974분.

[8687] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8688] 메탄설포닐 클로라이드(165.07 mg, 1.44 mmol, 111.53 μL)를 DMF(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.33g, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 이동상으로서 30-75% 0-1-6분 H_2O/MeOH, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(165 mg, 301.85 μmol, 23.04% 수율)를 제공하였다.

[8689] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 546.2; 관측치 547.2; Rt = 1.876분.

[8690] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8691] 다이옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(165 mg, 301.85 μmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(130 mg, 291.14 μmol, 96.45% 수율)를 제공하였다.

[8692] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 446.2; 관측치 447.0; Rt = 0.827분.

[8693] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 980**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 998**)의 합성*

[8694] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-I (250*20 mm, 5 mkm), 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 12 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 980** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31.2 mg, 69.87 μmol, 48.00% 수율)(체류시간 = 31.1분) 및 **화합물 998** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31.4 mg, 70.32 μmol, 48.31% 수율)(체류시간 = 45.6분)를 제공하였다.

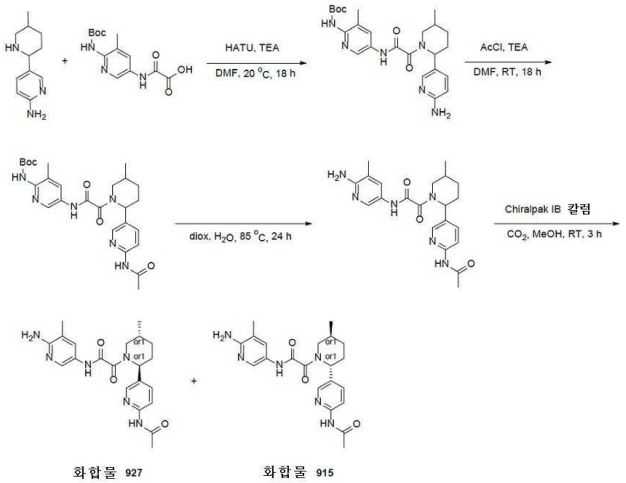
[8695] **화합물 980:** RT (IA (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 30.873분.

[8696] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 446.2; 관측치 447.2; Rt = 1.493분.

[8697] **화합물 998:** RT (IA (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 48.374분.

[8698] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 446.2; 관측치 447.2; Rt = 1.495분.

[8699] **실시예 320. rel-2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 927) 및 rel-2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 915)의 합성**



[8700]

[8701] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8702] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(424.55 mg, 1.44 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1g, 조질물)를 제공하였다.

[8703] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 0.901분.

[8704] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8705] 아세틸 클로라이드(113.11 mg, 1.44 mmol, 87.69 μL)를 DMF(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.33g, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100*19 mm 5 um; 이동상으로서 0-1-6분 30-40% 물-MeCN, 유량 30 mL/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(209 mg, 409.34 μmol, 31.25% 수율)를 제공하였다.

[8706] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.2; Rt = 2.557분.

[8707] *단계 3: 2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8708] 다이옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(203.41 mg, 398.39 μmol)의 용액을 24시간 동안 85℃에서 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(160 mg, 389.80 μmol, 97.84% 수율)를 제공하였다.

[8709] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 0.725분.

[8710] *단계 4: rel-2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 927**) 및 rel-2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 915**)의 합성*

[8711] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IB (250*30, 5 mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 80 mL/분 make up 유량 - 30 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 927** - rel-2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미

도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(31.2 mg, 76.01 μmol, 39.00% 수율)(체류시간 = 5.99분) 및 **화합물 915** - rel-2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(31.8 mg, 77.47 μmol, 39.75% 수율)(체류시간 = 6.76분)를 제공하였다.

[8712] **화합물 927:** RT (OJ-H (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 15.921분.

[8713] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.03 (m, 7H), 2.18 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 5.58 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.48 (s, 2H)

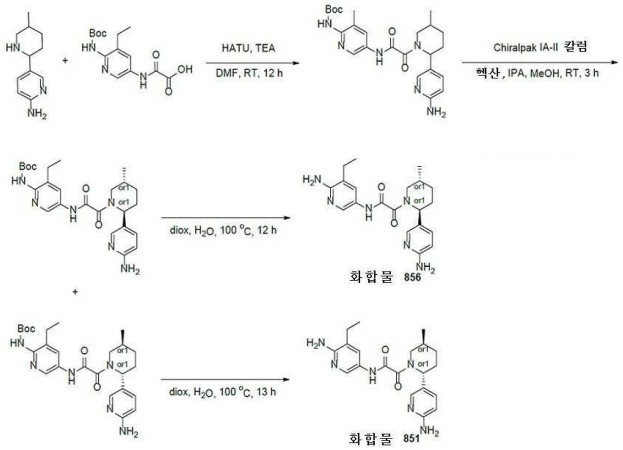
[8714] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 412.2; Rt = 0.894분.

[8715] **화합물 915:** RT (OJ-H (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 24.255분.

[8716] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 5.58 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.48 (s, 2H)

[8717] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 412.2; Rt = 0.894분.

[8718] **실시예 321. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 856) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 851)의 합성**

[8719] 

[8720] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8721] 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(404.29 mg, 1.31 mmol), 트라이에틸아민(661.30 mg, 6.54 mmol, 910.88 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(745.46 mg, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10 mL) 중 SiliaMetS® DMT(50 mg)와 교반하였다. 이 혼합물을 여과 제거하고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10분 50-65% 메탄올/H_2O, 30 mL/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(61.6 mg, 127.65 μmol, 9.77% 수율)를 얻었다.

[8722] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.2; Rt = 0.984분.

[8723] *단계 2: rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트 및 rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8724] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(IA-II (250*20,5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12 mL/분)에 의해 분리시켜, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(21.02 mg, 43.56 μmol, 34.12% 수율; P1) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(22.05 mg, 45.69 μmol, 35.80% 수율; P2)를 얻었다.

[8725] 분취: P1(IA (250*30, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 20 mL/분)에 대한 RT = 19.231분. 분석: P1(IA, IPA -MeOH, 50-50, 0.6 mL/분)에 대한 RT = 16.786분. LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 484.2; Rt = 2.159분.

[8726] 분취: P2(IA (250*30, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 20 mL/분)에 대한 RT = 42.391분. 분석: P2(IA, IPA -MeOH, 50-50, 0.6 mL/분)에 대한 RT = 38.638분. LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 484.2; Rt = 2.174분.

[8727] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 856**)의 합성*

[8728] 다이옥산(1 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(21.02 mg, 43.56 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(2-10분 20-65% 메탄올/H_2O+NH_3 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올+NH_3))에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10.8 mg, 28.24 μmol, 64.83% 수율)를 얻었다.

[8729] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.23 - 1.37 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.65 - 3.20 (m, 1H), 3.35 - 3.99 (m, 1H), 4.95 - 5.50 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.39 - 6.47 (m, 1H), 7.19 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 1H), 10.36 - 10.54 (m, 1H).

[8730] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.4; Rt = 0.557분.

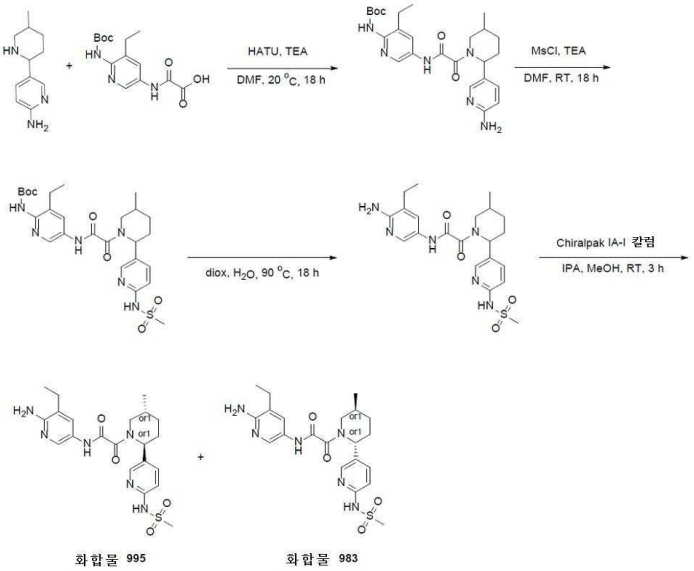
[8731] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 851**)의 합성*

[8732] 다이옥산(1 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(22.05 mg, 45.69 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(2-10분 20-65% 메탄올/H_2O+NH_3 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올+NH_3))에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8.2 mg, 21.44 μmol, 46.92% 수율)를 얻었다.

[8733] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.02 (m, 3H), 1.07 - 1.11 (m, 3H), 1.26 - 1.34 (m, 1H), 1.61 - 1.77 (m, 1H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 2.17 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.64 - 3.21 (m, 1H), 3.35 - 3.98 (m, 1H), 4.93 - 5.49 (m, 1H), 5.59 - 5.65 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.40 - 6.48 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 10.43 - 10.51 (m, 1H).

[8734] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.4; Rt = 0.554분.

[8735] **실시예 322. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 995) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 983)의 합성**



[8736]

[8737] *단계 1: 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[8738] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(359.52 mg, 1.50 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(1g, 조질물)를 제공하였다.

[8739] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.4; Rt = 1.021분.

[8740] *단계 2: tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8741] 메탄설포닐 클로라이드(165.07 mg, 1.44 mmol, 111.53 μL)를 DMF(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(1.92g, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 이동상으로서 40-70% 0-1-6분 H_2O/MeOH, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(135 mg, 240.79 μmol, 18.38% 수율)를 제공하였다.

[8742] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 560.2; 관측치 561.2; Rt = 2.029분.

[8743] *단계 3: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8744] 다이옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(135 mg, 240.79 μmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(110 mg, 238.85 μmol, 99.19% 수율)를 제공하였다.

[8745] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.2; 관측치 461.2; Rt = 0.854분.

[8746] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 995**) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 983**)의 합성*

[8747] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-I (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 12 mL/

분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 995** - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29.3 mg, 63.62 μmol, 53.27% 수율)(체류시간 = 23.87분) 및 **화합물 983** - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(메탄설폰아미도)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.8 mg, 73.39 μmol, 61.45% 수율)(체류시간 = 41.22분)를 제공하였다.

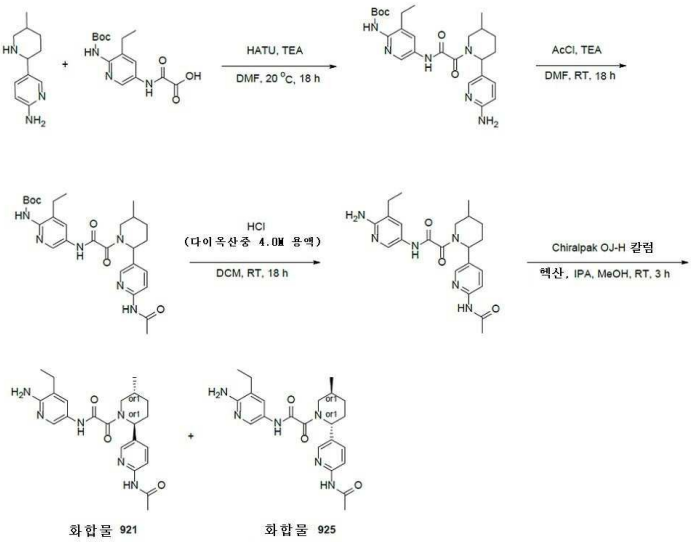
[8748] **화합물 995:** RT (IA (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 23.505분.

[8749] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.2; 관측치 461.2; Rt = 1.647분.

[8750] **화합물 983:** RT (IA (250*4.6, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 41.482분.

[8751] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.2; 관측치 461.2; Rt = 1.640분.

[8752] **실시예 323. rel-2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 921) 및 rel-2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 925)의 합성**

[8753] 

[8754] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8755] HATU(496.98 mg, 1.31 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(444.72 mg, 1.44 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(250 mg, 1.31 mmol) 및 TEA(793.56 mg, 7.84 mmol, 1.09 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(1g, 조질물)를 제공하였다.

[8756] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.2; Rt = 0.944분.

[8757] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8758] 아세틸 클로라이드(113.11 mg, 1.44 mmol, 87.69 μL)를 DMF(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아미노-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(632.17 mg, 1.31 mmol), TEA(795.35 mg, 7.86 mmol, 1.10 mL)의 현탁액에 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm I.D. S-5 um; 이동상으로서 0-5분 48-65% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(169 mg, 322.14 μmol, 24.59% 수율)를 제공하였다.

[8759] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 524.2; 관측치 525.2; Rt = 2.093분.

[8760] *단계 3: 2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8761] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(838.98 mg, 3.22 mmol, 791.49 μL, 14% 순도)을 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(169 mg, 322.14 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 이동상으로서 35-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분)에 적용하여 2-[2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(70.6 mg, 166.32 μmol, 51.63% 수율)를 제공하였다.

[8762] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.4; Rt = 1.712분.

[8763] *단계 4: rel-2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(EN-TG1-4950) 및 rel-2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 925**)의 합성*

[8764] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralcel OJ-H (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20. 유량: 12 mL/분; 이어서 **화합물 921**용의 다른 조건: 칼럼 OJ-H (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 14 mL/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 921** - rel-2-[(2S,5R)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(24.2 mg, 57.01 μmol, 29.25% 수율)(체류시간 = 13.8분) 및 **화합물 925** - rel-2-[(2R,5S)-2-(6-아세트아미도-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(28.5 mg, 67.14 μmol, 34.45% 수율)(체류시간 = 22.7분)를 제공하였다.

[8765] **화합물 921:** RT (OJ-H (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 13.066분.

[8766] ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.49 (m, 2H).

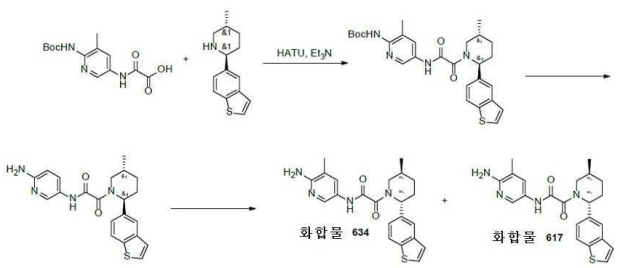
[8767] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 0.909분.

[8768] **화합물 925:** RT (OJ-H (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 19.819분.

[8769] ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.08 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.49 (m, 2H).

[8770] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 0.906분.

[8771] **실시예 324. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 617) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 634)의 합성**

[8772] 

[8773] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8774] (2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.30 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(382.91 mg, 1.30 mmol) 및 트라이에틸아민(656.07 mg, 6.48 mmol, 903.67 μL)의 용액에, HATU(542.35 mg, 1.43 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*15 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.18 mmol, 90.97% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[8775] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 1.306분.

[8776] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8777] DCM(20 mL) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4.00g, 109.71 mmol, 5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.18 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 60-65% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 409 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 465.10 μmol, 39.43% 수율)를 얻었다.

[8778] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 2.556분.

[8779] *단계 3 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8780] DCM(20 mL) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4.00g, 109.71 mmol, 5 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.18 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 60-65% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 409 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 465.10 μmol, 39.43% 수율)를 얻었다.

[8781] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 2.556분.

[8782] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 617**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 634**)의 합성*

[8783] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 465.10 μmol)를 카이럴 분리시켜(주입 용적: 100mkl; 샘플 정보: IB (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12ml/분), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(56 mg, 137.08 μmol, 58.95% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(벤조티오펜-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55 mg, 134.63 μmol, 57.89% 수율)를 얻었다. 체류시간(**화합물 617**) = 20.82분; 체류시간(**화합물 634**) = 22.48분, 시스-불순물 5% 미만

[8784] **화합물 617:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.69 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 1H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 4.08 (m, 1H), 5.22 - 5.73 (m, 3H), 7.26 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 10.46 - 10.56 (m, 1H).

[8785] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 2.677분.

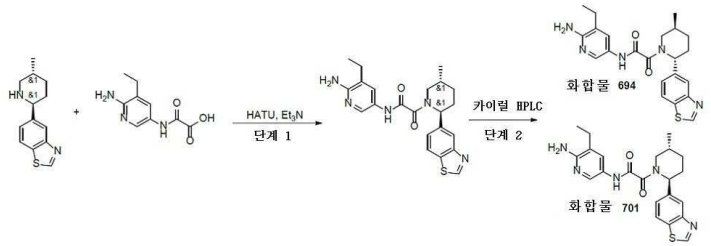
[8786] RT(IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 33.903분

[8787] **화합물 634:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.77 - 3.28 (m, 1H), 3.31 - 4.11 (m, 1H), 5.21 - 5.57 (m, 1H), 5.65 (d, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 1H), 7.93 - 8.06 (m, 2H), 10.40 - 10.61 (m, 1H).

[8788] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 2.676분.

[8789] RT(IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 45.004분

[8790] **실시예 325. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 694) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 701)의 합성**



[8791]

[8792] *단계 1. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 495**)의 합성*

[8793] HATU(392.76 mg, 1.03 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(216.10 mg, 1.03 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(240 mg, 1.03 mmol) 및 TEA(627.15 mg, 6.20 mmol, 863.84 μL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 1-6분 55-60% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(265 mg, 625.69 μmol, 60.57% 수율)를 제공하였다.

[8794] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.048분.

[8795] *단계 2. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 694**) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 701**)의 합성*

[8796] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*.0, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 14 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 701** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(49 mg, 115.69 μmol, 52.45% 수율)(체류시간 = 39.0분) 및 **화합물 694** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40.9 mg, 96.57 μmol, 43.78% 수율)(체류시간 = 46.3분)를 제공하였다.

[8797] **화합물 694**

[8798] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.09 (m, 6H), 1.36 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.65 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 10.55 (m, 1H)

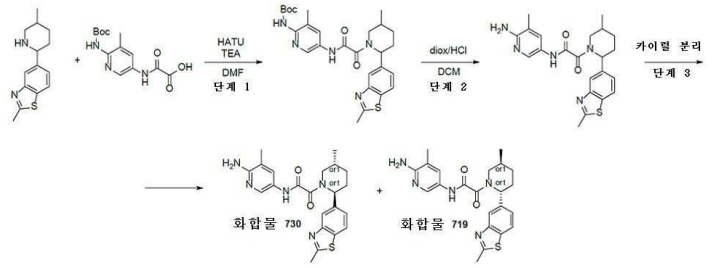
[8799] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.048분.

[8800] **화합물 701**

[8801] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.09 (m, 6H), 1.36 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.65 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 10.55 (m, 1H)

[8802] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.048분.

[8803] **실시예 326. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 730 및 화합물 719)의 합성**



[8804]

[8805] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8806] HATU(463.00 mg, 1.22 mmol)를 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(359.57 mg, 1.22 mmol), 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(300 mg, 1.22 mmol) 및 TEA(739.30 mg, 7.31 mmol, 1.02 mL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(50 mL)에 용해시키고, 물(3x10 mL)로 세척하고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(700 mg, 조질물)를 제공하였다.

[8807] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.96 (m, 1H), 1.09 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.02 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.09 (m, 1H), 9.61 (m, 1H).

[8808] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 523.2; 관측치 524.2; Rt = 1.396분.

[8809] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8810] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(3.48g, 13.37 mmol, 3.32 mL, 14% 순도)을 DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(700 mg, 1.34 mmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 50-50-80% 0-1-6분 0.1% 물-MeOH -0.1% NH_3)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(178 mg, 420.28 μmol, 31.44% 수율)를 제공하였다.

[8811] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.323분.

[8812] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 730** 및 화합물 **719**)*

[8813] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC-II (250*20, 5mkm), 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25, 12ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 730** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42.5 mg, 100.35 μmol, 47.75% 수율)(체류시간 = 32.9분) 및 **화합물 719** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(43.3 mg, 102.24 μmol, 48.65% 수율)(체류시간 = 51.1분)를 제공하였다.

[8814] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 719**의 경우 22.22분

및 **화합물 730**의 경우 15.44분.

[8815] **화합물 719: 체류 시간: 22.22분**

[8816] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.62 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 10.52 (m, 1H).

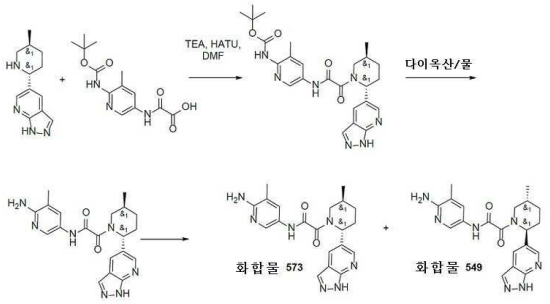
[8817] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.399분.

[8818] **화합물 730: 체류 시간: 15.44분**

[8819] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.62 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 10.52 (m, 1H).

[8820] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.422분.

[8821] **실시예 327. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 549) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 573)의 합성**

[8822] 

[8823] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8824] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(1.10g, 2.77 mmol, C6H15N) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(0.6g, 2.77 mmol)를 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(1.05g, 2.77 mmol)에 이어서 TEA(842.15 mg, 8.32 mmol, 1.16 mL)를 첨가하고, 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(150ml)에 붓고 EtOAc(2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 1.62 mmol, 58.43% 수율)를 제공하였다.

[8825] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 493.6; 관측치 494.2; Rt = 1.194분.

[8826] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8827] 물(20 mL)을 다이옥산(10 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.5 g을 분취 HPLC(10-30% 2-7분 물-아세토나이트릴+nh3; 유량: 30ml/분)에 의해 정제하여, 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리

딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.106g, 269.42 μmol, 16.62% 수율)를 제공하였다.

[8828] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 2.06 (m, 3H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 1H), 2.79 - 3.16 (m, 1H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.25 - 5.77 (m, 3H), 7.38 - 7.52 (m, 1H), 7.90 - 8.03 (m, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 2H), 8.44 - 8.55 (m, 1H), 10.48 - 10.60 (m, 1H), 13.54 - 13.68 (m, 1H).

[8829] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 394.2; Rt = 1.715분.

[8830] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 549**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 573**)의 합성*

[8831] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC OD-H(250*30, 5mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-2, 25 ml/분)에 의해 분리시켜, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 549** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.96 mg, 86.32 μmol, 32.04% 수율) 및 화합물 **573** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.03314g, 84.23 μmol, 31.26% 수율)를 제공하였다

[8832] **화합물 549:**

[8833] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 2.06 (m, 3H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 1H), 2.79 - 3.16 (m, 1H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.25 - 5.77 (m, 3H), 7.38 - 7.52 (m, 1H), 7.90 - 8.03 (m, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 2H), 8.44 - 8.55 (m, 1H), 10.48 - 10.60 (m, 1H), 13.54 - 13.68 (m, 1H).

[8834] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 393.4; 관측치 416.0; Rt = 3.349분.

[8835] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 25 ml/분) = 30.1052분.

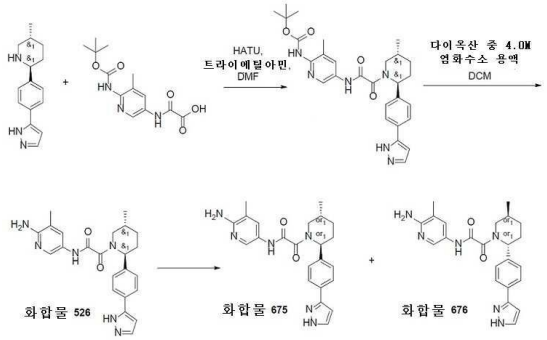
[8836] **화합물 573:**

[8837] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 1H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.06 (m, 3H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.75 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.19 - 5.74 (m, 3H), 7.36 - 7.53 (m, 1H), 7.89 - 8.05 (m, 1H), 8.07 - 8.21 (m, 2H), 8.42 - 8.55 (m, 1H), 10.47 - 10.57 (m, 1H), 13.42 - 13.68 (m, 1H).

[8838] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 393.4; 관측치 394.0; Rt = 3.330분.

[8839] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 25 ml/분) = 13.1472분.

[8840] **실시예 328. rac N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 526), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 675) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 676)의 합성**

[8841] 

[8842] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소*

-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성

[8843] (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]피페리딘(125 mg, 397.77 μmol, 2HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(117.46 mg, 397.77 μmol) 및 트라이에틸아민(241.50 mg, 2.39 mmol, 332.65 μL)의 용액에, HATU(166.37 mg, 437.55 μmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고,물(30 ml)로 반응중지시키고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 385.65 μmol, 96.95% 수율)를 얻었다.

[8844] 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8845] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 518.3; 관측치 519.2; Rt = 1.190분.

[8846] *단계 2: rac N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 526**)의 합성*

[8847] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 385.65 μmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4.00g, 109.71 mmol, 5 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 40-60% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 419 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 95.58 μmol, 24.78% 수율)를 제공하였다.

[8848] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.08 (m, 3H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 4H), 2.12 - 2.29 (m, 1H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.35 - 4.06 (m, 1H), 5.14 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 2H), 7.95 - 8.05 (m, 1H).

[8849] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.805분.

[8850] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 675**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*(**화합물 676**)

[8851] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(200 mg, 477.91 μmol)를 카이럴 분리시켜(샘플 정보: IC-II (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(88 mg, 210.28 μmol, 88.00% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-5-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(91 mg, 217.45 μmol, 91.00% 수율)를 얻었다.

[8852] **화합물 675:**

[8853] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.59 (m, 3H), 6.68 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 10.50 (m, 1H), 12.84 (m, 1H)

[8854] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.016분.

[8855] RT (헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분) = 41.6162분

[8856] **화합물 676:**

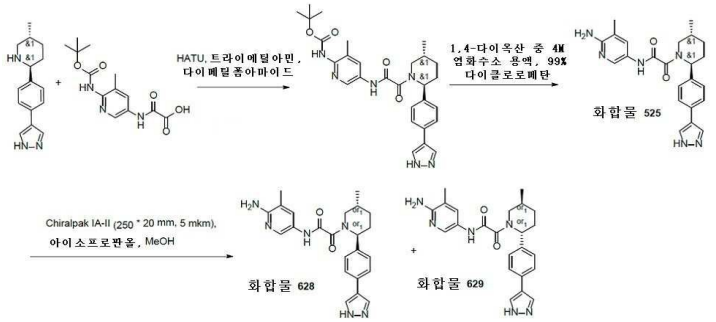
[8857] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 5.59 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.49 (m, 1H),

7.77 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 10.49 (m, 1H)

[8858] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.011분.

[8859] RT (헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분) = 59.3602분

[8860] **실시예 329. rac N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 525), rel-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 628) 및 rel-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 629)의 합성**

[8861] 

[8862] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8863] (2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]피페리딘(250 mg, 795.54 μmol, 2HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(234.92 mg, 795.54 μmol) 및 트라이에틸아민(402.50 mg, 3.98 mmol, 554.41 μL)을 다이메틸폼아마이드(3 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(332.74 mg, 875.09 μmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(15 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(2x15 ml) 및 염수(15ml) 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(330 mg, 636.32 μmol, 79.99% 수율)를 제공하였다.

[8864] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 0.83 (m, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.00 (d, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 5.10 - 5.57 (m, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.60 - 7.85 (m, 3H), 11.03 (s, 1H).

[8865] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 518.3; 관측치 519.4; Rt = 1.171분.

[8866] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 525**)의 합성*

[8867] 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소, 99% (2.32g, 6.36 mmol, 2.30 mL, 10% 순도)를 다이클로로메탄(10 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(330 mg, 636.32 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 40-40-80% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(100 mg, 238.95 μmol, 37.55% 수율)를 제공하였다.

[8868] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.93 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 2.00 (d, 4H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 2.71 - 3.22 (m, 1H), 3.41 - 4.04 (m, 1H), 5.05 - 5.73 (m, 3H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.87 - 8.17 (m, 3H), 10.42 - 10.64 (m, 1H), 12.89 (s, 1H).

[8869] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.761분.

[8870] *단계 3: rel-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 628**) 및 rel-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 629**)의 합성*

[8871] **화합물 525** - rac-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(103 mg, 246.12 μmol)의 카이럴 분리를 Chiralpak IA-II(250 * 20 mm, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50; 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 22℃; 파장: 254 nm를 사용하여 수행하여, **화합물 628** - rel-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(41.65 mg, 99.52 μmol, 40.44% 수율)체류시간(거울상이성질체 A) = 22.41분) 및 화합물 **629** - rel-2-((2R,5S)-2-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(38.47 mg, 91.93 μmol, 37.35% 수율)체류시간(거울상이성질체 B) = 35.83분)을 제공하였다.

[8872] **화합물 628:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.16 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.70 - 3.22 (m, 1H), 3.40 - 4.04 (m, 1H), 5.09 - 5.66 (m, 3H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 7.95 - 8.20 (m, 2H), 10.40 - 10.61 (m, 1H), 12.90 (s, 1H).

[8873] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.998분.

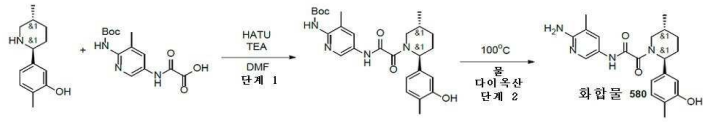
[8874] RT (IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분) = 21.379분

[8875] **화합물 629:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.73 - 3.21 (m, 1H), 3.40 - 4.04 (m, 1H), 5.08 - 5.66 (m, 3H), 7.23 - 7.33 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 2H), 7.82 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 8.22 (m, 1H), 10.45 - 10.61 (m, 1H), 12.90 (s, 1H).

[8876] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.990분.

[8877] RT (IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분) = 33.245분.

[8878] **실시예 330. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 580)의 합성**

[8879] 

[8880] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8881] DMF(5 mL) 중 2-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(0.25g, 1.03 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(241.67 mg, 818.42 μmol) 및 TEA(732.48 mg, 7.24 mmol, 1.01 mL)의 용액에 HATU(432.52 mg, 1.14 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(0-1-6분 45-45-90% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분; 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-하이드록시-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(69 mg, 142.98 μmol, 13.83% 수율)를 제공하였다.

[8882] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.92 (m, 3H), 2.08 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 5.25 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 9.05 (m, 1H), 9.27 (m, 1H), 11.01 (m, 1H).

[8883] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 482.4; 관측치 483.2; Rt = 3.265분.

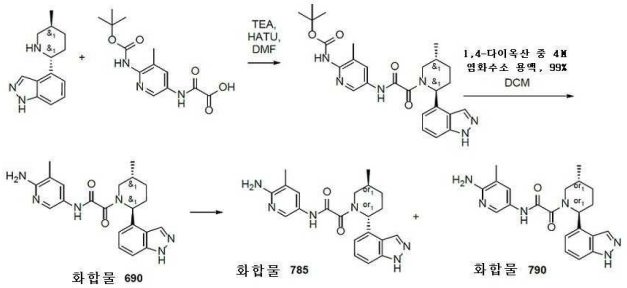
[8884] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-하이드록시-4-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 580**)의 합성*

[8885] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-하이드록시-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(69 mg, 142.98 μmol)를 다이옥산(1 mL) 및 물(1.5 mL)에 용해시키고, 95℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC(40-90% 0-9.5분 물-MeOH(NH_3 0.1%))에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-하이드록시-4-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29 mg, 75.83 μmol, 53.03% 수율)를 제공하였다. 생성물은 6%의 *시스*-이성질체를 함유한다.

[8886] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 1H), 1.64 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 3H), 2.03 - 2.10 (m, 5H), 2.74 - 3.22 (m, 1H), 3.39 - 4.02 (m, 1H), 5.00 - 5.53 (m, 1H), 5.55 - 5.62 (m, 2H), 6.59 - 6.67 (m, 1H), 6.69 - 6.77 (m, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 9.21 (br. s, 1H), 10.44 (br. s, 1H).

[8887] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 2.173분.

[8888] **실시예 331. rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 690), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 785) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 790)의 합성**

[8889] 

[8890] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[8891] DMF(3 mL) 중 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(360 mg, 1.43 mmol, HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(422.25 mg, 1.43 mmol) 및 트라이에틸아민(1.01g, 10.01 mmol, 1.40 mL)의 용액에 HATU(598.09 mg, 1.57 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(320 mg, 649.66 μmol, 45.43% 수율)를 제공하였다.

[8892] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.11 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.95 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.07 (m, 1H).

[8893] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc+H}]^+$ m/z: 계산치 492.3; 관측치 392.2; Rt = 1.278분.

[8894] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 690**)의 합성*

[8895] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(320 mg, 649.66 μmol)의 교반된 용액에, 1,4-다이옥산 중 4M 염화수소, 99% (236.87 mg, 6.50 mmol, 296.09 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 증발시켜 조질의 생성물(220 mg)을 제공하였으며, 이것을 역상 HPLC(0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3

0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)), 목표 질량 392.46 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42 mg, 107.02 μmol, 16.47% 수율)를 2 분획으로 제공하였다:

[8896] 제1: 42 mg(100% LCMS)

[8897] 제2: 78 mg(89%의 트랜스-이성질체; 9.5%의 시스-이성질체)

[8898] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 5.74 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 10.45 (m, 1H), 13.10 (s, 1H)

[8899] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 1.626분.

[8900] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 785**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 790**)의 합성*

[8901] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(82.0 mg, 208.94 μmol)를 IA-II(250*20,5mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30; 유량 12 ml/분; 24 ℃, 파장: 205 nm, 210 nm를 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 785** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(49.32 mg, 125.67 μmol, 60.15% 수율)(RT = 65.675분)를 황색 고체로서 그리고 화합물 **790** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31.2 mg, 79.50 μmol, 38.05% 수율)(RT = 46.697분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[8902] **화합물 785:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.34 (m, 1H), 1.74 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 3H), 2.13 - 2.33 (m, 2H), 3.31 - 3.37 (m, 1H), 3.54 - 4.09 (m, 1H), 5.54 - 5.93 (m, 3H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.82 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 8.17 (m, 1H), 10.33 - 10.58 (m, 1H), 13.11 (s, 1H).

[8903] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 1.777분.

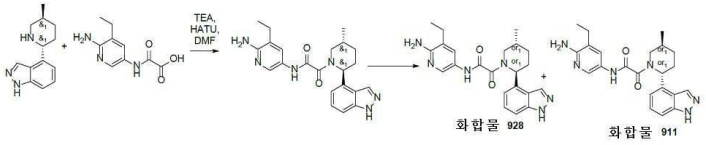
[8904] RT (헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 12 ml/분) = 34.8612분.

[8905] **화합물 790:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.73 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.05 (m, 3H), 2.12 - 2.32 (m, 2H), 2.94 - 3.01 (m, 0.2H), 3.32 - 3.36 (m, 0.8H), 3.51 - 4.12 (m, 1H), 5.53 - 5.91 (m, 3H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.84 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 8.15 (m, 1H), 10.36 - 10.59 (m, 1H), 13.10 (s, 1H).

[8906] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.3; 관측치 393.2; Rt = 1.771분.

[8907] RT (헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 12 ml/분) = 25.8692분.

[8908] **실시예 332. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 911) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 928)의 합성**

[8909] 

[8910] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[8911] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(475 mg, 1.32 mmol, 2HCl),2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(275.82 mg, 1.32 mmol) 및 트라이에틸아민(667.07 mg, 6.59 mmol, 918.83 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(551.45 mg, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(30-30-55% 0-1-6분 H_2O/ACN/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(88 mg, 216.49 μmol, 16.42% 수율)를 제공하였다.

[8912] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.041분.

[8913] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 911**) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 928**)의 합성*

[8914] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(88 mg, 216.49 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IA-I (250*20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12 mL/분; 5 inj., 17mg/inj., V=6L, 시간= 9,3h.)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간= 62.752분인 **화합물 911** - N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31.7 mg, 77.99 μmol, 72.05% 수율) 및 체류 시간= 75.464분인 **화합물 928** - N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1H-인다졸-4-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(27.9 mg, 68.64 μmol, 63.41% 수율)를 제공하였다다.

[8915] **화합물 911:**

[8916] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 6H), 1.32 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 5.76 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 10.46 (m, 1H), 13.11 (s, 1H).

[8917] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.4; Rt = 2.015분.

[8918] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) = 55.1092분.

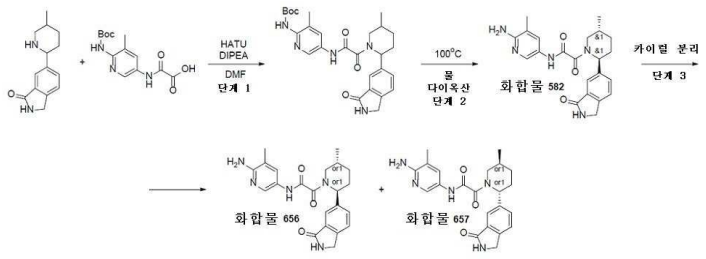
[8919] **화합물 928:**

[8920] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.32 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 5.76 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 10.47 (m, 1H), 13.11 (s, 1H).

[8921] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.4; Rt = 2.008분.

[8922] RT (헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분) = 72.1832분.

[8923] **실시예 333. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 582, 화합물 657 및 화합물 656)의 합성**



[8924]

[8925] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8926] DIPEA(322.68 mg, 2.50 mmol, 434.88 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-

피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(294.90 mg, 998.68 μmol) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소인돌린-1-온(0.23g, 998.68 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(417.70 mg, 1.10 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(291.6 mg, 574.49 μmol, 57.53% 수율)를 제공하였다.

[8927] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.98 (m, 1H), 11.08 (m, 1H).

[8928] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 2.791분.

[8929] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8930] *tert*-부틸
N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.29g, 571.34 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(112.2 mg, 275.36 μmol, 48.20% 수율)를 제공하였다. 샘플은 95% *트랜스*- 및 5% *시스*- 이성질체를 함유한다.

[8931] **화합물 582:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.57 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.54 (m, 1H).

[8932] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.300분.

[8933] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 657** 및 **화합물 656**)*

[8934] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 147.25 μmol)의 카이럴 분리를, Chiralpak AS (250 * 20 mm, 10mkm) 칼럼; 이동상으로서의 헥산-IPA-MeOH 60-20-20; 유량: 12 mL/분; 4 핀)를 사용하여 수행하여, **화합물 656** - *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(27.22 mg, 66.80 μmol, 45.37% 수율)(RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 40.546분)를 베이지색 고체로서 그리고 화합물 **657** - *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(26.87 mg, 65.94 μmol, 44.78% 수율)(IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 50.183분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[8935] **화합물 656: 체류 시간: 40.54분**

[8936] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 5.61 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.53 (m, 1H).

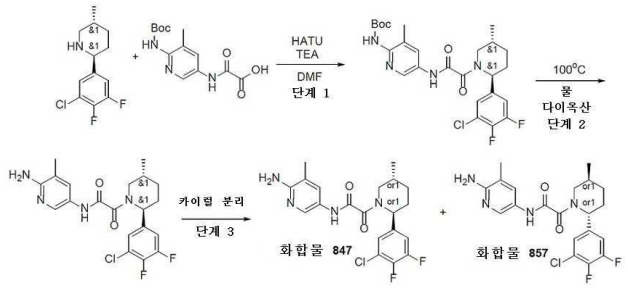
[8937] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.687분.

[8938] **화합물 657: 체류 시간: 50.18분**

[8939] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 5.61 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.98 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.53 (m, 1H).

[8940] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.696분.

[8941] **실시예 334. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 857 및 화합물 847)의 합성**



[8942]

[8943] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8944] DCM(3 mL) 중 (*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(200 mg, 814.02 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(240.37 mg, 814.02 μmol) 및 TEA(164.74 mg, 1.63 mmol, 226.92 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(340.46 mg, 895.42 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(55-90% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, affording *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(220 mg, 420.67 μmol, 51.68% 수율)를 제공하였다.

[8945] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 3.873분.

[8946] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-4,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8947] 물(1.00g, 55.51 mmol, 1 mL)를 다이옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(220 mg, 420.67 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(60-60-90% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(145 mg, 342.91 μmol, 81.51% 수율)를 제공하였다.

[8948] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 2.565분.

[8949] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 847** 및 화합물 **857**)*

[8950] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(145 mg, 342.91 μmol)를 카이럴 HPLC(Chiralpak AD-H(250 * 20 mm, 5 mkm); 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 10 mL/분; 칼럼 온도: 20℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간= 18.50분인 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(59 mg, 139.53 μmol, 81.38% 수율)(**화합물 847**) 및 체류 시간= 25.84분인 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-4,5-다이플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(62 mg, 146.62 μmol, 85.52% 수율)(**화합물 857**)를 제공하였다.

[8951] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 847**의 경우 18.96분 및 **화합물 857**의 경우 32.05분.

[8952] **화합물 847: 체류 시간: 18.96분**

[8953] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.00 (m, 3H), 1.21 - 1.36 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 4H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 2.71 - 3.25 (m, 1H), 3.41 - 4.05 (m, 1H),

5.04 - 5.50 (m, 1H), 5.56 - 5.69 (m, 2H), 7.28 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.91 - 8.05 (m, 1H), 10.34 - 10.64 (m, 1H).

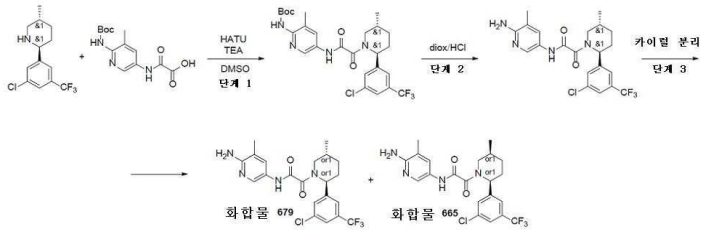
[8954] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 2.680분.

[8955] **화합물 857: 체류 시간: 32.05분**

[8956] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.23 - 1.35 (m, 1H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 4H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.71 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 4.05 (m, 1H), 5.02 - 5.50 (m, 1H), 5.56 - 5.68 (m, 2H), 7.28 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.85 - 8.05 (m, 1H), 10.38 - 10.71 (m, 1H).

[8957] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 2.684분.

[8958] **실시예 335. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 665 및 화합물 679)의 합성**

[8959] 

[8960] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8961] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(265.82 mg, 900.21 μmol), (*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(250 mg, 900.21 μmol), HATU(342.29 mg, 900.21 μmol) 및 TEA(91.09 mg, 900.21 μmol, 125.47 μL)를 DMSO(2 mL)에 혼합하고, 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC 2-10분 45-60% 물/ACN(로딩 펌프 4 ml ACN) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M에 적용하였다. *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(306 mg, 551.36 μmol, 61.25% 수율)를 얻었다.

[8962] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 554.2; 관측치 555.2; Rt = 4.179분.

[8963] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8964] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(306 mg, 551.36 μmol)를 HCl로 포화된 다이옥산(4 mL)에 용해시켰다. 1시간 격렬한 교반 후, 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(270 mg, 조질물)를 얻었다. 조질의 생성물을 카이럴 분리에 적용하였다.

[8965] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 1.223분.

[8966] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 665** 및 **화합물 679**)*

[8967] 라세미
N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(150 mg, 329.76 μmol)를, Chiralpak AD-H-III 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서의 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 43.97 μmol, 26.67% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(53 mg, 116.52 μmol, 70.67% 수율)를 제공하였다. 분석

조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 665**의 경우 31.13분 및 **화합물 679**의 경우 13.31분.

[8968] **화합물 665: 체류 시간: 31.13분**

[8969] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.26 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.61 (m, 1H).

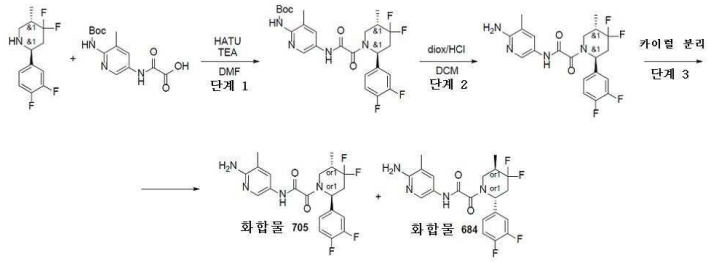
[8970] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 2.869분.

[8971] **화합물 679: 체류 시간: 13.31분**

[8972] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 10.57 (m, 1H).

[8973] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 2.874분.

[8974] **실시예 336. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 684 및 화합물 705)의 합성**

[8975] 

[8976] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5R)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8977] (*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.21 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(358.32 mg, 1.21 mmol) 및 TEA(613.94 mg, 6.07 mmol, 845.65 μL)의 용액에, HATU(507.52 mg, 1.33 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*25 ml) 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.14 mmol, 94.27% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[8978] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.07 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.95 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 11.15 (m, 1H).

[8979] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 524.2; 관측치 525.2; Rt = 1.475분.

[8980] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5R)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[8981] DCM(20 mL) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(5g, 137.13 mmol, 6.25 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.14 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사(0.5g)를 HPLC: 50-65% 0-5분 물/MeOH/0.1% NH_3, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 425 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다

이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(127 mg, 299.25 μmol, 26.16% 수율)를 얻었다. 이 화합물은 H-NMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[8982] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.412분.

[8983] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 684** 및 화합물 **705**)*

[8984] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(127 mg, 299.25 μmol)를 (샘플 정보: OJ-H-I (250*.0, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분) 카이럴 분리시켜, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(49 mg, 115.46 μmol, 77.17% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(49 mg, 115.46 μmol, 77.17% 수율)를 얻었다.

[8985] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 684**의 경우 38.68분 및 **화합물 705**의 경우 27.92분.

[8986] **화합물 684: 체류 시간: 38.68분**

[8987] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.71 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 10.57 (m, 1H).

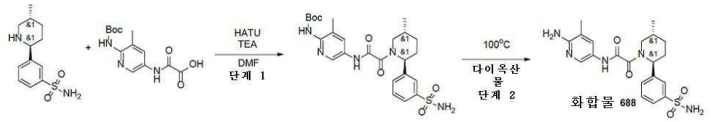
[8988] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.424분.

[8989] **화합물 705: 체류 시간: 27.92분**

[8990] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.68 (m, 3H), 7.44 (m, 4H), 7.99 (m, 1H), 10.58 (m, 1H).

[8991] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.426분.

[8992] **실시예 337. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-설파모일페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 688)의 합성**

[8993] 

[8994] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-설파모일페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[8995] DMF(4 mL) 중 3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]벤젠설폰아마이드(490 mg, 1.93 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(568.88 mg, 1.93 mmol) 및 TEA(584.83 mg, 5.78 mmol, 805.55 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(805.76 mg, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5um; 40-90% 1-6분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(200 mg, 376.21 μmol, 19.53% 수율)를 제공하였다.

[8996] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 531.4; 관측치 532.2; Rt = 2.752분.

[8997] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-설파모일페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 688**)의 합성*

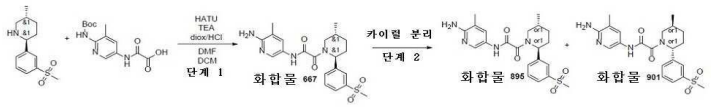
[8998] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(200 mg, 376.21 μmol)를 물(1.00g, 55.49 mmol, 1 mL)과 다이옥산(2 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18

100*20 mm, 5um; 0-5분 20-70% 물-MeOH(NH_3 0.1%))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(45 mg, 104.29 μmol, 27.72% 수율)를 제공하였다.

[8999] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.00 (m, 1H).

[9000] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 431.4; 관측치 432.2; Rt = 1.582분.

[9001] **실시예 338. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 667, 화합물 901, 화합물 895)의 합성**

[9002] 

[9003] *단계 1: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[9004] DMF(5 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)피페리딘(250.00 mg, 986.74 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(291.37 mg, 986.74 μmol) 및 TEA(998.48 mg, 9.87 mmol, 1.38 mL)의 교반된 용액에 HATU(412.71 mg, 1.09 mmol)를 25℃에서 0.5시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.75g, 60.04 mmol, 15.00 mL, 13.9% 순도)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(칼럼:YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상:35-45% 0-5분 물/MeOH/0.1% NH_3, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH))에 의해 정제하여, **화합물 667** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(111 mg, 257.83 μmol, 26.13% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9005] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 10.54 (s, 1H).

[9006] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 1.744분.

[9007] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 901** 및 **화합물 895**)*

[9008] 칼럼: Chiralpak IA-II (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 40-30-30 유량: 12mL/분; m = 0.09g, 2회 주입, 45 mL per 주사, V =2L, 2.5 hr, RT (**화합물 895**) = 20.805분, RT (**화합물 901**) = 37.044분. 거울상이성질체를 다음 조건에서 추가로 정제하였다: **화합물 895** - *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.78 mg, 71.50 μmol, 32.68% 수율). 칼럼: Chiralcel OJ-H-I (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12mL/분; m =0,04g, 2회 주입, 주입 V당 20 mL = 2L, 2시간(RT = 28.825분). **화합물 901** - *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.81 mg, 71.56 μmol, 32.71% 수율). 칼럼: Chiralpak IC-II(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12mL/분; m =0,04g 2회 주입, 주입 V당 20 mL = 1.5L, 2.5시간(RT = 31.957분). 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 901**의 경우 31.97분 및 **화합물 895**의 경우 28.82분.

[9009] **화합물 901: 체류 시간: 31.97분**

[9010] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m,

3H), 2.21 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

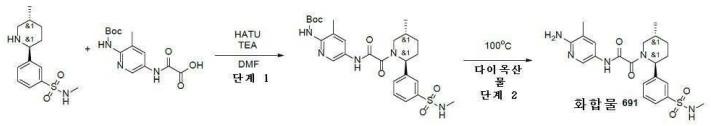
[9011] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 1.703분.

[9012] **화합물 895: 체류 시간: 28.82분**

[9013] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.78 (dd, 1H), 5.61 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

[9014] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 1.768분.

[9015] **실시예 339. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(*N*-메틸설파모일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 691)의 합성**

[9016] 

[9017] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(N-메틸설파모일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9018] DMF(4 mL) 중 *N*-메틸-3-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]벤젠설폰아마이드(535 mg, 1.99 mmol),2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(588.66 mg, 1.99 mmol) 및 TEA(605.16 mg, 5.98 mmol, 833.56 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(833.78 mg, 2.19 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5um; 40-90% 1-6분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(242 mg, 443.51 μmol, 22.25% 수율)를 제공하였다.

[9019] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 545.4; 관측치 546.2; Rt = 2.969분.

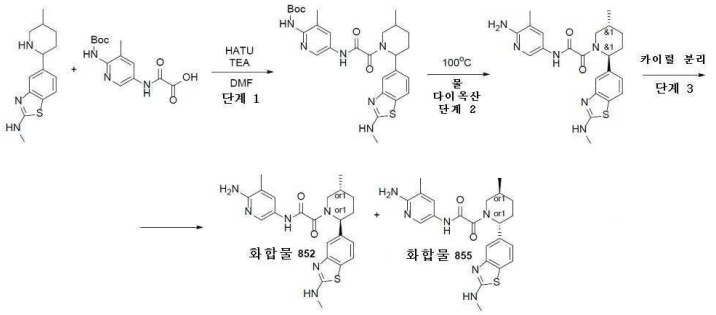
[9020] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(N-메틸설파모일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 691**)의 합성*

[9021] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(242 mg, 443.51 μmol)를 물(1.00g, 55.51 mmol, 1 mL)과 다이옥산(2 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5um; 0-5분 30-70% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(107 mg, 240.16 μmol, 54.15% 수율)를 제공하였다.

[9022] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.97 (m, 1H).

[9023] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.4; 관측치 446.2; Rt = 1.824분.

[9024] **실시예 340. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 852 및 화합물 855)의 합성**



[9025]

[9026] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9027] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(338.91 mg, 1.15 mmol) 및 *N*-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.3g, 1.15 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(523.68 mg, 1.38 mmol)에 이어서, TEA(348.42 mg, 3.44 mmol, 479.91 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100ml)에 붓고, EtOAc(2x40 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.35g, 649.76 μmol, 56.61% 수율)를 제공하였다.

[9028] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.11 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 8.04 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 9.40 (m, 1H).

[9029] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 538.2; 관측치 539.2; Rt = 1.356분.

[9030] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(2-(메틸아미노)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[9031] 다이옥산(20 mL)을 물(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.35g, 649.76 μmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.25g을 분취 55-55-75% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량에 의해 정제하여, 생성물 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.12g, 273.63 μmol, 42.11% 수율)를 제공하였다.

[9032] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 1.828분.

[9033] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 852** 및 화합물 **855**)*

[9034] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(120.00 mg, 273.63 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IA-II (250*20,5mkm), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 855** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.05076g, 115.75 μmol, 42.30% 수율) 및 화합물 **852** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[2-(메틸아미노)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(58.16 mg, 132.62 μmol, 48.47% 수율)를 제공하였다.

[9035] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 852**의 경우 38.91분 및 **화합물 855**의 경우 29.63분.

[9036] **화합물 852: 체류 시간: 38.91분**

[9037] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.77 - 1.90 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.72 - 2.78 (m, 0.4H), 2.88 - 2.95 (m, 3H), 3.20 - 3.26 (m, 0.6H), 3.41 - 4.04 (m, 1H), 5.11 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.67 (m, 2H), 6.90 - 7.02 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 1H), 7.88 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 10.34 - 10.77 (m, 1H).

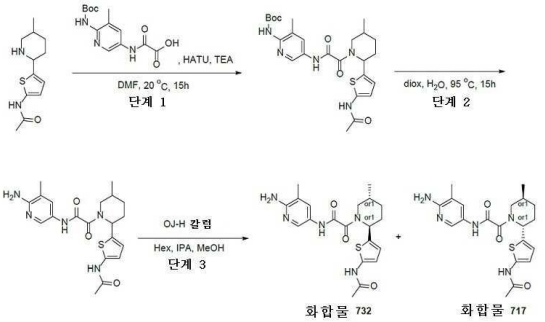
[9038] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 0.821분.

[9039] **화합물 855: 체류 시간: 29.63분**

[9040] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.28 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.02 (m, 3H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.73 - 2.78 (m, 0.4H), 2.88 - 2.93 (m, 3H), 3.21 - 3.26 (m, 0.6H), 3.41 - 4.03 (m, 1H), 5.12 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.64 (m, 2H), 6.93 - 7.01 (m, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 1H), 10.44 - 10.65 (m, 1H).

[9041] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 0.821분.

[9042] **실시예 341. 2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 732) 및 2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 717)의 합성**

[9043] 

[9044] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9045] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(1.01g, 3.41 mmol) 및 N-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-티엔일]아세트아마이드(1.2g, 3.41 mmol, CF_3COOH)를 DMF에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20 ℃까지 냉각시키고, HATU(1.29g, 3.41 mmol)에 이어서 TEA(1.38g, 13.62 mmol, 1.90 mL)를 첨가하고, 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100 ml)에 붓고, EtOAc(2*30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 1.55 mmol, 45.56% 수율)를 제공하였다.

[9046] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 (m, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 2.02 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.32 (m, 1H), 9.58 (s, 1H).

[9047] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 515.2; 관측치 516.4; Rt = 1.227분.

[9048] *단계2: 2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9049] 물(10 mL)을 다이옥산(20 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 1.55 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 얻어

진 혼합물을 95℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.55g을 분취 40-55% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분에 의해 정제하여, 생성물 2-[2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.16g, 385.07 μmol, 24.82% 수율)를 제공하였다.

[9050] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.4; Rt = 1.777분.

[9051] *단계 3: 2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 732**) 및 2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 717**)의 합성*

[9052] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: OJ-H (250*20, 5mkm)), 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10, 13 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 732** 2-[(2S,5R)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.126g, 303.24 μmol, 78.75% 수율) 및 화합물 **717** 2-[(2R,5S)-2-(5-아세트아미도-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.0426g, 102.53 μmol, 26.63% 수율)를 제공하였다.

[9053] **화합물 717:** RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 20.402분.

[9054] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.78 (m, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 6.46 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.49 (m, 1H), 11.03 (s, 1H).

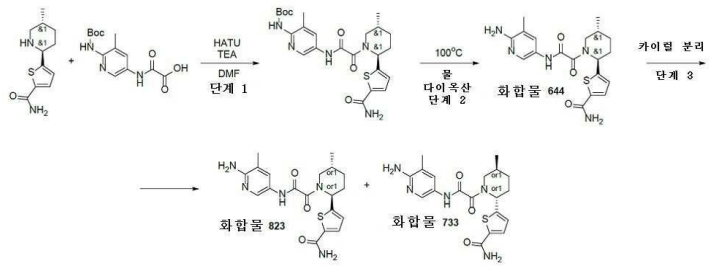
[9055] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.837분.

[9056] **화합물 732:** RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 7.887분.

[9057] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.79 (m, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (d, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 6.47 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 10.51 (m, 1H), 11.04 (s, 1H).

[9058] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.831분.

[9059] **실시예 342. 5-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드(화합물 644, 화합물 823, 화합물 733 및 화합물 733)의 합성**

[9060] 

[9061] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(5-카바모일티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9062] DMF(3 mL) 중 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(185 mg, 824.71 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(243.53 mg, 824.71 μmol) 및 TEA(250.36 mg, 2.47 mmol, 344.84 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(344.94 mg, 907.18 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mml, 5um; 50-75% 1-6분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, affording *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(165 mg, 328.95 μmol, 39.89% 수율)를 제공하였다.

[9063] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[9064] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 501.2; 관측치 502.2; Rt = 2.438분.

[9065] *단계 2: 5-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)티오펜-2-카복스아마이드(**화합물 644**)의 합성*

[9066] 물(1.00g, 55.51 mmol, 1 mL)을 다이옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(5-카바모일-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(165 mg, 328.95 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 10-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(130 mg, 323.80 μmol, 98.43% 수율)를 제공하였다.

[9067] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.66 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.48 (m, 1H).

[9068] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 1.607분.

[9069] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 823**, **화합물 733** 및 화합물 **733**)*

[9070] 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜] 티오펜-2-카복스아마이드(130 mg, 323.80 μmol)를 카이럴 HPLC: System 1: 칼럼: Chiralcel OJ-H (250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 272 nm); System 2: System 2. 칼럼: Chiralpak IC (250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 272 nm)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 34.629분인 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(50 mg, 124.54 μmol, 76.92% 수율)(**화합물 823**) 및 체류 시간 = 50.495분인 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(52 mg, 129.52 μmol, 80.00% 수율)(**화합물 733**)를 제공하였다.

[9071] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 80-20, 3 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 823**의 경우 17.78분 및 **화합물 733**, **화합물 733**의 경우 19.47분.

[9072] **화합물 823: 체류 시간: 17.78분**

[9073] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 4H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.83 - 3.28 (m, 1H), 3.42 - 4.05 (m, 1H), 5.37 - 5.85 (m, 3H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 10.36 - 10.61 (m, 1H).

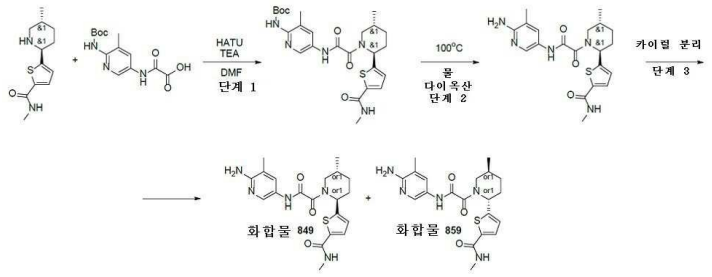
[9074] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 0.915분.

[9075] **화합물 733: 체류 시간: 19.47분**

[9076] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 1H), 1.74 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 4H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.83 - 3.28 (m, 1H), 3.42 - 4.05 (m, 1H), 5.37 - 5.85 (m, 3H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 10.36 - 10.61 (m, 1H).

[9077] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 0.917분.

[9078] **실시예 343. 5-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)-*N*-메틸티오펜-2-카복스아마이드(화합물 859 및 화합물 849)의 합성**



[9079]

[9080] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(5-(메틸카바모일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9081] DMF(3 mL) 중 *N*-메틸-5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]티오펜-2-카복스아마이드(186 mg, 780.37 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(230.44 mg, 780.37 μmol) 및 TEA(157.93 mg, 1.56 mmol, 217.54 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(326.39 mg, 858.41 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(20-50% 0-5분 H_2O/ACN, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(167 mg, 323.88 μmol, 41.50% 수율)를 제공하였다.

[9082] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 515.2; 관측치 516.2; Rt = 2.621분.

[9083] *단계 2: 5-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)-N-메틸티오펜-2-카복스아마이드의 합성*

[9084] 물(5.83 mg, 323.88 μmol, 5.83 μL)을 다이옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[5-(메틸카바모일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(167 mg, 323.88 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(30-30-80% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(89 mg, 214.20 μmol, 66.13% 수율)를 제공하였다.

[9085] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.708분.

[9086] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 859** 및 화합물 **849**)*

[9087] 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(89 mg, 214.20 μmol)를 카이럴 HPLC(Chiralpak IA 250*20 mm, 5mkm; 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 12 ml/분)에 의해 거울상이성질체로 분할하여, 체류 시간 = 24.6분인 5-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(28.9 mg, 69.55 μmol, 64.94% 수율)(**화합물 849**) 및 체류 시간 = 56.64분인 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-티오펜-2-카복스아마이드(33.3 mg, 80.14 μmol, 74.83% 수율)(**화합물 859**)를 제공하였다.

[9088] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 859**의 경우 49.85분 및 **화합물 849**의 경우 29.12분.

[9089] **화합물 859: 체류 시간: 49.85분**

[9090] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.34 - 1.49 (m, 2H), 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.03 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 3H), 2.84 - 3.24 (m, 1H), 3.45 - 4.06 (m, 1H), 5.34 - 5.85 (m, 1H), 6.21 (br s, 2H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.33 - 8.41 (m, 1H), 10.55 - 10.79 (m, 1H).

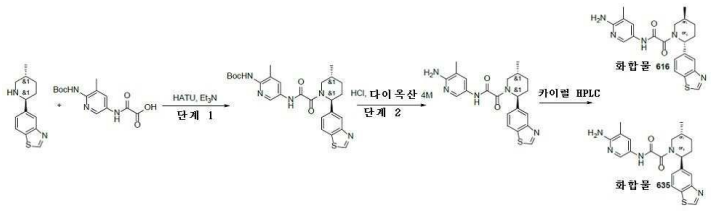
[9091] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.755분.

[9092] **화합물 849: 체류 시간: 29.12분**

[9093] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.00 (m, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 1H), 1.76 - 1.84 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.19 (m, 3H), 2.69 - 2.74 (m, 3H), 2.84 - 3.21 (m, 1H), 3.46 - 4.09 (m, 1H), 5.38 - 5.88 (m, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 1H), 7.25 (br s, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.71 - 7.84 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35 - 8.41 (m, 1H), 10.95 (s, 1H), 13.14 (brs, 1H).

[9094] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.756분.

[9095] **실시예 344. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 616) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 635)의 합성**

[9096] 

[9097] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9098] HATU(490.95 mg, 1.29 mmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(381.28 mg, 1.29 mmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(300 mg, 1.29 mmol) 및 TEA(783.93 mg, 7.75 mmol, 1.08 mL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(100 mL)에 용해시키고, 물(3x50 mL)로 세척하고, 진공중 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(700 mg, 조질물)를 제공하였다.

[9099] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 1.01 (d, 3H), 1.39 (m, 13H), 2.09 (m, 8H), 5.71 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.38 (m, 1H), 11.00 (s, 1H).

[9100] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 509.2; 관측치 510.2; Rt = 1.319분.

[9101] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9102] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(3.58g, 13.74 mmol, 3.41 mL, 14% 순도)을 DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(700 mg, 1.37 mmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 40-40-90% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(331 mg, 808.30 μmol, 58.85% 수율)를 제공하였다.

[9103] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 2.176분.

[9104] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 616**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 635**)의 합성*

[9105] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC II, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 635** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(161 mg, 393.16 μmol, 97.28% 수율) 체류시간 = 32.4분, [α]21D = -176.7° (c=0.1g/100mL, EtOH) 및 화합물 **616** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(160 mg, 390.72 μmol, 96.68% 수율) 체류시간 =

45.8분, [α]21D = +191.5° (c=0.1g/100mL, EtOH)를 제공하였다.

[9106] **화합물 616:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 47.098분.

[9107] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.06 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 1H), 3.38 - 4.06 (m, 1H), 5.26 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.76 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H), 9.37 - 9.43 (m, 1H), 10.50 - 10.70 (m, 1H).

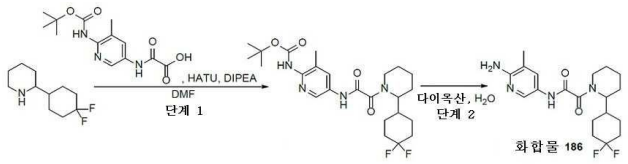
[9108] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.0; Rt = 1.992분.

[9109] **화합물 635** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 35.176분.

[9110] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.07 - 2.25 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.75 - 3.27 (m, 1H), 3.42 - 4.11 (m, 1H), 5.28 - 5.59 (m, 1H), 5.60 - 5.74 (m, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.94 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 8.13 - 8.19 (m, 1H), 9.36 - 9.42 (m, 1H), 10.52 - 10.58 (m, 1H).

[9111] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 2.001분.

[9112] **실시예 345. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 186)의 합성**



[9113]

[9114] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9115] DMF(3 mL) 중 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피페리딘(0.2g, 983.91 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(330.77 mg, 1.12 mmol) 및 트라이에틸아민(844.19 mg, 8.34 mmol, 1.16 mL)의 혼합물에 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후, HATU(475.82 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(2×25 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(3×25 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 건조시켰다. 조질의 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제(용리액: 10 - 50%, 2 - 10분, 메탄올; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL MeOH; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5μM)에 적용하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(81.10 mg, 168.77 μmol, 20.23% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[9116] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 480.3; 관측치 481.2; Rt = 1.386분.

[9117] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 186**)의 합성*

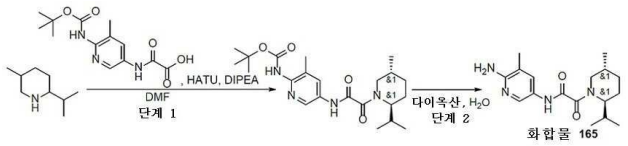
[9118] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(81.10 mg, 168.77 μmol)의 교반 중인 용액을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 조질의 생성물을 HPLC(용리액: 2 - 10분, 35 - 60%, 물 - MeOH+NH_3; 로딩 펌프: 4 mL/분, MeOH+NH_3; 칼럼: Sunfire 100 * 20 mm, 5μM)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 186**, 22.60 mg, 59.41 μmol, 35.20% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[9119] **화합물 186:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.18 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 2.01 (d, 6H), 2.91 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.99 (m, 1H),

10.34 (m, 1H).

[9120] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.1; Rt = 1.014분.

[9121] **실시예 346. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 165)의 합성**

[9122] 

[9123] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-(2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9124] DMF(10 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.33g, 1.12 mmol) 및 2-아이소프로필-5-메틸-피페리딘(198.60 mg, 1.12 mmol, HCl)의 교반된 용액에 DIPEA(505.52 mg, 3.91 mmol, 681.29 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DMF(2 mL) 중 HATU(446.17 mg, 1.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(131.5 mg, 314.20 μmol, 28.11% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[9125] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.4; Rt = 3.635분.

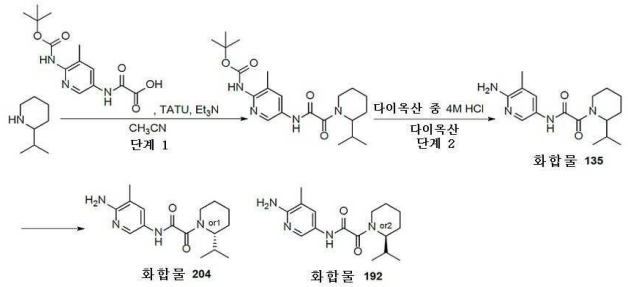
[9126] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 165**)의 합성*

[9127] 다이옥산(2 mL) 및 물(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(131.50 mg, 314.20 μmol)의 교반 중인 용액을 100℃에서 17시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 조질의 생성물을 HPLC(용리액: 2 - 10분, 10 - 50% CH_3CN + NH_3; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, CH_3CN; 칼럼: Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-아이소프로필-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 165**, 50 mg, 157.03 μmol, 49.98% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[9128] **화합물 165:** ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.94 (m, 8H), 1.29 (m, 1H), 1.82 (m, 5H), 2.11 (s, 4H), 3.11 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

[9129] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 318.2; 관측치 319.4 Rt = 2.464분.

[9130] **실시예 347. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 135), *N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 204 및 화합물 192)의 합성***

[9131] 

[9132] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9133] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol), TATU(392.65 mg, 1.22 mmol) 및 트라이에틸아민(308.41 mg, 3.05 mmol, 424.81 μL)을 건조 CH_3CN(25 mL)에서 21℃에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 6시간 후, 2-아이소프로필피페리딘(182.93 mg, 1.12 mmol, HCl 염)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 이어서 건조 상태로 증발시키고, HPLC 정제(용리액: 0.1% 폼산/CH_3CN, 5 - 95% CH_3CN, 6분; 칼럼: Zorbax Eclipse-plus C18, 4.6*100 mm, 3.5 um)에 적용하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(45.7 mg, 112.98 μmol, 11.12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9134] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 404.3; 관측치 405.4; Rt = 3.291분.

[9135] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 135**)의 합성*

[9136] 다이옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(45.7 mg, 112.98 μmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M HCl(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 석출된 고체를 여과 제거하고, MTBE로 세척하고, 고진공(0.3 mbar)하에 건조시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC(용리액: 2 - 7분, 15 - 30% CH_3CN, 유량: 30 mL/분; 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5μM)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 135**, 15.9 mg, 52.24 μmol, 46.24% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[9137] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.85 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 10.32 (m, 1H).

[9138] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.2; Rt = 0.973분.

[9139] *N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 204** 및 **화합물 192**)의 카이럴 분리*

[9140] *rac-N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 135**)를 카이럴 크로마토그래피에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*)-2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 204**) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*)-2-아이소프로필-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 192**)를 백색 고체로서 제공하였다.

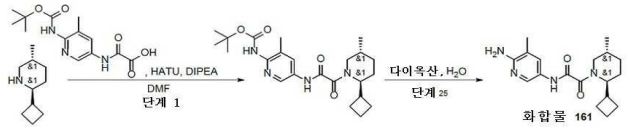
[9141] **화합물 204:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.0; Rt = 3.318분.

[9142] 카이럴 HPLC: Rt = 11.54분 (칼럼: OJ-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10; 유량: 0.6 mL/분).

[9143] **화합물 192:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.0; Rt = 3.363분.

[9144] 카이럴 HPLC: Rt = 13.54분 (칼럼: OJ-H; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10; 유량: 0.6

[9145] **실시예 348. 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 161)의 합성**

[9146] 

[9147] *단계 1: 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 155**)의 합성*

[9148] DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.23g, 1.10 mmol) 및 2-사이클로부틸-5-메틸-피페리딘(168.54 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(355.30 mg, 2.75 mmol, 478.84 μL)를 첨가하였다.

얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DMF(2 mL) 중 HATU(439.02 mg, 1.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜 *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 155**, 20.4 mg, 59.23 μmol, 5.39% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9149] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.95 (dd, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.80 (m, 9H), 2.93 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.09 (m, 1H).

[9150] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.4; Rt = 2.876분.

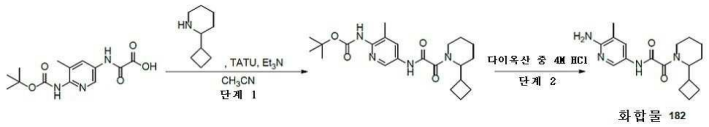
[9151] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 155**)의 합성*

[9152] DMF(10 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.23g, 1.10 mmol) 및 2-사이클로부틸-5-메틸-피페리딘(168.54 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(355.30 mg, 2.75 mmol, 478.84 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DMF(2 mL) 중 HATU(439.02 mg, 1.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜 afford *rac*-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-사이클로부틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 155**, 20.4 mg, 59.23 μmol, 5.39% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9153] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.95 (dd, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.80 (m, 9H), 2.93 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.09 (m, 1H).

[9154] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.4; Rt = 2.876분.

[9155] **실시예 349. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 182)의 합성**

[9156] 

화합물 182

[9157] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9158] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol), TATU(392.65 mg, 1.22 mmol) 및 트라이에틸아민(205.61 mg, 2.03 mmol, 283.21 μL)을 건식 CH_3CN(25 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 15분 후, 2-사이클로부틸피페리딘(155.60 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(용리액: 50 - 90%, 0 - 9.5분, H_2O - MeOH(0.1% NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, MeOH(0.1% NH_3); 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(7.3 mg, 17.53 μmol, 1.73% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9159] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 416.3; 관측치 417.2; Rt = 3.640분.

[9160] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 182**)의 합성*

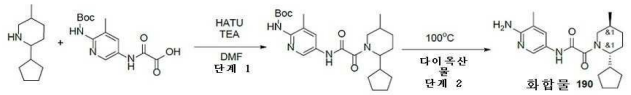
[9161] 다이옥산(1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(7.3 mg, 17.53 μmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(3.20 mg, 87.63 μmol, 3.99 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 얻어진 혼합물을 건조

상태로 증발시키고, HPLC(용리액: 2 - 7분, 15 - 30% CH_3CN; 유량: 30 mL/분; 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 μM)에 의해 정제하고 냉동 건조시켜 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-사이클로부틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 182**, 3.3 mg, 10.43 μmol, 59.51% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[9162] 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.54 (m, 4H), 1.85 (m, 8H), 2.12 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 4.69 (m, 3H), 4.99 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

[9163] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.2; 관측치 317.2; Rt = 0.953분.

[9164] **실시예 350. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 190)의 합성**

[9165] 

[9166] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9167] 2-사이클로펜틸-5-메틸-피페리딘(200 mg, 1.20 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(353.03 mg, 1.20 mmol), TEA(604.88 mg, 5.98 mmol, 833.16 μL)를 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(681.86 mg, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 10-50% MeOH, 30 ml/분)로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(176.1 mg, 396.12 μmol, 33.13% 수율)을 얻었다.

[9168] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.65 (m, 7H), 1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.86 (m, 1H).

[9169] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 113.2; 관측치 114.2; Rt = 1.524분.

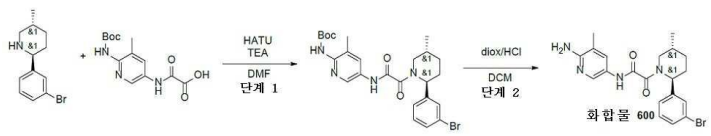
[9170] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로펜틸-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 190**)의 합성*

[9171] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(171.60 mg, 385.99 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 10-50% MeCN+NH_3)로 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.7 mg, 48.48 μmol, 12.56% 수율)를 얻었다.

[9172] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.57 (m, 8H), 1.89 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.48 (m, 3H), 4.08 (dd, 1H), 5.59 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.28 (m, 1H).

[9173] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.4; 관측치 345.2; Rt = 1.070분.

[9174] **실시예 351. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 600)의 합성**

[9175] 

[9176] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9177] DMF(3 mL) 중 (*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(262.83 mg, 1.03 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(400 mg, 1.35 mmol) 및 TEA(1.05g, 10.34 mmol, 1.44 mL)의 용액에 HATU(432.52 mg, 1.14 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(800 mg, 조질물)를 제공하였다. 조질의 생성물 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[9178] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.05 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 9.39 (m, 1H).

[9179] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 531.4; 관측치 532.2; Rt = 1.527분.

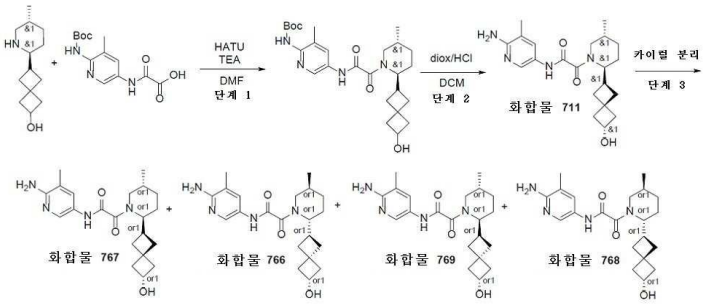
[9180] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-브로모페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 600**)의 합성*

[9181] DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(800 mg, 1.51 mmol)의 교반된 용액에. 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(548.86 mg, 15.05 mmol, 686.08 μL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 용매를 증발시켜 조질의 생성물(700 mg)을 제공하였으며, 이것을 역상 HPLC(60-60-90% 0-1-5분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 431 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(270 mg, 625.98 μmol, 41.58% 수율)를 제공하였다.

[9182] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.58 - 1.66 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.07 (m, 4H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 2.68 - 3.25 (m, 1H), 3.33 - 4.07 (m, 1H), 5.12 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.68 (m, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 3H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.42 - 10.64 (m, 1H).

[9183] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 431.4; 관측치 432.2; Rt = 2.503분.

[9184] **실시예 352. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(6-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 711, 화합물 768, 화합물 769, 화합물 766 및 화합물 767)의 합성**

[9185] 

[9186] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(6-하이드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9187] DMF(4 mL) 중 6-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]스피로[*3.3*]헵탄-2-올(250 mg, 1.19 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(352.67 mg, 1.19 mmol) 및 TEA(845.96 mg, 8.36 mmol, 1.17 mL)의 용액에 HATU(499.52 mg, 1.31 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(500 mg, 1.03

mmol, 86.04% 수율)를 제공하였다.

[9188] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.88 (m, 6H), 2.08 (m, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.87 (m, 1H).

[9189] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 486.2; 관측치 487.2; Rt = 1.252분.

[9190] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-하이드록시스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 711**)의 합성*

[9191] DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-하이드록시스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(500 mg, 1.03 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(374.64 mg, 10.28 mmol, 468.30 μL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 용매를 증발시켜 조질의 생성물(550 mg)을 제공하였으며, 이것을 역상 HPLC(30-30-65% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_3, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 386 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-하이드록시스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(25 mg, 64.69 μmol, 6.30% 수율)를 단일 부분입체이성질체로서 그리고 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 155.24 μmol, 15.11% 수율)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 모든 양의 생성물(85 mg)을 카이럴 분할에 적용하였다.

[9192] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.73 (m, 7H), 1.92 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.95 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.28 (m, 1H).

[9193] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.788분.

[9194] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 768**, **화합물 769**, **화합물 766** 및 화합물 **767**)*

[9195] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(85 mg, 219.93 μmol)를 카이럴 분할에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-하이드록시스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(6.4 mg, 16.56 μmol, 7.53% 수율)(체류시간 = 47.305분); *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.6 mg, 35.19 μmol, 16.00% 수율)(체류시간 = 21.24); *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(4.6 mg, 11.90 μmol, 5.41% 수율)(체류시간 = 20.477); *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(2-하이드록시스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15.7 mg, 40.62 μmol, 18.47% 수율)(체류시간 = 34.600)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 767**의 경우 47.30분, **화합물 766**의 경우 20.48분, **화합물 769**의 경우 21.24분 및 **화합물 768**의 경우 34.60분.

[9196] **화합물 767: 체류 시간: 47.30분**

[9197] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 - 0.94 (m, 3H), 1.20 - 1.49 (m, 3H), 1.53 - 1.64 (m, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 4H), 1.79 - 1.83 (m, 1H), 1.84 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.98 (m, 1.5H), 1.99 - 2.04 (m, 3H), 2.15 - 2.19 (m, 0.5H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.69 - 2.76 (m, 1H), 2.79 - 3.25 (m, 1H), 3.61 - 3.75 (m, 0.5H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 4.27 - 4.42 (m, 0.5H), 4.71 - 4.85 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 2H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 1H), 10.18 - 10.37 (m, 1H).

[9198] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.835분.

[9199] **화합물 766: 체류 시간: 20.48분**

[9200] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 - 0.92 (m, 3H), 1.20 - 1.30 (m, 2H), 1.45 - 1.62 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.92 (m, 3H), 1.93 - 1.98 (m, 1.5H), 1.99 - 2.03 (m, 3H), 2.11 - 2.21 (m, 0.5H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 2.66 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 3.24 (m, 1H), 3.65 - 3.71 (m, 0.5H), 3.79 - 3.89 (m, 1H), 4.32 - 4.38 (m, 1H), 4.75 - 4.82 (m, 0.5H), 5.53 - 5.64 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 1H), 10.19 - 10.37 (m, 1H).

[9201] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.837분.

[9202] **화합물 769: 체류 시간: 21.24분**

[9203] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 - 0.94 (m, 3H), 1.20 - 1.30 (m, 2H), 1.44 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.76 (m, 4H), 1.78 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.98 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.15 (m, 1H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 1H), 2.77 - 3.25 (m, 1H), 3.66 - 3.73 (m, 0.5H), 3.87 - 3.94 (m, 1H), 4.31 - 4.38 (m, 0.5H), 4.74 - 4.83 (m, 1H), 5.50 - 5.62 (m, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 1H), 10.20 - 10.35 (m, 1H).

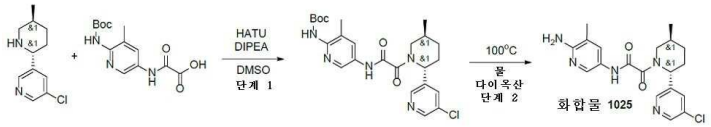
[9204] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 2.066분.

[9205] **화합물 768: 체류 시간: 34.60분**

[9206] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 - 0.93 (m, 3H), 1.19 - 1.31 (m, 2H), 1.45 - 1.62 (m, 2H), 1.64 - 1.76 (m, 4H), 1.78 - 1.92 (m, 3H), 1.93 - 1.99 (m, 1H), 2.00 - 2.02 (m, 3H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 1H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 3.24 (m, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 0.5H), 3.86 - 3.94 (m, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 0.5H), 4.74 - 4.84 (m, 1H), 5.52 - 5.63 (m, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 10.19 - 10.39 (m, 1H).

[9207] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 2.078분.

[9208] ***N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(5-클로로피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1025)의 합성**

[9209] 

[9210] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(5-클로로피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9211] 3-클로로-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(0.3g, 1.42 mmol) 및 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(358.03 mg, 1.21 mmol, HCl)을 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(649.65 mg, 1.71 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후(반응 혼합물의 LCMS에 의해 결론 지어짐), 이 혼합물을 HPLC(42% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분 (42% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 487; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-클로로-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(290 mg, 594.29 μmol, 41.74% 수율)를 상이한 순도의 2개 분획으로 제공하였다.

[9212] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 487.2; 관측치 488.2; Rt = 3.236분.

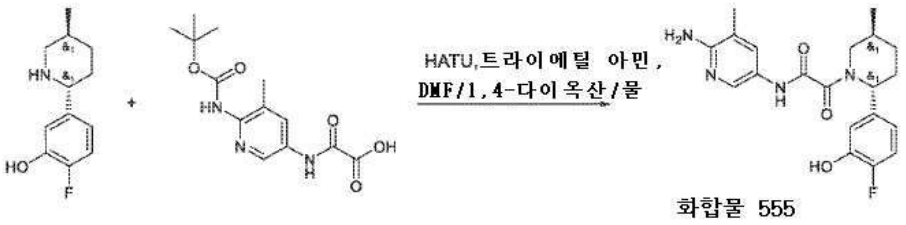
[9213] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(5-클로로피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 1025**)의 합성*

[9214] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(5-클로로-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(99 mg, 202.88 μmol)를 다이옥산(4 mL) 및 H_2O (0.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 48시간 동안 교반하고; 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(20-30% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로

딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 387; 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(5-클로로-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(21 mg, 54.14 μmol, 26.69% 수율)을 3% 불순물의 대응하는 시스-이성질체와 함께 제공하였다.

[9215] **화합물 1025:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.2; Rt = 1.898분.

[9216] **실시예 353 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 555)의 합성**

[9217] 

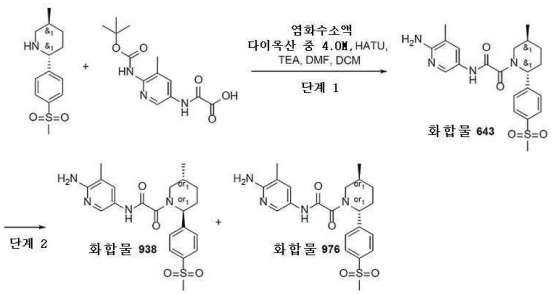
[9218] DMF(20 mL) 중 2-플루오로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(550 mg, 1.90 mmol, HBr), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(559.70 mg, 1.90 mmol) 및 트라이에틸 아민(1.92g, 18.95 mmol, 2.64 mL)의 교반된 용액에 HATU(1.44g, 3.79 mmol)를 25℃에서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 대략 5 ml로 진공중 농축시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상:0-5분 25-80% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분)에 적용하여 Boc-보호된 아마이드의 3개 분획을 제공하였다: 75 mg, LCMS로 91% 순도(제1 분획), 68 mg, LCMS로 95.66% 순도(제2 분획), 및 70 mg, LCMS로 93.86% 순도(제3 분획). Boc-보호된 아마이드의 제2 분획(68 mg)을 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상:20-40% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량: 30ml/분)에 적용하여 25 mg의 생성물(LCMS로 93.69% 순도)을 제공하였으며, 이것을 재차 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19mm 5um, 이동상:15-45% 1-6분 물-아세토나이트릴, 유량: 30ml/분)에 의해 재정제하여 **화합물 555** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18 mg, 46.58 μmol, 2.46% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9219] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.05 (m, 3H), 1.24 - 1.35 (m, 1H), 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 4H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 2.69 - 3.23 (m, 1H), 3.43 - 4.06 (m, 1H), 5.01 - 5.51 (m, 1H), 5.55 - 5.69 (m, 2H), 6.62 - 6.78 (m, 1H), 6.80 - 6.96 (m, 1H), 7.03 - 7.15 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 9.57 - 10.06 (m, 1H), 10.24 - 10.70 (m, 1H).

[9220] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.4; 관측치 387.2; Rt = 1.948분.

[9221] **실시예 354. rac N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 643)**

[9222] **rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(4-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 976) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2S,5R)-5-메틸-2-(4-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 938)의 합성**

[9223] 

[9224] **단계 1: rac N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 643)의 합성**

[9225] DMF(5 mL) 중 (2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)피페리딘(250 mg, 986.74 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(291.37 mg, 986.74 μmol) 및 트라이에틸 아민(998.48 mg, 9.87 mmol, 1.38 mL)의 교반 용액에 HATU(412.71 mg, 1.09 mmol)를 25℃에서 0.5시간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.75g, 60.04 mmol, 15 mL, 13.9% 순도)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상:0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올(NH_3 0.1%))에 의해 정제하여 **화합물 643** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-메틸설포닐페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(143 mg, 332.16 μmol, 33.66% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9226] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 5.62 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 10.51 (m, 1H)

[9227] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 1.827분.

[9228] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(4-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 976**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2S,5R)-5-메틸-2-(4-(메틸설포닐)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 938**)의 합성*

[9229] 거울상이성질체를 다음 조건에서 분리시켰다: 칼럼: Chiralpak IB (250 *30 mm, 5 mkm); 이동상: CO2-MeOH, 60-40. 유량: 90 mL/분; 칼럼 온도: 40'C; 파장: 215 nm. 체류시간(**화합물 938**) = 6.53분; 체류시간(**화합물 643**) = 10.14분

[9230] **화합물 643**을 다음 조건에서 시스-불순물로부터 추가로 정제하여: 칼럼: Chiralcel OJ-H (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 20'C; 파장: 205 nm. 체류시간(이성질체 A) = 36.22분; 체류시간(이성질체 B) = 38.61분, **화합물 976**(47.78 mg, 110.98 μmol, 41.99% 수율)(RT(Chiralpak IB(250*4.6, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분) = 21.522분)을 등색 고체로서 그리고 화합물 **938**(47.82 mg, 111.08 μmol, 42.02% 수율)(RT(Chiralpak IB(250*4.6, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분) = 13.780분)을 황색 고체로서 제공하였다.

[9231] **화합물 976:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.76 (dd, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 10.51 (s, 1H).

[9232] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.4; Rt = 1.765분.

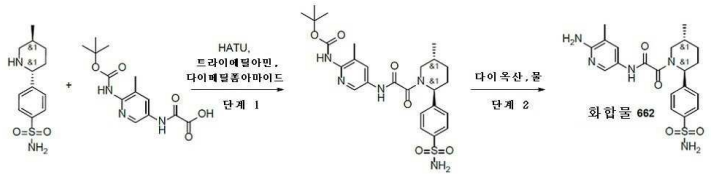
[9233] RT (헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분) = 21.5222분.

[9234] **화합물 938:** ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.76 (dd, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 10.51 (m, 1H).

[9235] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.4; Rt = 1.750분.

[9236] RT (헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 ml/분) = 13.7802분.

[9237] **실시예 355. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 662)의 합성**



[9238]

[9239] *단계 1: 부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9240] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드(350 mg, 1.20 mmol, HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(355.39 mg, 1.20 mmol) 및 트라이에틸아민(365.36 mg, 3.61 mmol, 503.25 μL)의 교반된 혼합물에 HATU(503.38 mg, 1.32 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 40-55% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(97 mg, 182.46 μmol, 15.16% 수율)를 제공하였다.

[9241] 두 분획을 다음 단계 전에 합하였다.

[9242] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 531.2; 관측치 532.2; Rt = 2.860분.

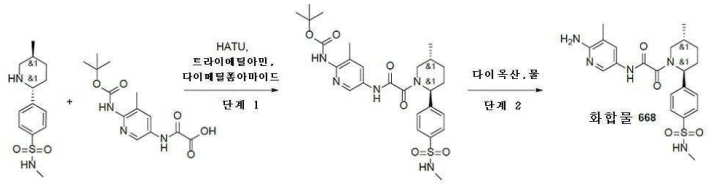
[9243] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 662**)의 합성*

[9244] 물(1.00g, 55.51 mmol, 1 mL)을 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(97 mg, 182.46 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 36시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5um; 0-5분 5-55% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-설파모일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(27 mg, 62.57 μmol, 34.29% 수율)를 제공하였다.

[9245] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 5.47 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 10.50 (m, 1H)

[9246] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 431.2; 관측치 432.2; Rt = 1.645분.

[9247] **실시예 356. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 668)의 합성**



[9248]

[9249] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9250] 다이메틸폼아마이드(4 mL) 중 N-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤젠설폰아마이드(370 mg, 1.38 mmol, HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(407.11 mg, 1.38 mmol) 및 트라이에틸아민(418.52 mg, 4.14 mmol, 576.48 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(576.63 mg, 1.52 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 40-70% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(140 mg, 256.57 μmol,

18.61% 수율)를 제공하였다.

[9251] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.3; 관측치 546.2; Rt = 3.010분.

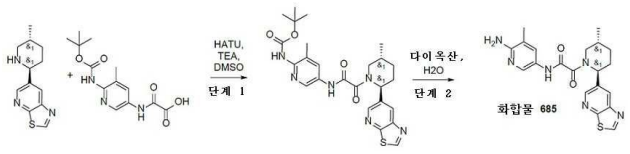
[9252] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 668**)의 합성*

[9253] 물(1.00g, 55.49 mmol, 1 mL)을 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(140 mg, 256.57 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um; 0-5분 10-60% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(메틸설파모일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(85 mg, 190.78 μmol, 74.36% 수율)를 제공하였다.

[9254] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 10.49 (m, 1H)

[9255] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 1.267분.

[9256] **실시예 357. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 685)의 합성**

[9257] 

[9258] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9259] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(316.38 mg, 1.07 mmol), 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]티아졸로[5,4-b]피리딘(250.00 mg, 1.07 mmol), HATU(448.13 mg, 1.18 mmol) 및 TEA(119.26 mg, 1.18 mmol, 164.27 μL)를 DMSO(2 mL)에서 격렬하게 교반하면서 혼합하였다. 반응 혼합물을 물로 처리하고, 필요한 생성물을 50 ml의 EA로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.45g, 조질물)를 제공하였다.

[9260] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.0; Rt = 1.340분.

[9261] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 685**)의 합성*

[9262] tert-부틸
N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(200.00 mg, 391.69 μmol)를 다이옥산(3 mL)에 용해시키고, H_2O(3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 64시간 동안 90℃에서 격렬하게 교반하면서 교반하였다. 이 용액을 진공중 농축시키고, 4 ml의 메탄올에 재용해시키고, HPLC에 적용하였다.

[9263] HPLC 데이터: 2-10분 10-60% 물/R1(로딩 펌프 4 ml R1) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M

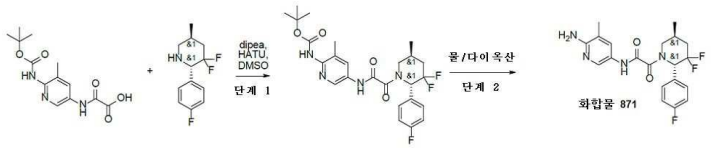
[9264] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-티아졸로[5,4-b]피리딘-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.051g, 124.24 μmol, 31.72% 수율)를 얻었다.

[9265] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 8.01 (m, 1H),

8.39 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 9.56 (m, 1H), 10.54 (m, 1H)

[9266] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 1.543분.

[9267] **실시예 358. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 871)의 합성**

[9268] 

[9269] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9270] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(287.67 mg, 974.21 μmol), (2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(223.33 mg, 974.21 μmol) 및 dipea(377.73 mg, 2.92 mmol, 509.07 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(444.51 mg, 1.17 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 157.94 μmol, 16.21% 수율)를 제공하였다.

[9271] HPLC 조건: (48% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분아세토나이트릴); 목표 질량 506; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L)).

[9272] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 506.3; 관측치 507.2; Rt = 3.521분.

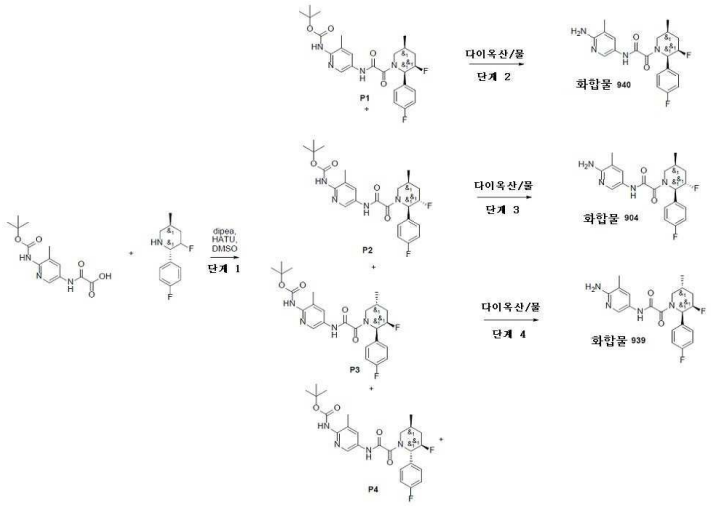
[9273] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 871**)의 합성*

[9274] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 157.94 μmol)를 물(1 mL)/다이옥산(1 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(5-40% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 382; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-3,3-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31 mg, 76.28 μmol, 48.30% 수율)를 생성한다.

[9275] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.08 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 2.03 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 2.70 - 3.24 (m, 1H), 3.50 - 4.07 (m, 1H), 5.22 - 5.76 (m, 1H), 7.57 - 7.72 (m, 5H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 1H), 8.67 - 8.78 (m, 1H), 8.78 - 8.93 (m, 1H), 11.29 (br s, 1H).

[9276] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.294분.

[9277] **실시예 359. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 939), *N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3R,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 940)* 및 *N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 904)*의 합성**



[9278]

[9279] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1), tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2), tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P4) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P3)의 합성*

[9280] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(287.67 mg, 974.21 μmol), (2S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(205.80 mg, 974.21 μmol) 및 dipea(377.73 mg, 2.92 mmol, 509.07 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(444.51 mg, 1.17 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 P1 (10 mg, 20.47 μmol, 2.10% 수율) tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(30 mg, 61.41 μmol, 6.30% 수율) tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 P3 (100 mg, 204.70 μmol, 21.01% 수율) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 P4(40 mg, 81.88 μmol, 8.40% 수율)를 제공하였다.

[9281] HPLC 조건: (48% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분아세토나이트릴); 목표 질량 506; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))

[9282] **P1:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 488.3; 관측치 489.4; Rt = 3.580분.

[9283] **P2:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 488.3; 관측치 489.0; Rt = 3.350분.

[9284] **P3:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 488.3; 관측치 489.2; Rt = 2.906분.

[9285] **P4:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 488.3; 관측치 489.4; Rt = 3.379분.

[9286] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3R,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 940**)의 합성*

[9287] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 P1(10 mg, 20.47 μmol)을 다이옥산(2 mL)/H_2O(0.5 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(32-36% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 388; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3R,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(5 mg, 12.87 μmol, 62.89% 수율)를 생성한다.

[9288] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.87 (dd, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.65 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 10.51 (m, 1H)

[9289] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.0; Rt = 2.128분.

[9290] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 904**)의 합성*

[9291] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 P2(30 mg, 61.41 μmol)를 다이옥산(4 mL)/H_2O(0.5 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC 32-36% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 388; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3S,5S)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(11 mg, 22.52 μmol, 36.67% 수율)를 생성한다.

[9292] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.60 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 8.00 (m, 1H), 10.51 (m, 1H).

[9293] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.419분.

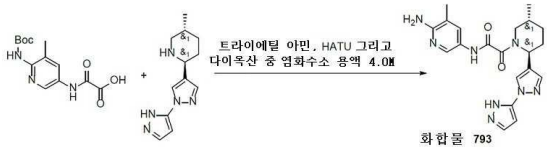
[9294] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 939**)의 합성*

[9295] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P3)(100 mg, 204.70 μmol)를 다이옥산(2 mL)/물(0.5 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(32-36% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 388; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,3R,5R)-3-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(54 mg, 139.03 μmol, 67.92% 수율)를 생성한다.

[9296] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 5.61 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.37 (m, 1H).

[9297] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.090분.

[9298] **실시예 360. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 793)의 합성**

[9299] 

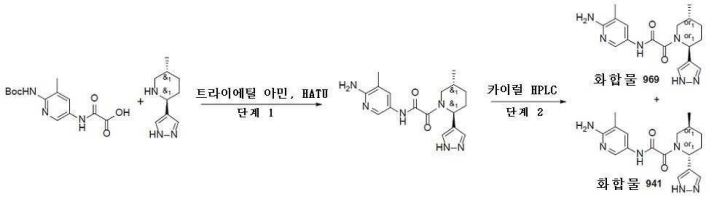
[9300] HATU(877.81 mg, 2.31 mmol)를 0.5시간 기간에 걸쳐서 DMF(10 mL) 중 (2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]피페리딘(1.1g, 2.10 mmol, 3HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(619.74 mg, 2.10 mmol) 및 트라이에틸 아민(2.12g, 20.99 mmol, 2.93 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(19.25g, 73.39 mmol, 24.06 mL, 13.9% 순도)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 1차 HPLC를 위하여 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um) 이동상: 35-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1%

NH4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 그리고 2차 HPLC를 위하여 35-50% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올)에 의해 2회 정제하여 **화합물 793**인 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(1H-피라졸-3-일)피라졸-4-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(61 mg, 149.34 μmol, 7.12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9301] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.75 - 1.01 (m, 3H), 1.18 - 1.39 (m, 1H), 1.53 - 1.88 (m, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.10 (m, 1H), 2.79 - 3.25 (m, 1H), 3.36 - 4.00 (m, 1H), 5.07 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.64 (m, 2H), 6.41 - 6.49 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 10.44 - 10.55 (m, 1H), 12.71 - 12.85 (m, 1H)

[9302] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 1.719분.

[9303] **실시예 361. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 969) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 941)의 합성**

[9304] 

[9305] *단계 1. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드*

[9306] HATU(456.61 mg, 1.20 mmol)를 DMF(10 mL) 중 (2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘(400 mg, 1.09 mmol, 2HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(370.73 mg, 1.26 mmol) 및 트라이에틸 아민(883.77 mg, 8.73 mmol, 1.22 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(10.50g, 40.03 mmol, 10 mL, 13.9% 순도)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 25-55% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(227 mg, 662.98 μmol, 60.73% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[9307] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 342.4; 관측치 343.2; Rt = 1.329분.

[9308] *단계 2. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 969**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 941**)의 합성*

[9309] 라세미 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(227 mg, 662.98 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-II(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상:헥산-IPA-MeOH 60-20-20; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 조질의 제1 분획 (R.T. = 27.732분., 60 mg), 및 화합물 **941** (제2 분획) N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(54.8 mg, 160.05 μmol, 24.14% 수율)(R.T. = 39.160분)을 제공하였다. 조질의 제1 분획(60mg)을 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralcel OJ-H(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상:헥산- IPA-MeOH 80-10-10; 유량: 12 mL/분)에 의해 재정제하여 **화합물 969** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42.7 mg, 124.71 μmol, 18.81% 수율)(R.T. = 25.846분)를 제공하였다.

[9310] **화합물 941:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.00 (m, 3H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 2.07 (m, 4H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.38 - 3.95 (m, 1H), 4.98 - 5.57 (m,

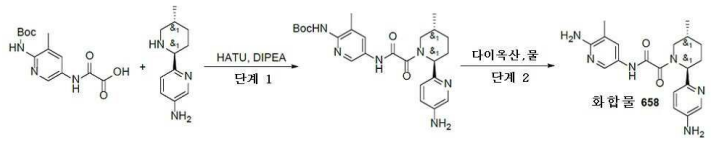
1H), 5.57 - 5.65 (m, 2H), 7.22 - 7.80 (m, 3H), 7.91 - 8.05 (m, 1H), 10.28 - 10.53 (m, 1H), 12.75 (s, 1H).

[9311] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 342.4; 관측치 343.4; Rt = 1.388분.

[9312] **화합물 969:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 0.99 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.70 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 2.03 (m, 3H), 2.74 - 3.22 (m, 1H), 3.35 - 3.95 (m, 1H), 4.96 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.65 (m, 2H), 7.31 - 7.71 (m, 3H), 7.98 (d, 1H), 10.30 - 10.51 (m, 1H), 12.75 (s, 1H).

[9313] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 342.4; 관측치 343.4; Rt = 1.379분.

[9314] **실시예 362. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 658)의 합성**

[9315] 

[9316] *단계 1. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9317] DIPEA(787.83 mg, 6.10 mmol, 1.06 mL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-3-아민(194.32 mg, 735.53 μmol, 2HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(424.92 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 2*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.11g, 234.77 μmol, 23.11% 수율)를 제공하였다.

[9318] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 369.2; Rt = 2.265분.

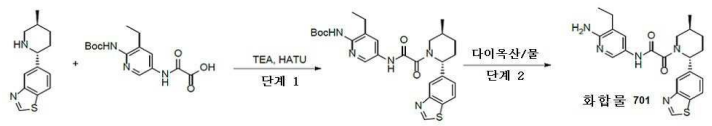
[9319] *단계 2. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 658**)*

[9320] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.11g, 234.77 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(5-아미노-2-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(3.9 mg, 10.59 μmol, 4.51% 수율)를 제공하였다.

[9321] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.75 (m, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.36 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.43 (m, 1H)

[9322] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 370.4; Rt = 1.148분.

[9323] **실시예 363. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 701)의 합성**

[9324] 

[9325] *단계 1. tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-*

에틸-2-피리딜]카바메이트의 합성

[9326] HATU(4.50g, 11.84 mmol)를 실온에서 DMF(35 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(3.66g, 11.84 mmol), 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(2.5g, 10.76 mmol)(중간체 6LL) 및 TEA(6.53g, 64.56 mmol, 9.00 mL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 20℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(300 mL)에 용해시키고, 물(5x100 mL)로 세척하고, 진공중 증발시키고, 0 내지 100 퍼센트 ACN-클로로폼 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.5g의 시스 불순물을 가진 생성물을 제공하였다. 개별 트랜스-이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralcel OJ (250*30, 20mkm), 이동상으로서 CO2-MeOH, 75-25, 80ml/분 구성 유량 - 30ml/분)에 의해 분리시켜, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(1.94g, 3.70 mmol, 34.43% 수율)를 제공하였다. Boc-탈보호된 생성물을 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 35-55% 0-5분 H_2O/ACN/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.9g, 2.12 mmol, 19.75% 수율)를 제공하였다.

[9327] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 523.2; 관측치 524.2; Rt = 1.288분.

[9328] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.199분.

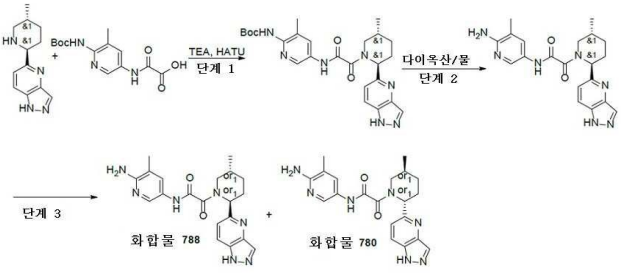
[9329] Boc-중간체 (99+ ee)에 대한 RT(OJ-H, CO2-MeOH, 80-20, 3.0 mL/분) = 2.859분

[9330] *단계 2. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 701**)의 합성*

[9331] 다이옥산(20 mL) 및 물(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(1.94g, 3.70 mmol)의 용액을 12시간 동안 85℃에서 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 35-60% 0-5분 H_2O/ACN/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분, 이어서 또 다른 칼럼: Chromatorex 18 SMB 100-5T 100x19mm 5um; 이동상으로서 30-60% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1%FA, 유량: 30ml/분)에 의해 정제하여 0.8g의 생성물을 용매와 함께 제공하였다. 이것을 15 mL의 건조 에탄올에 용해시키고, 진공중 증발시키고, 45℃에서 진공중 24시간 동안 건조시켜 **화합물 701** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.5g, 1.18 mmol, 31.87% 수율)를 제공하였다. [α]21D = +135.0° (c = 0.1 g/100 mL EtOH). ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (t, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 4.33 (s, 1H), 5.66 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.56 (m, 1H)

[9332] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 2.082분.

[9333] **실시예 364.의 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 788) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 780) 합성**



[9334]

[9335] *단계 1. tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9336] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(327.67 mg, 1.11 mmol)및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘(0.24g, 1.11 mmol)을 DMF(20 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(506.31 mg, 1.33 mmol)에 이어서 TEA(336.86 mg, 3.33 mmol, 464.00 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시켜 생성물 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 조질물)를 제공하였다.

[9337] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 493.5; 관측치 494.2; Rt = 1.214분.

[9338] *단계 2. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9339] 물(10 mL)을 다이옥산(50 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 1.42 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.45g를 분취 30-65% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.082g, 208.42 μmol, 14.70% 수율)를 제공하였다.

[9340] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 394.2; Rt = 2.082분.

[9341] *단계 3. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 788**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 780**)에 대한 분리*

[9342] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.082g, 208.42 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: OJ-H (250*20, 5 mkm), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 788** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0159 g, 40.41 μmol, 19.39% 수율) 및 화합물 **780** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0189g, 48.04 μmol, 23.05% 수율)를 제공하였다.

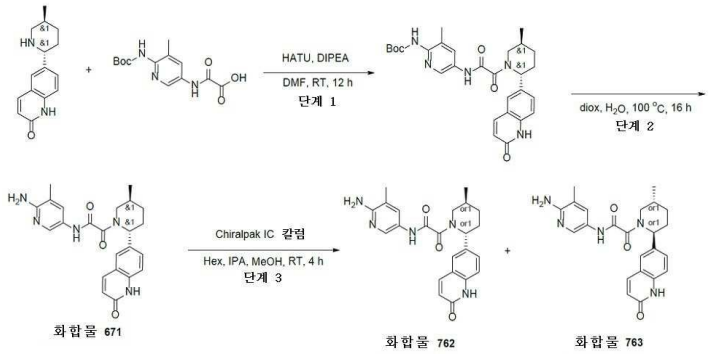
[9343] **화합물 788:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.11 (m, 4H), 2.53 - 2.56 (m, 1H), 2.80 - 3.25 (m, 1H), 3.44 - 4.10 (m, 1H), 5.30 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.75 (m, 2H), 7.25 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 2H), 8.24 - 8.32 (m, 1H), 10.41 - 10.57 (m, 1H), 13.30 (s, 1H).

[9344] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 394.0; Rt = 1.898분.

[9345] **화합물 780:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.74 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.11 (m, 4H), 2.53 - 2.56 (m, 1H), 2.80 - 3.25 (m, 1H), 3.44 - 4.10 (m, 1H), 5.30 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.75 (m, 2H), 7.25 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 2H), 8.24 - 8.32 (m, 1H), 10.41 - 10.57 (m, 1H), 13.30 (s, 1H).

[9346] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 394.0; Rt = 1.898분.

[9347] **실시예 365. rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 671), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 762, 화합물 762) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(EN-TG-4743, 화합물 763)의 합성**



[9348]

[9349] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9350] DIPEA(266.68 mg, 2.06 mmol, 359.41 μL)를DMF(10 mL) 중 각각의 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온(0.2g, 825.37 μmol) 및 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(243.72 mg, 825.37 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(345.21 mg, 907.91 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.21g, 404.16 μmol, 48.97% 수율)를 제공하였다.

[9351] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 520.4; Rt = 2.748분.

[9352] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 671**)의 합성*

[9353] tert-부틸
N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]-아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.21g, 404.16 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(121.9 mg, 290.60 μmol, 71.90% 수율)를 제공하였다.

[9354] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 5.59 (m, 3H), 6.47 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.46 (m, 1H), 11.70 (m, 1H).

[9355] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2; 관측치 420.2; Rt = 1.670분.

[9356] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 762**, **화합물 762**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(EN-TG-4743, **화합물 763**)의 합성*

[9357] rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(121.9 mg, 290.60 μmol)를 Chiralpak IC (250*20 mm, 5 mm) 칼럼 및 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215 nm, 254 nm를 사용하여 카이럴 분리시켜 **화합물 762 (화합물 762)** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(42.1 mg, 34.54% 수율) 및 화합물 **763 (화합물 763)** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(52.29 mg, 42.90% 수율)를 제공하였다. et시간 (is A) = 60.01분; 체류시간(is B)=66.66분 체류시간(is C)=89.81

[9358] **화합물 762 (화합물 762):** RT (IC (250*4.6, 5 mkm, IPA-MeOH, 50-50, 0.5 mL/분) = 28.057분.

[9359] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.02 (m, 3H), 1.28 - 1.37 (m, 1H), 1.66 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 1H), 2.18 - 2.26 (m, 1H), 2.72 - 3.22 (m, 1H), 3.42 - 4.02 (m, 1H), 5.13 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 6.42 - 6.50 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 1H), 10.35 - 10.57 (m, 1H), 11.58 - 11.82 (m, 1H).

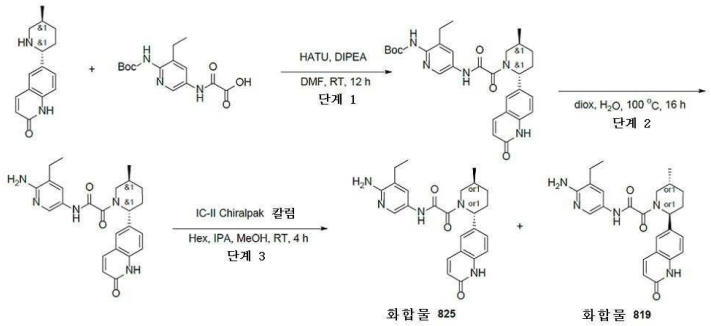
[9360] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2; 관측치 420.2; Rt = 0.991분.

[9361] **화합물 763 (화합물 763):** RT (IC (250*4.6, 5 mkm, IPA-MeOH, 50-50, 0.5 mL/분) = 20.804분.

[9362] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.28 - 1.37 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.16 (m, 1H), 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.70 - 3.23 (m, 1H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 5.10 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 6.42 - 6.51 (m, 1H), 7.22 - 7.33 (m, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 1H), 10.36 - 10.57 (m, 1H), 11.70 (s, 1H).

[9363] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2; 관측치 420.2; Rt = 0.988분.

[9364] **실시예 366. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 825, 화합물 825) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 819, 화합물 819)의 합성**

[9365] 

[9366] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9367] DIPEA(266.68 mg, 2.06 mmol, 359.41 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 6-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-퀴놀린-2-온(0.2g, 825.37 μmol) 및 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(255.30 mg, 825.37 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(345.21 mg, 907.91 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 374.80 μmol, 45.41% 수율)를 제공하였다.

[9368] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 534.4; Rt = 2.921분.

[9369] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9370] tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 374.80 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH+NH_3)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(97.2 mg, 224.22 μmol, 59.82% 수율)를 제공하였다.

[9371] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.2; Rt = 1.882분.

[9372] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 825**, **화합물 825**) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 819**, **화합물 819**)의 합성*

[9373] rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(97.2 mg, 224.22 μmol)를 Chiralpak IC-II (250*20 mm, 5 mkm) 칼럼 및 이동상으로서 헥산- IPA-MeOH 50-25-25, 유량: 12 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 825** (**화합물 825**) - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(32.76 mg, 33.70% 수율) 및 화합물 **819** (**화합물 819**) - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(28.39 mg, 29.21% 수율)를 제공하였다.

[9374] **화합물 825 (화합물 825):** RT (OJ-H (250*4.6, 5 mkm), Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 30.120분.

[9375] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.04 - 1.13 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.66 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.16 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 2H), 2.72 - 3.21 (m, 1H), 3.39 - 4.05 (m, 1H), 5.09 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.71 (m, 2H), 6.45 - 6.51 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 7.94 - 8.09 (m, 1H), 10.24 - 10.70 (m, 1H), 11.70 (br s, 1H).

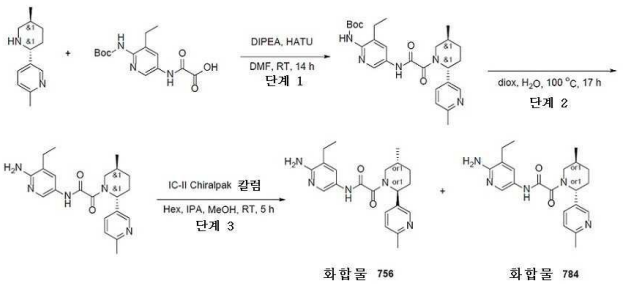
[9376] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.2; Rt = 1.910분.

[9377] **화합물 819 (화합물 819):** RT (OJ-H (250*4.6, 5 mkm), Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 12.280분.

[9378] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.04 - 1.15 (m, 3H), 1.29 - 1.38 (m, 1H), 1.64 - 1.77 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.00 - 2.16 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.33 - 2.41 (m, 2H), 2.76 - 3.21 (m, 1H), 3.46 - 4.03 (m, 1H), 5.11 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.69 (m, 2H), 6.43 - 6.50 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 1H), 10.46 (br s, 1H), 11.66 (br s, 1H).

[9379] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.2; Rt = 1.905분.

[9380] **실시예 367. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 756) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 784)의 합성**

[9381] 

[9382] *단계 1: rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9383] DIPEA(522.29 mg, 4.04 mmol, 703.90 μL)를 DMF(15 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.62 mmol) 및 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(307.59 mg, 1.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(676.09 mg, 1.78 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세

틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(430.2 mg, 893.30 μmol, 55.26% 수율)를 제공하였다.

[9384] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 483.2; Rt = 2.306분.

[9385] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9386] Rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(430.2 mg, 893.30 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN)에 적용하여, rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(184.6 mg, 483.92 μmol, 54.17% 수율)를 제공하였다.

[9387] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 383.2; Rt = 1.209분.

[9388] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 756**) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 784**)의 합성*

[9389] rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(184.6 mg, 483.92 μmol)를 Chiralpak IC-II (250 * 20 mm, 5 mkm) 칼럼 및 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 60-20-20, 유량: 12 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 756** - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(72.55 mg, 39.30% 수율) 및 화합물 **784** - rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(71.94 mg, 38.97% 수율)를 제공하였다.

[9390] **화합물 756:** RT(Chiralpak IC (250*4.6, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 0.6 mL/분) = 24.564분.

[9391] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.01 (m, 3H), 1.05 - 1.12 (m, 3H), 1.25 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 2.37 - 2.45 (m, 5H), 2.66 - 3.22 (m, 1H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 5.11 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 1H), 7.95 - 8.07 (m, 1H), 8.34 - 8.43 (m, 1H), 10.43 - 10.53 (m, 1H).

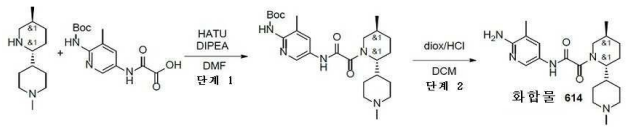
[9392] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 383.4; Rt = 1.211분.

[9393] **화합물 784:** RT(Chiralpak IC(250*4.6, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 0.6 mL/분) = 34.051분.

[9394] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.05 - 1.12 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.67 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 5H), 2.69 - 3.19 (m, 1H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 5.14 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.66 (m, 2H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 8.35 - 8.41 (m, 1H), 10.44 - 10.60 (m, 1H).

[9395] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 383.4; Rt = 1.217분.

[9396] **실시예 368. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(1',5-다이메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 614)의 합성**

[9397] 

[9398] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-1',5-다이메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9399] HATU(490.95 mg, 1.29 mmol)를 실온에서 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아

미노]-2-옥소-아세트산(381.28 mg, 1.29 mmol), 1-메틸-4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘(298.24 mg, 1.29 mmol) 및 DIPEA(1.00g, 7.75 mmol, 1.35 mL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 50-80% 0-5분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(206 mg, 434.96 μmol, 33.69% 수율)를 제공하였다.

[9400] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.85 (d, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.36 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.76 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.27 (m, 6H), 2.96 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 9.36 (m, 1H).

[9401] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 473.2; 관측치 474.2; Rt = 2.046분.

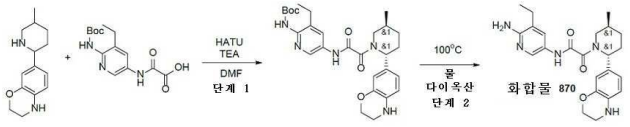
[9402] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(1',5-다이메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 614**)의 합성*

[9403] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.13g, 4.35 mmol, 1.08 mL, 14% 순도)을 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(206.00 mg, 434.96 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 30-80% 1-6분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여 **화합물 614** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(114 mg, 305.23 μmol, 70.17% 수율)를 제공하였다.

[9404] **화합물 614:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 - 0.96 (m, 3H), 1.00 - 1.17 (m, 2H), 1.21 - 1.32 (m, 1H), 1.39 - 1.48 (m, 1H), 1.51 - 1.66 (m, 3H), 1.72 - 1.81 (m, 4H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 1.98 - 2.03 (m, 3H), 2.07 - 2.14 (m, 3H), 2.64 - 2.86 (m, 3H), 3.47 - 4.11 (m, 1H), 5.54 - 5.65 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 10.16 - 10.38 (m, 1H).

[9405] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 373.2; 관측치 374.2; Rt = 1.064분.

[9406] **실시예 369. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이하이드로-*2H*-벤조[*b*][*1,4*]옥사진-7-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 870)의 합성**

[9407] 

[9408] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-에틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9409] 7-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤즈옥사진(0.2g, 860.88 μmol), TEA(871.12 mg, 8.61 mmol, 1.20 mL) 및 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(266.28 mg, 860.88 μmol)을 DMF(8.5 mL)에 용해시키고, HATU(491.00 mg, 1.29 mmol)를 한번에 첨가하였다, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EtOAc(3회)로 추출하고, 이어서 합한 유기상을 염수(3회)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(55-65% 2-10분; 물-MeOH; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 칼럼 SunFireC18 100*19mm 5um)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.096g, 183.34 μmol, 21.30% 수율)를 분홍색 고체로서 제공하였다. 반응은 성공적이었다. 목적하는 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.096g, 183.34 μmol, 21.30% 수율)를 분홍색 고체로서 단리시켰다.

[9410] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 523.2; 관측치 524.2; Rt = 1.377분.

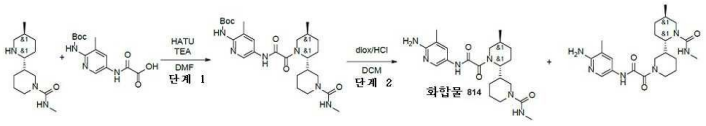
[9411] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 870**)의 합성*

[9412] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.096g, 183.34 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 HPLC(35-55% MeCN/H_2O -2-10분 유량: 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 MeCN; 칼럼 Sun Fire C18 100 x 19 mm, 5 mk)에 의해 정제시켜 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이하이드로-*2H*-1,4-벤즈옥사진-7-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.02g, 47.22 μmol, 25.76% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9413] **화합물 870:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.04 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.23 - 1.34 (m, 1H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.87 (m, 1H), 1.88 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.70 - 3.16 (m, 1H), 3.21 - 3.25 (m, 2H), 3.35 - 3.96 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 2H), 4.89 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 5.66 - 5.71 (m, 1H), 6.48 - 6.65 (m, 3H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 1H), 10.38 - 10.55 (m, 1H).

[9414] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.2; Rt = 1.004분.

[9415] **실시예 370. 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-*N*,5-다이메틸-[2,3'-바이피페리딘]-1'-카복스아마이드(화합물 814)의 합성**

[9416] 

[9417] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[1-(메틸카바모일)-3-피페리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9418] *N*-메틸-3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘-1-카복스아마이드(0.75g, 2.72 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(802.95 mg, 2.72 mmol) 및 TEA(1.38g, 13.60 mmol, 1.90 mL)의 용액에, HATU(1.14g, 2.99 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*25 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(메틸카바모일)-3-피페리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(1.1g, 2.13 mmol, 78.30% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[9419] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 516.2; 관측치 517.2; Rt = 1.147분.

[9420] *단계 2: 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-N,5-다이메틸-[2,3'-바이피페리딘]-1'-카복스아마이드(**화합물 814**)의 합성*

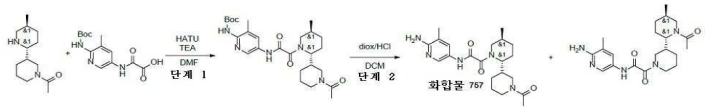
[9421] DCM(30 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(메틸카바모일)-3-피페리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(1.1g, 2.13 mmol) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8g, 219.41 mmol, 10.00 mL)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 20-20-65% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 320 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 3-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-*N*-메틸-피페리딘-1-카복스아마이드(172 mg, 412.95 μmol, 19.39% 수율) 및 (*2S,5R*)-2-[1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-3-피페리딜]-*N*,5-다이메틸-피페리딘-1-카복스아마이드(111 mg, 266.50 μmol, 12.52% 수율)를 얻었다.

[9422] **화합물 814:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 - 0.94 (m, 3H), 0.97 - 1.04 (m, 1H), 1.23 - 1.33 (m, 2H), 1.51 - 1.65 (m, 4H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 1.91 - 1.96 (m, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 3H), 2.25 -

2.46 (m, 1H), 2.51 - 2.54 (m, 3H), 2.58 - 2.70 (m, 1H), 2.81 - 3.26 (m, 1H), 3.31 - 3.63 (m, 1H), 3.67 - 3.74 (m, 1H), 3.79 - 3.90 (m, 1H), 3.94 - 4.22 (m, 1H), 5.24 - 5.63 (m, 2H), 6.32 - 6.42 (m, 1H), 7.23 - 7.49 (m, 1H), 7.87 - 8.01 (m, 1H), 9.47 - 10.54 (m, 1H).

[9423] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 1.427분.

[9424] **실시예 371. *rac*-2-[(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 757)의 합성**

[9425] 

[9426] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9427] 1-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1-피페리딜]에탄온(0.7g, 2.68 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(792.57 mg, 2.68 mmol) 및 TEA(1.36g, 13.42 mmol, 1.87 mL)의 용액에, HATU(1.12g, 2.95 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*25 ml) 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.2g, 2.39 mmol, 89.13% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[9428] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.12 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.62 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.66 (m, 5H), 3.78 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 9.04 (m, 1H), 10.86 (m, 1H).

[9429] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 501.2; 관측치 502.2; Rt = 1.286분.

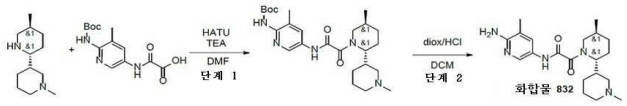
[9430] *단계 2: rac-2-[(2R,5S)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 757**)의 합성*

[9431] DCM(25 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.2g, 2.39 mmol) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4g, 109.71 mmol, 5.00 mL)의 용액을25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 25-50% 0.5-7.5분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 402)에 의해 정제하여 2가지 2-[(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-3-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(146 mg, 363.64 μmol, 15.20% 수율) 및 2-[3-[(*2R,5S*)-1-아세틸-5-메틸-2-피페리딜]-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(106 mg, 264.01 μmol, 11.04% 수율)를 얻었다. 수소화된 생성물의 구조는 2D-NMR에 의해 트랜스-인 것으로 입증되었다. 최종 화합물의 구조는 또한 2D-NMR에 의해 입증되었다.

[9432] **화합물 757:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 - 0.96 (m, 3H), 1.05 - 1.16 (m, 1H), 1.18 - 1.40 (m, 2H), 1.51 - 1.70 (m, 4H), 1.74 - 1.88 (m, 2H), 1.89 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.99 (m, 3H), 1.99 - 2.02 (m, 3H), 2.78 - 2.96 (m, 1H), 2.97 - 3.27 (m, 1H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 3.68 - 4.00 (m, 1H), 4.09 - 4.24 (m, 2H), 5.53 - 5.63 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 10.26 - 10.35 (m, 1H).

[9433] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 1.517분.

[9434] **실시예 372. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(1',5-다이메틸-[2,3'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 832)의 합성**

[9435] 

[9436] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9437] 1-메틸-3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]피페리딘(0.7g, 2.60 mmol, 2HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(767.69 mg, 2.60 mmol) 및 TEA(1.58g, 15.60 mmol, 2.17 mL)의 용액에, HATU(1.09g, 2.86 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*25 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.95g, 2.01 mmol, 77.16% 수율)를 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[9438] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.78 (m, 2H), 0.93 (d, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.62 (m, 6H), 2.56 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.86 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 9.04 (m, 1H), 10.87 (m, 1H).

[9439] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 373.2; 관측치 374.2; Rt = 1.080분.

[9440] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(1',5-다이메틸-[2,3'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 832**)의 합성*

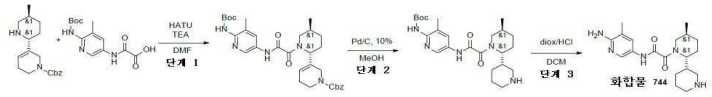
[9441] DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.95g, 2.01 mmol) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(5g, 137.13 mmol, 6.25 mL)의 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 45-45-65% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um) 및 제2 시간: 20-20-30% 0-1-6분 H_2O/ACN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 373.49 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-메틸-3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(24 mg, 64.26 μmol, 3.20% 수율)를 얻었다.

[9442] **화합물 832:**

[9443] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.73 - 0.89 (m, 1H), 0.89 - 0.97 (m, 3H), 1.22 - 1.31 (m, 1H), 1.34 - 1.41 (m, 1H), 1.42 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.68 (m, 2H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 2.03 (m, 3H), 2.05 - 2.09 (m, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 2H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.80 - 3.28 (m, 1H), 3.32 - 4.29 (m, 2H), 5.53 - 5.65 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.90 - 8.03 (m, 1H), 10.23 - 10.35 (m, 1H).

[9444] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 373.2; 관측치 374.2; Rt = 0.703분.

[9445] **실시예 373. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-[2,3'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 744)의 합성**

[9446] 

[9447] *단계 1: rac-벤질 3-((2R,5S)-1-(2-((6-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[9448] DMF(50 mL) 중 벤질 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(10g, 3.18

mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(939.16 mg, 3.18 mmol) 및 TEA(1.61g, 15.90 mmol, 2.22 mL)의 용액에 첨가하였다, HATU(1.33g, 3.50 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 물(300 ml)과 합하고, EtOAc(3*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(11 g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피($CHCl_3$-MTBE)에 의해 정제하여 벤질 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1g, 1.69 mmol, 53.14% 수율)를 얻었다.

[9449] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.98 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.78 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

[9450] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 591.2; 관측치 592.2; Rt = 1.606분.

[9451] *단계 2: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9452] MeOH(40 mL) 중 벤질 5-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1g, 1.69 mmol)의 용액에, 탄소상의 10% 팔라듐, 타입 487, 건조(0.5g, 469.84 μmol, 10% 순도)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 40℃에서 72시간 동안 교반하였다. 전환율은 LCMS에 의해 제어하였다. 촉매를 여과 제거하고, 용매를 제거하여 조질의 생성물 - 혼합물 *시스*- 및 *트랜스*- 이성질체를 얻었다(수소화 동안 이중 결합의 이동이 관찰되었다). 조질의 생성물을 HPLC: 50-50-80% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_3, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 459 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, 3개 분획을 얻었다. 각 분획을 정제하여 2가지 생성물을 얻었다: *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(170 mg, 369.90 μmol, 21.89% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 174.07 μmol, 10.30% 수율). 주된 분획의 구조는 2D-NMR에 의해 *트랜스*-로서 입증되었다. 이 분획은 다음 단계에 사용하였다.

[9453] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 1.620분.

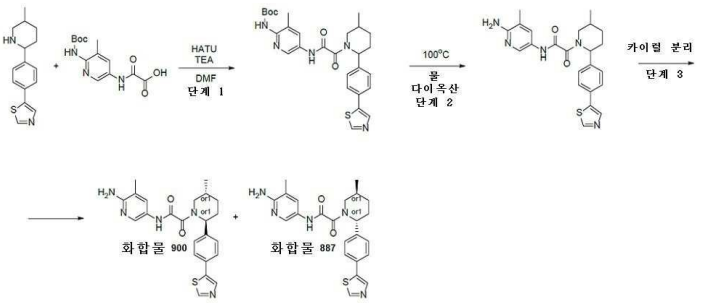
[9454] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-[2,3'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 744**)의 합성*

[9455] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 174.07 μmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 0-5분 30-80% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN(NH_3 0.1%)) 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(11 mg, 30.60 μmol, 17.58% 수율) 및 시스-이성질체 29 mg의 불순물을 가진 다른 분획을 제공하였다.

[9456] **화합물 744:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 - 0.94 (m, 3H), 1.19 - 1.33 (m, 2H), 1.47 - 1.64 (m, 4H), 1.73 - 2.00 (m, 6H), 2.00 - 2.03 (m, 3H), 2.15 - 2.28 (m, 2H), 2.77 - 2.82 (m, 1H), 2.87 - 2.99 (m, 1H), 3.38 - 3.57 (m, 1H), 3.98 - 4.34 (m, 1H), 5.52 - 5.64 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.18 - 10.42 (m, 1H).

[9457] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 359.2; 관측치 360.2; Rt = 0.887분.

[9458] **실시예 374. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 887 및 화합물 900)의 합성**



[9459]

[9460] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9461] DIPEA(656.52 mg, 5.08 mmol, 884.80 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-((6-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산(0.6g, 2.03 mmol) 및 5-(4-(5-메틸피페리딘-2-일)페닐)티아졸(525.00 mg, 2.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(849.85 mg, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH-물)에 적용하여, *tert*-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트(119.4 mg, 222.90 μmol, 10.97% 수율)를 제공하였다.

[9462] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 535.2; 관측치 536.2; Rt = 3.532분.

[9463] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[9464] *tert*-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도) 피리딘-2-일)카바메이트(119.4 mg, 222.90 μmol)를 물(5 mL)과 다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(46.5 mg, 106.76 μmol, 47.90% 수율)를 제공하였다.

[9465] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 2.221분.

[9466] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 887** 및 화합물 **900**)*

[9467] *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(티아졸-5-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(46.5 mg, 106.76 mmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: YMC Chiral Art 셀룰로스-SC(250 * 20 mm, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 10 mL/분; 215 nm. 칼럼 온도: 20℃)에 의해 거울상이성질체로 분할하였다; 체류시간(이성질체 A) = 17.69분; 체류시간(이성질체 B) = 18.70분; 체류시간(이성질체 P) = 23,65분; 체류시간(이성질체 D) = 33,10분).

[9468] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.5 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 887**의 경우 48.43분 및 **화합물 900**의 경우 25.41분.

[9469] **화합물 887: 체류 시간: 48.43분**

[9470] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.50 (m, 1H).

[9471] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 0.858분.

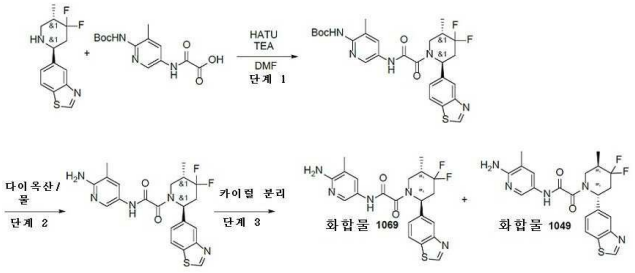
[9472] **화합물 900: 체류 시간: 25.41분**

[9473] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.99 (m, 1H),

8.30 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.50 (m, 1H).

[9474] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 0.867분.

[9475] **실시예 375. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1069) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1049)의 합성**

[9476] 

[9477] *단계 1. tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9478] 5-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(480 mg, 1.79 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(528.24 mg, 1.79 mmol), 트라이에틸아민(905.08 mg, 8.94 mmol, 1.25 mL)을 DMF(10 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(1.02g, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 석출물을 HPLC(2-10분 60-65% 메탄올 30 ml/분, 로딩 펌프 4 ml/분 메탄올, 목표 질량 545, 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(69.2 mg, 126.83 μmol, 7.09% 수율)를 얻었다.

[9479] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 545.2; 관측치 546.2; Rt = 1.403분.

[9480] *단계 2. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9481] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(56.8 mg, 104.11 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켜 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44 mg, 조질물)를 얻었다.

[9482] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.0; Rt = 2.330분.

[9483] *단계 3. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1069**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1049**)에 대한 분할*

[9484] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(Chiralpak IC-II (250*30mm,5mkm), 헥산-IPA-MeOH,60-20-20, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15.7 mg, 35.24 μmol, 35.68% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12.73 mg, 28.58 μmol, 28.93% 수율)를 얻었다

[9485] 분취: **화합물 1069**(Chiralpak IC-II (250*30mm,5mkm), 헥산-IPA-MeOH,60-20-20, 12 ml/분)에 대한 RT = 31.414; **화합물 1049**(Chiralpak IC-II (250*30mm,5mkm), 헥산-IPA-MeOH,60-20-20, 12 ml/분)에 대한 RT = 37.133

[9486] 분석: **화합물 1049**(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm),헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 0.6ml/분)에 대한 RT = 24.265;분석: **화합물 1069**(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm),헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 0.6ml/분)에 대한 RT = 20.813

[9487] **화합물 1049** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 - 1.14 (m, 3H), 1.95 - 2.08 (m, 3H), 2.15 - 2.30 (m, 1H),

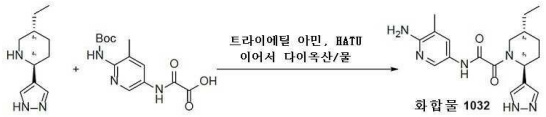
2.95 - 3.16 (m, 2H), 3.38 - 3.56 (m, 1H), 3.80 - 4.41 (m, 1H), 5.54 - 5.69 (m, 2H), 5.69 - 6.06 (m, 1H), 7.38 - 7.56 (m, 2H), 7.91 - 8.09 (m, 2H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.51 - 10.75 (m, 1H).

[9488] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.0; Rt = 2.330분.

[9489] **화합물 1069** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 - 1.14 (m, 3H), 1.95 - 2.08 (m, 3H), 2.15 - 2.30 (m, 1H), 2.95 - 3.16 (m, 2H), 3.38 - 3.56 (m, 1H), 3.80 - 4.41 (m, 1H), 5.54 - 5.69 (m, 2H), 5.69 - 6.06 (m, 1H), 7.38 - 7.56 (m, 2H), 7.91 - 8.09 (m, 2H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.51 - 10.75 (m, 1H).

[9490] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.0; Rt = 2.330분.

[9491] **실시예 376. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1032)의 합성**

[9492] 

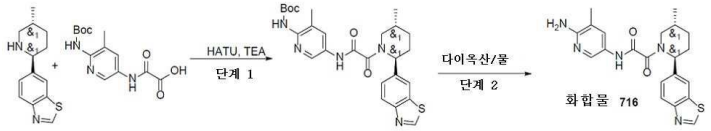
[9493] 다이메틸폼아마이드(3 mL) 중 (2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)피페리딘(200 mg, 793.07 μmol, 2HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(245.90 mg, 832.73 μmol) 및 트라이에틸아민(401.26 mg, 3.97 mmol, 552.69 μL)의 교반된 혼합물에, TATU(280.97 mg, 872.38 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(40-40-75% 0-1-6분 H_2O/MeOH, 유량: 30ml/분; 칼럼: Chromatorex 18 SMB 100-5T 100x19mm, 5um)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(133 mg, 291.32 μmol, 36.73% 수율)를 제공하였다.

[9494] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.2; Rt = 2.741분.

[9495] 물(500.00 mg, 27.75 mmol, 0.5 mL)을 다이옥산(1.5 mL) 중 f tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(133 mg, 291.32 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(30-75% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-에틸-2-(1H-피라졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(69 mg, 193.59 μmol, 66.45% 수율)를 제공하였다.

[9496] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 2.161분.

[9497] **실시예 377. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 716)의 합성**

[9498] 

[9499] *단계 1. tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9500] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(508.37 mg, 1.72 mmol) 및 TEA(1.74g, 17.22 mmol, 2.40 mL)를 DMF(12 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(981.90 mg, 2.58 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(0.4g, 1.72 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에

서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 10-60% 물/메탄올(로딩 펌프 4 ml 메탄올) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.147g, 288.45 μmol, 16.75% 수율)를 제공하였다.

[9501] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 509.2; 관측치 510.2; Rt = 1.35분.

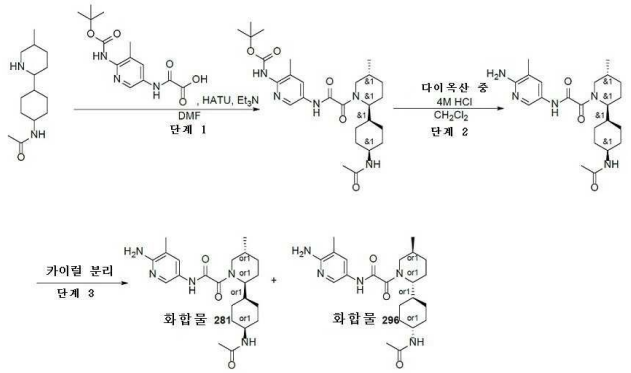
[9502] *단계 2. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 716**)의 합성*

[9503] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.147g, 288.45 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공중 농축시켜, 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 50-60% 메탄올/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml 메탄올) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.04g, 97.68 μmol, 33.86% 수율)를 제공하였다.

[9504] 1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.63 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 8.08 (m, 3H), 9.36 (s, 1H), 10.49 (m, 1H)

[9505] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 1.745분.

[9506] **실시예 378. 2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 281 및 화합물 296)의 합성**



[9507]

[9508] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9509] DMF(4 mL) 중 *N*-[4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥실]아세트아마이드(0.5g, 2.10 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(619.40 mg, 2.10 mmol) 및 HATU(797.57 mg, 2.10 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(1.06g, 10.49 mmol, 1.46 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 물(40 mL)을 첨가하고, EtOAc(3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 HPLC(용리액: 30 - 30 - 65%, 0 - 1 - 5분, 물 - 아세토나이트릴; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFireC18 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *rac-tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(220 mg, 426.65 μmol, 20.34% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[9510] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 515.4; 관측치 516.4; Rt = 3.229분.

[9511] *단계 2: rac-(2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-*

2-옥소-아세트아마이드의 합성

[9512] DCM(10 mL) 중 *rac-tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(220.00 mg, 426.65 μmol)의 교반된 용액에, 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(4.00g, 109.71 mmol, 5 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 조질의 생성물을 HPLC 정제(용리액: 0 - 5분, 30 - 40%, 물 - 메탄올(0.1% NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 5 mL/분, 메탄올(0.1% NH_3); 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100 x 20 mm, 5 um)에 적용하여 *rac*-(2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(73 mg, 175.68 μmol, 41.18% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9513] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.3; 관측치 416.4; Rt = 2.120분.

[9514] *단계 3: 2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 281** 및 화합물 **296**)의 카이럴 분리*

[9515] *rac*-(2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(73 mg, 175.68 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak OJ-H (250 x 20 mm, 5 um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 281**, 21 mg) 및 2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-아세트아미도사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 296**, 39 mg)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9516] **화합물 281:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.81 - 0.98 (m, 5H), 1.02 - 1.24 (m, 3H), 1.27 - 1.46 (m, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 3H), 1.73 - 1.92 (m, 9H), 2.00 - 2.08 (m, 3H), 2.65 - 2.97 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.95 - 4.21 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 10.25 - 10.37 (m, 1H).

[9517] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.3; 관측치 416.2; Rt = 3.326분.

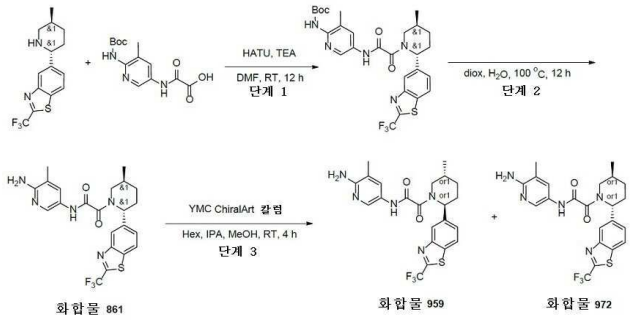
[9518] 카이럴 HPLC: Rt = 23.08분 (칼럼: OJ-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량: 0.6 mL/분).

[9519] **화합물 296:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.81 - 0.98 (m, 5H), 1.02 - 1.24 (m, 3H), 1.27 - 1.46 (m, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 3H), 1.73 - 1.92 (m, 9H), 2.00 - 2.08 (m, 3H), 2.65 - 2.97 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.95 - 4.21 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 1H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 10.25 - 10.37 (m, 1H).

[9520] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.3; 관측치 416.2; Rt = 3.375분.

[9521] 카이럴 HPLC: Rt = 11.89분 (칼럼: OJ-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량: 0.6 mL/분).

[9522] **실시예 379. rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 861), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 959) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 972)의 합성**



[9523]

[9524] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9525] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(294.95 mg, 998.86 μmol)과 rac-5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸(0.3g, 998.86 μmol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(417.78 mg, 1.10 mmol)에 이어서 TEA(202.15 mg, 2.00 mmol, 278.44 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100ml)에 붓고, EtOAc(2x40 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.42g, 727.13 μmol, 72.80% 수율)를 제공하였다.

[9526] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 577.2; 관측치 578.2; Rt = 1.469분.

[9527] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 861**)의 합성*

[9528] 다이옥산(20 mL)을 물(10 mL) 중 rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.42g, 727.13 μmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.3g을 분취(70-70-90% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분 목표 질량)에 의해 정제하여 생성물
rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.148g, 309.95 μmol, 42.63% 수율)를 제공하였다.

[9529] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.89 - 1.12 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 3H), 2.07 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.81 - 3.22 (m, 1H), 3.48 - 4.06 (m, 1H), 5.28 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.82 (m, 2H), 7.36 - 7.54 (m, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 1H), 7.90 - 8.08 (m, 1H), 8.14 - 8.24 (m, 1H), 8.29 - 8.42 (m, 1H), 10.42 - 10.77 (m, 1H).

[9530] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.4; Rt = 2.825분.

[9531] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 959**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 972**)의 합성*

[9532] rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.1155g, 241.88 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: YMC ChiralArt (250 * 20 mm, 5 mkm); 용리액: 헥산- IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 **화합물 959** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.05461g, 114.37 μmol, 47.28% 수율) 및 화합물 **972** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(43.86 mg, 91.85 μmol, 37.97% 수율)를 제공하였다.

[9533] **화합물 959:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 13.762분.

[9534] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.44 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 3H), 2.08 - 2.21 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.76 - 3.20 (m, 1H), 3.45 - 4.06 (m, 1H), 5.27 - 5.59 (m, 1H), 5.61 - 5.74 (m, 2H), 7.37 - 7.51 (m, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 8.15 - 8.22 (m, 1H), 8.30 - 8.37 (m, 1H), 10.48 - 10.59 (m, 1H).

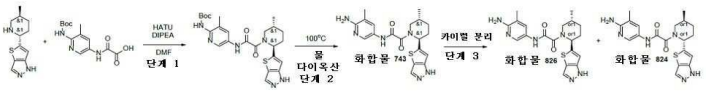
[9535] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 2.884분.

[9536] **화합물 972:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 21.265분.

[9537] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 3H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 1H), 2.75 - 3.08 (m, 1H), 3.45 - 4.07 (m, 1H), 5.28 - 5.59 (m, 1H), 5.60 - 5.75 (m, 2H), 7.36 - 7.54 (m, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 1H), 8.15 - 8.23 (m, 1H), 8.30 - 8.39 (m, 1H), 10.49 - 10.60 (m, 1H).

[9538] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 2.833분.

[9539] **실시예 380. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 743, 화합물 824 및 화합물 826)의 합성**

[9540] 

[9541] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9542] DIPEA(765.94 mg, 5.93 mmol, 1.03 mL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.69 mmol) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(374.75 mg, 1.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(708.20 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(275.4 mg, 552.35 μmol, 32.62% 수율)를 제공하였다.

[9543] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 498.2; 관측치 499.2; Rt = 2.933분.

[9544] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 743**)의 합성*

[9545] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(275.40 mg, 552.35 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH(45-60%) + NH_3)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(148.6 mg, 372.92 μmol, 67.51% 수율)를 제공하였다.

[9546] **화합물 743:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.00 (m, 3H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.80 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 2.02 (m, 3H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.93 - 2.97 (m, 0.4H), 3.36 - 3.40 (m, 0.6H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.47 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.82 (m, 2H), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.69 - 7.90 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 10.50 (bs s, 1H), 13.05 (br s, 1H).

[9547] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 1.779분.

[9548] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 824** 및 화합물 **826**)*

[9549] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(148.60g, 372.92 mmol)를 다음 조건의 카이럴 크로마토그래피: 칼럼: Chiralpak IB(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 70-15-15 유량: 12mL/분; m (화합물) =0,12g, 5회 주사를 행함, 20mg/1주입 V (분획s) = 3L, 4,5시간. Rt(**화합물 826**)=24.57분 및 Rt(**화합물 824**)=33.68분)에 의해 분리시켜, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(37.74 mg, 94.71 μmol, 2.54e-2% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(38.75 mg, 97.24 μmol, 2.61e-2% 수율)를 제공하였다.

[9550] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 824**의 경우 29.27분 및 **화합물 826**의 경우 21.00분.

[9551] **화합물 824: 체류 시간: 29.27분**

[9552] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.01 (m, 3H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.83 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 0.4H), 3.35 - 3.39 (m, 0.6H), 3.43 - 4.08 (m, 1H), 5.43 - 5.85 (m, 3H), 6.95 - 7.13 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.69 - 7.97 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 10.38 - 10.61 (m, 1H), 12.91 - 13.34 (m, 1H).

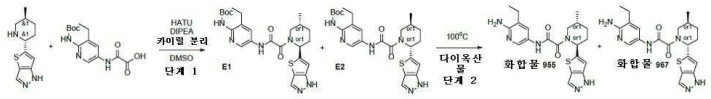
[9553] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 1.762분.

[9554] **화합물 826: 체류 시간: 21.00분**

[9555] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.03 (m, 3H), 1.37 - 1.47 (m, 1H), 1.81 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.92 - 2.97 (m, 0.4H), 3.35 - 3.41 (m, 0.6H), 3.43 - 4.08 (m, 1H), 5.44 - 5.84 (m, 3H), 6.97 - 7.12 (m, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.67 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 1H), 10.47 - 10.55 (m, 1H), 12.91 - 13.32 (m, 1H).

[9556] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 1.752분.

[9557] **실시예 381. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 955 및 화합물 967)의 합성**

[9558] 

[9559] *단계 1: tert-부틸(3-에틸-5-(2-(5-메틸-2-(1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9560] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(349.40 mg, 1.13 mmol), 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(0.25, 1.13 mmol) 및 DIPEA(437.96 mg, 3.39 mmol, 590.24 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(515.40 mg, 1.36 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(60% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 512; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여, 라세미 생성물을 제공하였다. 카이럴 HPLC(Chiral ART 셀룰로스-SC (250*20, 5 mkm) 후, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12ml/분) *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(32 mg, 62.42 μmol, 5.53% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(34 mg, 66.33 μmol, 5.87% 수율)를 얻었다.

[9561] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 27.65분 및 E2의 경우 24.09분.

[9562] **E1: 체류 시간: 27.65분**

[9563] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 512.2; 관측치 513.2; Rt = 3.142분.

[9564] **E2: 체류 시간: 24.09분**

[9565] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 512.2; 관측치 513.2; Rt = 3.202분.

[9566] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1H-티에노[3,2-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 955** 및 **화합물 967**)의 합성*

[9567] *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(32 mg, 62.42 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(32 mg, 62.42 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 H_2O (0.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하고; 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(22% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 412; 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15 mg, 36.36 μmol, 58.25% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15 mg, 36.36 μmol, 58.25% 수율)를 제공하였다.

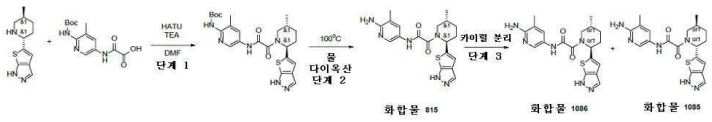
[9568] **화합물 955:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.04 - 1.14 (m, 3H), 1.36 - 1.47 (m, 1H), 1.80 - 1.97 (m, 2H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 2.39 (q, 2H), 2.92 - 3.40 (m, 1H), 3.44 - 4.08 (m, 1H), 5.43 - 5.87 (m, 3H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.59 - 7.93 (m, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).

[9569] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 1.018분.

[9570] **화합물 967:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.80 - 1.01 (m, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.37 - 1.45 (m, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 2H), 2.02 - 2.20 (m, 2H), 2.39 (q, 2H), 2.91 - 3.40 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 5.46 - 5.83 (m, 3H), 6.95 - 7.09 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.59 - 7.98 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 12.88 - 13.41 (m, 1H).

[9571] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 1.442분.

[9572] **실시예 382. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 815, 화합물 1085 및 화합물 1086)의 합성**

[9573] 

[9574] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9575] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(401.32 mg, 1.36 mmol), 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*2H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(300.79 mg, 1.36 mmol) 및 DIPEA(526.94 mg, 4.08 mmol, 710.16 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(620.11 mg, 1.63 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(40-90% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 498; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 160.45 μmol, 11.81% 수율)를 제공하였다.

[9576] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 498.2; 관측치 499.2; Rt = 2.857분.

[9577] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 815**)의 합성*

[9578] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 160.45 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하고; 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(18% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 398; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 100.38 μmol, 62.56% 수율)를 제공하였다.

[9579] **화합물 815:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 2H), 1.98 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.17 (m, 2H), 2.91 - 2.96 (m, 0.4H), 3.34 - 3.39 (m, 0.6H), 3.44 - 4.08 (m, 1H), 5.40 - 5.81 (m, 3H), 6.88 - 6.98 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.87 - 8.00 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.42 - 10.64 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

[9580] LCMS(ESI): [M]$^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 1.722분.

[9581] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 1085** 및 화합물 **1086**)*

[9582] 라세미체를 카이럴 HPLC(Chiralpak IA(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12ml/분)에 의해 정제하여*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 20.08 μmol, 25.02% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 20.08 μmol, 25.02% 수율)를 생성한다.

[9583] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 1085**의 경우 65.80분 및 **화합물 1086**의 경우 43.62분.

[9584] **화합물 1085: 체류 시간: 65.80분**

[9585] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.39 - 1.44 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 1.99 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 2H), 2.90 - 3.40 (m, 1H), 3.45 - 4.09 (m, 1H), 5.39 - 5.81 (m, 3H), 6.89 - 7.00 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 10.43 - 10.53 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

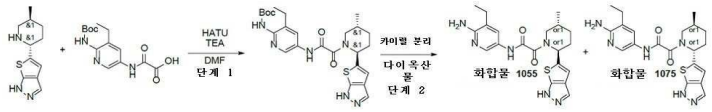
[9586] LCMS(ESI): [M]$^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 0.803분.

[9587] **화합물 1086: 체류 시간: 43.62분**

[9588] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.38 - 1.45 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.99 - 2.18 (m, 5H), 2.91 - 3.40 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.41 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.79 (m, 2H), 6.87 - 6.97 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 10.43 - 10.52 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

[9589] LCMS(ESI): [M]$^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 0.803분.

[9590] **실시예 383. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1055 및 화합물 1075)의 합성**

[9591] 

[9592] *단계 1: rac-tert-부틸(3-에틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9593] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(419.28 mg, 1.36 mmol), 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-티에노[*3,2-c*]피라졸(0.3g, 1.36 mmol) 및 HATU(566.94 mg, 1.49 mmol)를

DMSO(10 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. DIPEA(613.14 mg, 4.74 mmol, 826.34 μL)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(37-39-56-70% 0.5-4.5-4.6-8분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 512; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(33 mg, 64.37 μmol, 4.75% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-*tert*-부틸티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(190 mg, 334.08 μmol, 24.65% 수율)를 제공하였다. 제2 생성물의 구조는 2D-NMR 분광계에 의해 확인되었다. *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(33 mg, 64.37 μmol, 4.75% 수율)를 제공하였다.

[9594] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 512.2; 관측치 513.2; Rt = 3.221분.

[9595] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 1055** 및 화합물 **1075**)의 합성*

[9596] *tert*-부틸 *N*-[3-에틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(41.13 mg, 80.23 μmol)를 다이옥산(3 mL)/물(0.5 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 카이럴 HPLC(Chiralpak IA(250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 14 ml/분)에 의한 정제에 의해 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(9 mg, 21.82 μmol, 27.20% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(7 mg, 16.97 μmol, 21.15% 수율)를 생성한다.

[9597] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 1055**의 경우 33.52분 및 **화합물 1075**의 경우 50.94분.

[9598] **화합물 1055: 체류 시간: 33.52분**

[9599] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (d, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.38 - 1.48 (m, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 2.02 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.93 - 2.98 (m, 0.3H), 3.35 - 3.39 (m, 0.7H), 3.44 - 4.10 (m, 1H), 5.43 - 5.63 (m, 1H), 5.63 - 5.79 (m, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 10.47 - 10.54 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

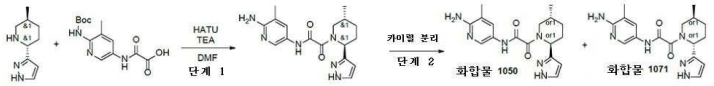
[9600] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 0.838분.

[9601] **화합물 1075: 체류 시간: 50.94분**

[9602] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.08 - 1.15 (m, 3H), 1.39 - 1.46 (m, 1H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.02 - 2.17 (m, 2H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.93 - 2.98 (m, 0.3H), 3.36 - 3.39 (m, 0.7H), 3.48 - 4.11 (m, 1H), 5.41 - 5.63 (m, 1H), 5.63 - 5.81 (m, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 7.88 - 8.13 (m, 2H), 10.44 - 10.57 (m, 1H), 13.30 (s, 1H).

[9603] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 412.2; 관측치 413.2; Rt = 0.837분.

[9604] **실시예 384. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1071 및 화합물 1050)의 합성**

[9605] 

[9606] *단계 1: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[9607] HATU(1.10g, 2.89 mmol)를 DMF(5 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)피페리딘(530 mg, 2.63 mmol, HCl), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(589.79 mg, 3.02 mmol) 및 TEA(1.60g, 15.77 mmol, 2.20 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃

에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 35-50% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 적용하여, 430 mg의 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 35-40% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(200 mg, 584.12 μmol, 22.23% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[9608] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 343.2; Rt = 1.020분.

[9609] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 1071** 및 화합물 **1050**)*

[9610] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(200 mg, 584.12 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-II (250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH; 유량: 70-15-15, 12 ml/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm, 254nm)에 적용하여, **화합물 1050** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(38 mg, 110.98 μmol, 19.00% 수율)(RT=37.07분); 및 화합물 **1071** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-피라졸-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.8 mg, 40.30 μmol, 6.90% 수율)(RT=48.1분)를 제공하였다.

[9611] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 1071**의 경우 46.80분 및 **화합물 1050**의 경우 37.45분.

[9612] **화합물 1071: 체류 시간: 46.80분**

[9613] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.40 (m, 1H), 1.51 - 1.68 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 1.99 - 2.04 (m, 3H), 2.11 - 2.32 (m, 1H), 2.69 - 3.22 (m, 1H), 3.42 - 4.21 (m, 1H), 5.14 - 5.66 (m, 3H), 6.10 - 6.25 (m, 1H), 7.21 - 7.49 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 10.36 - 10.49 (m, 1H), 12.60 - 12.72 (m, 1H).

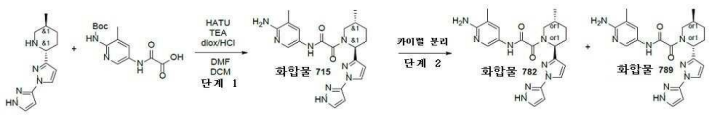
[9614] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 343.2; Rt = 1.854분.

[9615] **화합물 1050: 체류 시간: 37.45분**

[9616] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.72 - 0.96 (m, 3H), 1.33 (d, 1H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 1.67 - 1.94 (m, 2H), 1.99 - 2.04 (m, 3H), 2.07 - 2.27 (m, 1H), 2.73 - 3.20 (m, 1H), 3.42 - 4.20 (m, 1H), 5.14 - 5.64 (m, 3H), 6.10 - 6.23 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 1H), 10.36 - 10.46 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H).

[9617] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 343.2; Rt = 1.859분.

[9618] **실시예 385. 2-(2-(*1'H*-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 715, 화합물 789 및 화합물 782)의 합성**

[9619] 

[9620] *단계 1: 2-(2-(1'H-[1,3'-바이피라졸]-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 715**)의 합성*

[9621] HATU(718.21 mg, 1.89 mmol)를 DMF(10 mL) 중 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]피페리딘(900 mg, 1.72 mmol, 3HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(507.06 mg, 1.72 mmol) 및 TEA(1.74g, 17.17 mmol, 2.39 mL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.75g, 60.04 mmol, 15 mL, 13.9% 순도)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(칼럼: YMC

Triart C18 100x20mm, 5um) 이동상: 제1 HPLC에 대해서 30-30-80% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_3, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 및 제2 HPLC에 대해서 30-30-60% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_3, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 의해 2회 정제하여 **화합물 715** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-3-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(112 mg, 274.20 μmol, 15.97% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9622] **화합물 715:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 (d, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 6.38 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.43 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

[9623] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 1.753분.

[9624] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 789** 및 화합물 **782**)*

[9625] *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-5-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(89.8 mg, 219.85 μmol)를 Phiralcel OJ-H (250*20, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분. 24℃, 파장: 205nm, 210nm를 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 782** - *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-5-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(26.64 mg, 65.22 μmol, 29.67% 수율)(RT=14.5분)를 황색 검으로서 그리고 화합물 **789** - *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[1-(*1H*-피라졸-5-일)피라졸-3-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(RT=22.2분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[9626] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 789**의 경우 28.28분 및 **화합물 782**의 경우 16.98분.

[9627] **화합물 789: 체류 시간: 28.28분**

[9628] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.01 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.81 - 1.87 (m, 1H), 1.90 - 1.95 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 2.13 - 2.19 (m, 1H), 2.85 - 2.89 (m, 0.4H),3.33 - 3.38 (m, 0.6H), 3.43 - 4.06 (m, 1H), 5.21 - 5.24 (m, 0.4H), 5.57 - 5.62 (m, 2H), 5.64 - 5.68 (m, 0.6H), 6.33 - 6.45 (m, 2H), 7.47 - 7.49 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.14 - 8.20 (m, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

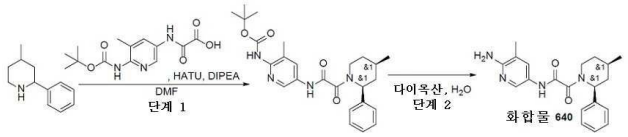
[9629] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 1.722분.

[9630] **화합물 782: 체류 시간: 16.98분**

[9631] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.01 (m, 3H), 1.34 - 1.41 (m, 1H), 1.80 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 4H), 2.14 - 2.19 (m, 1H), 2.85 - 2.89 (m, 0.4H), 3.33 - 3.38 (m, 0.6H), 3.42 - 4.05 (m, 1H), 5.57 - 5.62 (m, 2H), 5.63 - 5.67 (m, 1H), 6.33 - 6.44 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 1H), 8.14 - 8.19 (m, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).

[9632] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 1.723분.

[9633] **실시예 386. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,4S*)-4-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 640)의 합성**

[9634] 

[9635] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-(4-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9636] DMF(10 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.4g, 1.35 mmol)

및 4-메틸-2-페닐-피페리딘(237.42 mg, 1.35 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(525.22 mg, 4.06 mmol, 707.84 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(566.56 mg, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-(4-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80.5 mg, 177.88 μmol, 13.13% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[9637] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.3; 관측치 453.4; Rt = 3.209분.

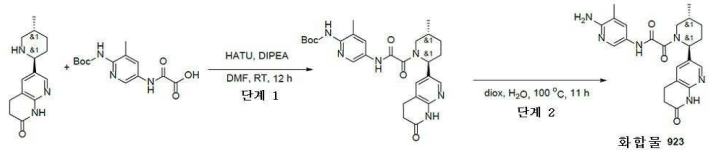
[9638] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S)-4-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 640**)의 합성*

[9639] tert-*부틸 N*-[3-메틸-5-[[2-(4-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(38.9 mg, 85.96 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(5 mL)에 용해시켰다. 이어서 이 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체 잔사를 HPLC 정제(용리액: 60 - 85% H_2O - CH_3CN; 칼럼: SunfireC18 20 x 100 mm, 5 um)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,4*S*)-4-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 640**,13.7 mg, 38.87 μmol, 45.22% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[9640] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.84 (m, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 2.04 (m, 5H), 3.40 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 7.33 (m, 6H), 8.02 (m, 1H), 10.43 (m, 1H).

[9641] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.4; Rt = 2.251분.

[9642] **실시예 387. rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 923)의 합성**

[9643] 

[9644] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9645] rac-6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(300 mg, 1.22 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(361.11 mg, 1.22 mmol), 트라이에틸아민(618.72 mg, 6.11 mmol, 852.24 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(697.47 mg, 1.83 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 석출물을 HPLC(2-10분 20-45% MeCN/H_2O 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80.8 mg, 154.61 μmol, 12.64% 수율)를 얻었다.

[9646] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.178분.

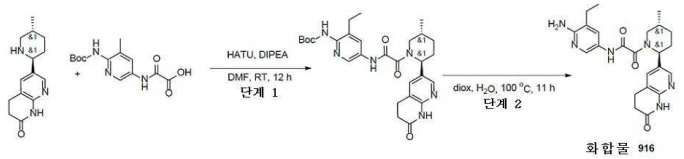
[9647] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 923**)의 합성*

[9648] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80.8 mg, 154.61 μmol)의 용액을 100℃에서 11시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(35-55% MeCN/H20 -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeCN)에 의해 정제하여 rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.1 mg, 104.38 μmol, 67.51% 수율)를 얻었다.

[9649] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 3.70 (dd, 1H), 5.57 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 10.47 (m, 2H).

[9650] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 0.870분.

[9651] **실시예 388. rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 916)의 합성**

[9652] 

[9653] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9654] rac-6-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-1,8-나프티리딘-2-온(300 mg, 1.22 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(378.26 mg, 1.22 mmol), 트라이에틸아민(618.72 mg, 6.11 mmol, 852.24 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(697.47 mg, 1.83 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 석출물을 HPLC(40-100% 2-10분; 물-아세토나이트릴 30 mL/분; 로딩 펌프 아세토나이트릴 4 mL/분, 목표 질량 536, 칼럼 SunFire 19*100 mm 5 um)에 의해 정제하여 rac-rert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(62.9 mg, 117.21 μmol, 9.59% 수율)를 얻었다.

[9655] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 536.2; 관측치 537.2; Rt = 0.993분.

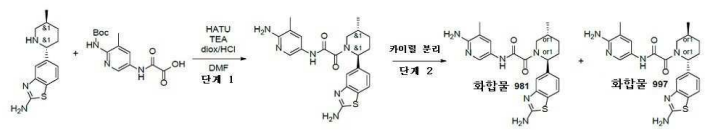
[9656] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 916**)의 합성*

[9657] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(62.9 mg, 117.21 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(35-55% MeCN-Water 2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeCN)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(7-옥소-6,8-다이하이드로-5H-1,8-나프티리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(24 mg, 54.98 μmol, 46.91% 수율)를 얻었다.

[9658] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 3.01 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 5.59 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 10.48 (m, 2H).

[9659] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 0.908분.

[9660] **실시예 389. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-아미노벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 997 및 화합물 981)의 합성**

[9661] 

[9662] *단계 1: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-아미노벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[9663] HATU(253.63 mg, 667.05 μmol)를 DMF(5 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-아민(150 mg, 606.41 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(205.93 mg, 697.37 μmol) 및 TEA(245.45 mg, 2.43 mmol, 338.08 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(10.50g, 40.03 mmol, 10.00 mL, 13.9% 순도)을 한 번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상: 40-70% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH)에 의해 정제하여 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(131 mg, 308.59 μmol, 50.89% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[9664] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.719분.

[9665] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 997** 및 화합물 **981**)*

[9666] 라세미 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(131 mg, 308.59 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼:Chiralpak IA-II(250*20, 5 mkm); 이동상: IPA-MeOH, 50-50; 유량: 9 ml/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm, 254nm)에 적용하여, **화합물 981** 2-[(*2S,5R*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(57 mg, 134.27 μmol, 43.51% 수율)(RT=22.601분), 및 조질의 제2 분획(RT=35.267분)을 제공하였으며, 이것을 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC-II(250*20, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 215nm)에 의해 재정제하여 **화합물 997** 2-[(*2R,5S*)-2-(2-아미노-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(51 mg, 120.14 μmol, 38.93% 수율)(RT=45.230분)를 제공하였다.

[9667] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 997**의 경우 30.40분 및 **화합물 981**의 경우 18.36분.

[9668] **화합물 997: 체류 시간: 30.40분**

[9669] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.02 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.27 (m, 1H), 2.74 - 3.24 (m, 1H), 3.41 - 4.03 (m, 1H), 5.13 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.64 (m, 2H), 6.91 - 7.01 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 10.39 - 10.56 (m, 1H).

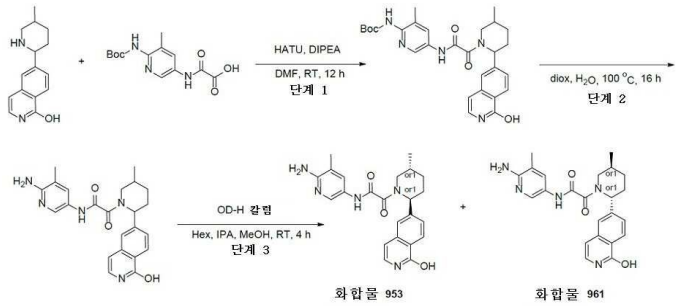
[9670] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.550분.

[9671] **화합물 981: 체류 시간: 18.36분**

[9672] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.02 (m, 3H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.73 - 3.23 (m, 1H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 5.13 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 6.88 - 7.01 (m, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.94 - 8.03 (m, 1H), 10.39 - 10.68 (m, 1H).

[9673] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.552분.

[9674] **실시예 390. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 953) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 961)의 합성**

[9675] 

[9676] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9677] DIPEA(133.34 mg, 1.03 mmol, 179.71 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(121.86 mg, 412.69 μmol) 및 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린-1-올(0.1g, 412.69 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(172.61 mg, 453.95 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83.7 mg, 161.09 μmol, 39.03% 수율)를 제공하였다.

[9678] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 520.4; Rt = 1.062분.

[9679] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[9680] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83.7 mg, 161.09 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60.8 mg, 144.94 μmol, 89.98% 수율)를 제공하였다.

[9681] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2; 관측치 420.2; Rt = 0.747분.

[9682] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 953**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 961**)의 합성*

[9683] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60.8 mg, 144.94 μmol)를 Chiralpel OD-H 250*20 mm 칼럼, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량 30 mL/분(Rt1 = 99,95분 및 Rt2 = 104,3분)을 사용하여 카이럴 분리시켜, **화합물 953** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10.55 mg, 17.35% 수율) 및 화합물 **961** - rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1-하이드록시-6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.02 mg, 29.64% 수율)를 제공하였다.

[9684] **화합물 953:** RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 18.325분.

[9685] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.29 - 1.39 (m, 1H), 1.61 - 1.70 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.03 (m, 3H), 2.06 - 2.19 (m, 1H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 2.74 - 3.14 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 1H), 5.23 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.69 (m, 2H), 6.49 - 6.57 (m, 1H), 7.08 - 7.20 (m, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 1H), 8.11 - 8.18 (m, 1H), 10.47 - 10.55 (m, 1H), 11.15 - 11.24 (m, 1H).

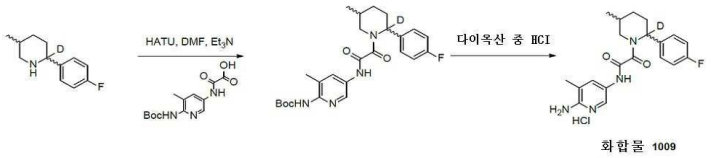
[9686] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2; 관측치 420.2; Rt = 0.729분.

[9687] **화합물 961:** RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 22.983분.

[9688] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.61 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.07 - 2.21 (m, 1H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.76 - 3.25 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 1H), 5.19 - 5.62 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.50 - 6.55 (m, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.91 - 8.07 (m, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 1H), 10.46 - 10.57 (m, 1H), 11.15 - 11.22 (m, 1H).

[9689] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 419.2; 관측치 420.2; Rt = 0.730분

[9690] **실시예 391. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아마이드 하이드로클로라이드(화합물 1009)의 합성**

[9691] 

[9692] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9693] DMF(0.2 mL) 중 2-((6-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산(167 mg, 0.57 mmol) 및 2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-2-d (110 mg, 0.57 mmol)의 교반된 용액에 HATU(215 mg, 0.57 mmol) 및 트라이에틸아민(237 μL, 1.70 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2x)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 10/0 내지 0/10)에 의해 정제하여 tert-부틸(5-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트)를 백색 고체로서 제공하였다(170 mg, 64%)

[9694] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 11.05 (s, 0.6H), 10.98 (s, 0.4H), 9.07 (s, 0.6H), 9.03 (s, 0.4H), 8.45 (s, 0.6H), 8.38 (s, 0.4H), 7.93 (app d, 0.6H), 7.89 (s, 0.4H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 2H), 3.46 (d, J = 13.7 Hz, 0.6H), 3.24 (dd, J = 3.7, 13.8 Hz, 0.6H), 2.76 (dd, J = 3.7, 13.4 Hz, 0.4H), 2.26-1.99 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 1H) 1.74-1.61 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 9H), 1.07-0.99 (m, 3H).

[9695] ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -116.4, -116.5.

[9696] LRMS (APCI$^+$) m/z ($C_{25}H_{30}DFN_4O_4H$): 이론치 472.2, 실험치 472.5.

[9697] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아마이드 하이드로클로라이드(**화합물 1009**)의 합성*

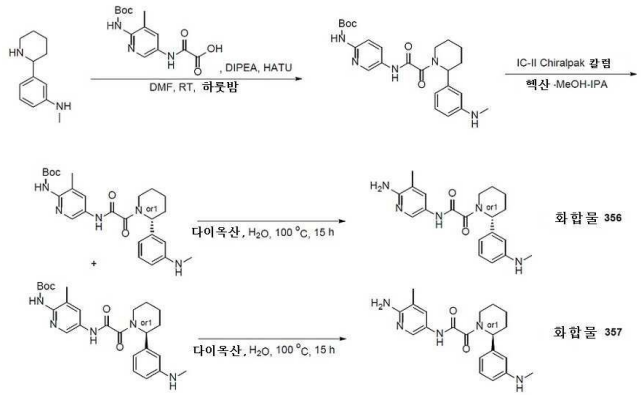
[9698] -(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트(20 mg, 42 μmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4M HCl(11 mL, 4.0 몰농도, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 모든 출발 물질이 소비될 때까지(3시간) 주위 온도에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하여 농축시키고, 고체 잔사를 에터에서 배산시켰다. 고체를 여과시키고, 에터(이 작업은 1회 반복됨)로 헹구었다. 여과 후, N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일-2-d)-2-옥소아세트아마이드 하이드로클로라이드(**화합물 1009**)를 백색 고체로서 얻었다 (15 mg, 87%)

[9699] ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) 11.10 (s, 0.6H), 11.04 (s, 0.4H), 8.30 (s, 0.6H), 8.24 (s, 0.4H), 7.84 (s, 0.6H), 7.82 (s, 0.4H), 7.75-7.50 (br s, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 4.01 (d, J = 13.4

Hz, 0.4H), 3.48 (d, J = 12.9 Hz, 0.6H), 3.26-3.20 (app d, 0.6H), 2.780-2.73 (app d, 0.4H), 2.24-2.12 (m, 4H), 2.12-1.82 (m, 2H) 1.74-1.60(m, 1H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.06-0.98 (app t, 3H).

[9700] LRMS (APCI$^+$) m/z ($C_{20}H_{22}DFN_4O_2H$): 이론치 372.2, 실험치 372.4.

[9701] **실시예 392. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 356) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 357)의 합성**



[9702]

[9703] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9704] DIPEA(273.55 mg, 2.12 mmol, 368.67 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.25g, 846.62 μmol) 및 N-메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(161.10 mg, 846.62 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(354.10 mg, 931.28 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10, 85-100% H_2O-MeOH+NH_3; 로딩 펌프 4.0 mL MeOH+NH_3); Triart C18 100*20 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.15g, 320.82 μmol, 37.89% 수율)를 제공하였다.

[9705] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (m, 11H), 1.82 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.37 (m, 1H).

[9706] LCMS(ESI): [M+2H]$^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 469.2; Rt = 2.998분

[9707] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9708] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리를, IC-II (250*20, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여, **이성질체 2** - tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(46.5 mg; 31.0% 수율; RT =) 및 **이성질체 1** - tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(52.0 mg, 34.67% 수율)를 제공하였다.

[9709] **이성질체 1:**

[9710] RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 7.218분.

[9711] LCMS(ESI): [M+H]$^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 469.2; Rt = 4.512분.

[9712] **이성질체 2:**

[9713] RT (IC, CO_2-MeOH, 50-50, 2.0 mL/분) = 4.665분.

[9714] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 4.512분.

[9715] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 356**)의 합성*

[9716] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(46.5 mg, 99.45 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL)에 용해시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 15시간 동안 100℃에서 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 0-70% MeOH-H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeOH; SunFire C18 100*19 mm, 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(14 mg, 38.10 μmol, 38.31% 수율)를 제공하였다.

[9717] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 - 1.52 (m, 2H), 1.54 - 1.64 (m, 2H), 1.71 - 1.88 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.54 - 2.57 (m, 0.4H), 2.61 - 2.67 (m, 3H), 2.96 - 3.04 (m, 0.6H), 3.56 - 4.33 (m, 1H), 5.03 - 5.54 (m, 1H), 5.54 - 5.63 (m, 3H), 6.37 - 6.42 (m, 1H), 6.43 - 6.46 (m, 1H), 6.46 - 6.52 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 10.40 - 10.53 (m, 1H).

[9718] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.4; Rt = 1.968분.

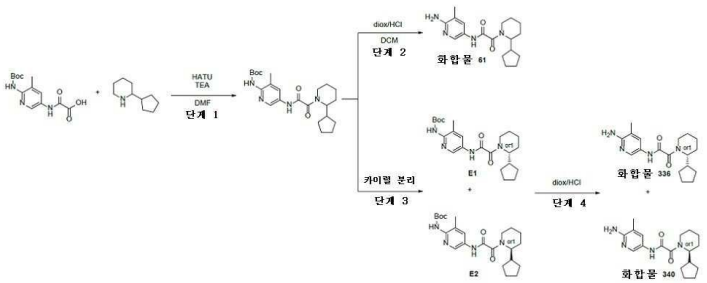
[9719] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 357**)의 합성*

[9720] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(52 mg, 111.22 μmol)을 다이옥산(2 mL) 및 물(5 mL)에 용해시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 15시간 동안 100℃에서 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 0-70% MeOH-H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeOH; SunFire C18 100*19 mm, 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22.2 mg, 60.42 μmol, 54.32% 수율)를 제공하였다.

[9721] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 3.00 (m, 0.6H), 3.41 (m, 0.4H), 3.93 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 6.39 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.46 (m, 1H).

[9722] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.4; Rt = 1.967분.

[9723] **실시예 393. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 61, 화합물 336, 화합물 340)의 합성**

[9724] 

[9725] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9726] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(352.94 mg, 1.02 mmol) 및 2-사이클로펜틸피페리딘(155.71 mg, 1.02 mmol)을 DMF(15 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(386.29 mg, 1.02 mmol)에 이어서 TEA(308.41 mg, 3.05 mmol, 424.81 μL)를 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 잔사(1g)를 RP-HPLC(칼럼: SunFire C18 100x19mm, 5um; 이동상으로서 60-60-90% 0-1-5분 물-메탄올)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(264 mg, 613.18 μmol, 60.36% 수율)를 제공하였다.

[9727] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.65 (m, 12H), 2.17 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 9.05 (m, 1H), 10.88 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 430.5; 관측치 431.2; Rt = 3.533분.

[9728] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 61**)의 합성*

[9729] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.51g, 5.81 mmol, 1.44 mL, 14% 순도)을 DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(250 mg, 580.67 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 0.25g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 50-60% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 61** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(98 mg, 296.59 μmol, 51.08% 수율)를 제공하였다.

[9730] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.12 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.55 (m, 6H), 1.66 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 10.26 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 330.5; 관측치 331.2; Rt = 2.706분.

[9731] *단계 3: 카이럴 분리*

[9732] 카이럴 칼럼 상의 정제를 시스템 CO_2-MeOH, 90-10, 2 mL/분에서 취하였다. 주사 수: 1, 주입 용적: 1 mkl. 183.1 mg의 라세미체로부터, 71.84 mg 및 60 mg의 개별의 거울상이성질체를 얻었다.

[9733] E1:체류 시간: 3.58분 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.23 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.61 (m, 12H), 2.14 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.51 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 5.746분.

[9734] 체류 시간: 4.22분 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.21 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.62 (m, 12H), 2.14 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.41 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 5.757분.

[9735] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 336**, **화합물 340**)의 합성*

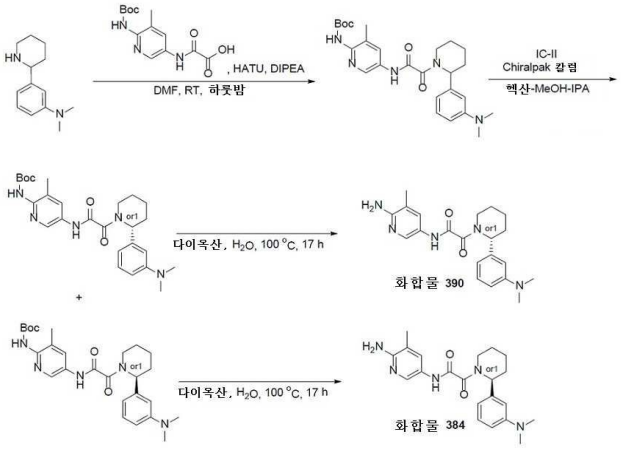
[9736] 다이옥산/HCl(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S*)-2-사이클로펜틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.07184g, 166.86 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R*)-2-사이클로펜틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.06g, 139.36 μmol)의 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(칼럼 SunFire 19*100mm, 이동상으로서 물-MeCN+HCl)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S*)-2-사이클로펜틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0329g, 89.67 μmol, 53.74% 수율, HCl) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R*)-2-사이클로펜틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0329, 89.67 μmol, 64.35% 수율, HCl)를 얻었다.

[9737] **화합물 336:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.56 (m, 11H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.26 (m, 1H),

10.93 (m, 1H), 13.49 (br s, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 2.281분.

[9738] **화합물 340:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.11 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.55 (m, 11H), 2.16 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 10.92 (m, 1H), 13.44 (br s, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 2.424분.

[9739] **실시예 394. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 390) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 384)의 합성**



[9740]

[9741] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9742] DIPEA(262.61 mg, 2.03 mmol, 353.92 μL)를 DMF(10 mL) DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 677.30 μmol) 및 N,N-다이메틸-3-(2-피페리딜)아닐린(138.38 mg, 677.30 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(283.28 mg, 745.03 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 35-60% H_2O-MeOH; 로딩 펌프 4 mL MeOH; SunFire C18 100*19 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.1g, 207.65 μmol, 30.66% 수율)를 제공하였다

[9743] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (m, 9H), 1.63 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.93 (m, 6H), 3.22 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.43 (m, 1H).

[9744] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 3.235분.

[9745] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9746] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리를 IC-II (250*20, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여, **이성질체 1** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(29.4 mg, 29.40% 수율; RT = 39.731분) 및 **이성질체 2** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(29.5 mg, 29.50% 수율; RT = 30.341분)를 제공하였다.

[9747] **이성질체 1:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 33.49분.

[9748] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 4.733분.

[9749] **이성질체 2:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 25.16분.

[9750] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 483.2; Rt = 4.742분.

[9751] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 390**)의 합성*

[9752] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(29.4 mg, 61.05 μmol)을 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 0-60% H_2O-MeOH+NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeOH+NH_3; Triart 100*20 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.1 mg, 42.21 μmol, 69.13% 수율)를 제공하였다.

[9753] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 2H), 1.72 - 1.87 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 3H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.54 - 2.56 (m, 0.3H), 2.83 - 2.90 (m, 6H), 2.99 - 3.06 (m, 0.7H), 3.61 - 4.32 (m, 1H), 5.03 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 6.55 - 6.63 (m, 3H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 1H), 10.45 - 10.56 (m, 1H).

[9754] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 1.900분.

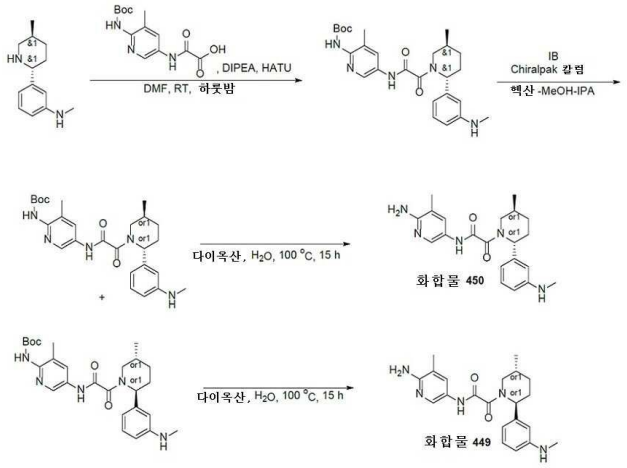
[9755] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 384**)**의** 합성*

[9756] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(29.5 mg, 61.26 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 0-60% H_2O-MeOH+NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeOH+NH_3; Triart 100*20 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.2 mg, 42.47 μmol, 69.33% 수율)를 제공하였다.

[9757] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.65 (m, 2H), 1.72 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.84 - 2.88 (m, 6H), 2.98 - 3.27 (m, 1H), 3.62 - 4.27 (m, 1H), 5.06 - 5.64 (m, 3H), 6.55 - 6.65 (m, 3H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 1H), 7.90 - 8.08 (m, 1H), 10.47 - 10.55 (m, 1H).

[9758] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 2.225분.

[9759] **실시예 395. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 449) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 450)의 합성**



[9760]

[9761] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9762] DIPEA(765.94 mg, 5.93 mmol, 1.03 mL)를 DMF(15 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.69 mmol) 및 N-메틸-3-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(345.95 mg, 1.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(708.20 mg, 1.86 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 35-100% MeCN-H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Sunfire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.29 g, 602.18 μmol, 35.56% 수율)를 제공하였다.

[9763] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.12 (m, 6H), 2.91 (m, 3H), 3.41 (m, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.67 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.41 (m, 1H).

[9764] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 1.297분.

[9765] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9766] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의카이럴 분리는 IB (250*20, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여, **이성질체 1** - tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트)101.59 mg, 35.03% 수율; RT = 15.696분) 및 **이성질체 2** - tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(111.87 mg, 38.58% 수율; RT = 33.861분)를 제공하였다.

[9767] **이성질체 1:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 17.22분.

[9768] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 2.964분.

[9769] **이성질체 2:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 42.79분.

[9770] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 483.2; Rt = 2.961분.

[9771] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 450**)의 합성*

[9772] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(111.87 mg, 232.30 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시켰다.

이어서 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 35-100% MeCN-H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Sunfire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(61.6 mg, 161.48 μmol, 69.52% 수율)를 제공하였다.

[9773] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 6.46 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 10.45 (m, 1H).

[9774] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 1.866분

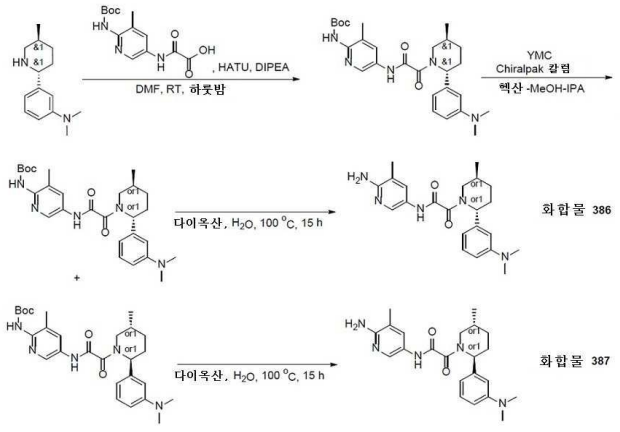
[9775] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 449**)의 합성*

[9776] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(101.59 mg, 210.95 μmol)을 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 35-100% MeCN-H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Sunfire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(메틸아미노)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55.3 mg, 144.97 μmol, 68.72% 수율)를 제공하였다.

[9777] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.66 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 10.45 (m, 1H).

[9778] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.2; 관측치 382.2; Rt = 1.831분.

[9779] **실시예 396. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 387) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 386)의 합성**



[9780]

[9781] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9782] DIPEA(207.90 mg, 1.61 mmol, 280.19 μL)를 DMF(10 mL)DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.19g, 643.43 μmol) 및 N,N-다이메틸-3-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(140.49 mg, 643.43 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(269.12 mg, 707.78 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻

어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 35-60% H_2O-MeCN; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Triart C18 100*20 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여 순수한 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(67 mg, 135.19 μmol, 21.01% 수율)를 제공하였다.

[9783] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 2.12 (m, 6H), 2.91 (m, 6H), 3.48 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.43 (m, 1H).

[9784] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 495.2; 관측치 496.2; Rt = 1.398분.

[9785] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9786] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리를 YMC (250*20, 5 mkm) 칼럼, 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 50-25-25; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여, **이성질체 1** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(67.0g, 29.55%; RT = 14.517분) 및 **이성질체 2** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(20.1 mg, 30.0% 수율; RT = 19.991분)를 제공하였다.

[9787] **이성질체 1:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분) = 15.76분.

[9788] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 495.2; 관측치 496.4; Rt = 1.315분.

[9789] **이성질체 2:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분) = 25.50분.

[9790] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 495.2; 관측치 496.4; Rt = 1.316분.

[9791] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 386**)의 합성*

[9792] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(19.8 mg, 39.95 μmol)을 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 15시간 동안 100℃에서 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 45-60% H_2O-MeCN-NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Triart 100*20 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(7.5 mg, 18.96 μmol, 47.47% 수율)를 제공하였다.

[9793] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.59 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.23 (m, 2H), 2.75 - 2.79 (m, 0.4H), 2.83 - 2.88 (m, 6H), 3.24 - 3.27 (m, 0.6H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 5.03 - 5.53 (m, 1H), 5.53 - 5.67 (m, 2H), 6.55 - 6.67 (m, 3H), 7.10 - 7.21 (m, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 1H), 10.43 - 10.60 (m, 1H).

[9794] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 1.838분.

[9795] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 387**)의 합성*

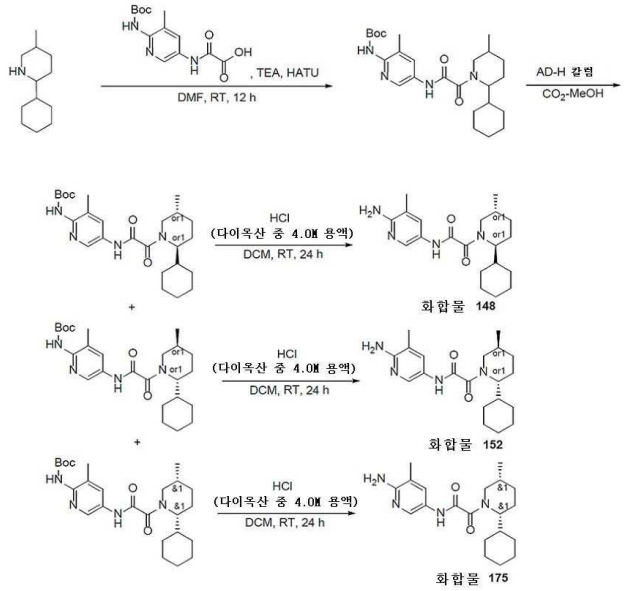
[9796] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[3-(다이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(20.1 mg, 40.56 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 15시간 동안 100℃에서 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 45-60% H_2O-MeCN-NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeCN; Triart 100*20 mm 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[3-(다

이메틸아미노)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(7 mg, 17.70 μmol, 43.64% 수율)를 제공하였다.

[9797] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.23 (m, 2H), 2.75 - 2.79 (m, 0.4H), 2.83 - 2.90 (m, 6H), 3.24 - 3.27 (m, 0.6H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 5.04 - 5.54 (m, 1H), 5.56 - 5.66 (m, 2H), 6.55 - 6.64 (m, 3H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 1H), 10.40 - 10.55 (m, 1H).

[9798] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 1.837분.

[9799] **실시예 397.** 화합물 148, 화합물 152, 화합물 175**의 합성**



[9800]

[9801] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9802] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(200 mg, 609.57 μmol) 및 2-사이클로헥실-5-메틸-피페리딘(165.94 mg, 609.57 μmol, HCl)을 DMF(10 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(231.78 mg, 609.57 μmol)에 이어서 TEA(370.09 mg, 3.66 mmol, 509.77 μL)를 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 잔사(1g)를 RP-HPLC(칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 um; 이동상으로서 60-60-100% 0-1-6분 물-메탄올)에 적용하여 tert-부틸 N-[5-[[2-(2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(88 mg, 191.89 μmol, 31.48% 수율) 및 30mg의 Boc-탈보호된 생성물(부분입체이성질체 혼합물로서)을 제공하였다.

[9803] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (m, 6H), 1.15 (m, 6H), 1.56 (m, 16H), 1.91 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

[9804] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 458.2; 관측치 459.4; Rt = 4.306분.

[9805] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9806] 부분입체이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: AD-H (I, 250*20, 5 mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 80-20, 50 mL/분)에 의해 분리시켜, 시스-거울상이성질체인 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(**이성질체 3**) (13.3 mg, 29.00 μmol, 30.23% 수율), 2가지 개

별 트랜스-거울상이성질체인 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(**이성질체 2**) (15.1 mg, 32.93 μmol, 68.64% 수율) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(**이성질체 1**) (19.4 mg, 42.30 μmol, 88.18% 수율)의 혼합물을 제공하였다.

[9807] **화합물 1:**

[9808] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (m, 3H), 1.17 (m, 4H), 1.62 (m, 22H), 2.28 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

[9809] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 458.2; 관측치 460.2; Rt = 6.157분.

[9810] RT (AD-H, CO2-MeOH, 70-30, 3.0 mL/분) = 7.018분.

[9811] **화합물 2:**

[9812] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (m, 3H), 1.17 (m, 4H), 1.62 (m, 22H), 2.28 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.28 (m, 1H).

[9813] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 458.2; 관측치 460.2; Rt = 6.157분.

[9814] RT (AD-H, CO2-MeOH, 70-30, 3.0 mL/분) = 9.507분.

[9815] **화합물 3:**

[9816] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (m, 3H), 1.17 (m, 4H), 1.62 (m, 22H), 2.28 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

[9817] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 458.2; 관측치 460.2; Rt = 6.191분.

[9818] RT (AD-H, CO2-MeOH, 70-30, 3.0 mL/분) = 5.690분 및 6.463분 (혼합물).

[9819] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 148**)의 합성*

[9820] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(110.17 mg, 423.03 μmol, 104.92 μL, 14% 순도)을 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(19.40 mg, 42.30 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 15 mg의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 이동상으로서 50-75%, 0-5분, 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 148** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(9 mg, 25.11 μmol, 59.35% 수율)를 제공하였다.

[9821] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.91 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.20 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.71 (m, 8H), 1.97 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 4.27 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.07 (m, 1H).

[9822] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.166분.

[9823] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 152**)의 합성*

[9824] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(85.75 mg, 329.27 μmol, 81.67 μL, 14% 순도)을 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(15.10 mg, 32.93 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 15 mg의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 이동상으로서 50-75%, 0-5분, 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 152** N-(6-아

미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 22.32 μmol, 67.78% 수율)를 제공하였다.

[9825] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.91 (m, 2H), 1.02 (m, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.74 (m, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 4.29 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.02 (m, 1H).

[9826] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.154분.

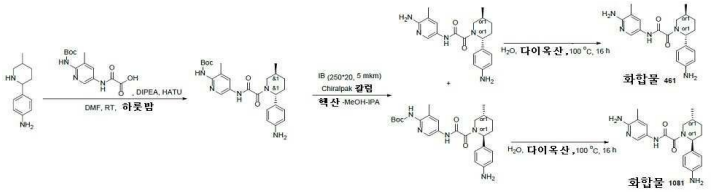
[9827] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 175**)의 합성*

[9828] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(75.53 mg, 290.02 μmol, 71.93 μL, 14% 순도)을 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 3(13.3 mg, 29.00 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 15 mg의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 이동상으로서 50-75%, 0-5분, 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 175** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-사이클로헥실-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(6.5 mg, 18.13 μmol, 62.52% 수율)를 제공하였다.

[9829] ^{1}H NMR(클로로폼-d, 400 MHz): δ (ppm) 0.91 (m, 5H), 1.20 (m, 3H), 1.67 (m, 9H), 1.91 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.98 (m, 1H).

[9830] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 3.090분.

[9831] **실시예 398. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1081) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 461)의 합성**

[9832] 

[9833] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9834] DIPEA(765.94 mg, 5.93 mmol, 1.03 mL)를 DMF(10 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.69 mmol) 및 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]아닐린(322.20 mg, 1.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(708.20 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL MeCN+NH_3; 칼럼: TRIART 100*20 5 mkm)에 적용하여 순수한 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(174 mg, 372.15 μmol, 21.98% 수율)를 제공하였다.

[9835] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (m, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.52 (d, 9H), 1.96 (m, 2H), 2.18 (m, 5H), 2.87 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.41 (m, 1H).

[9836] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 1.018분.

[9837] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분할*

[9838] 카이럴 분리는 IB(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10; 유량 15 mL/분; 주

입 용적: 900 mkL을 사용하여 수행하여, 2가지 이성질체를 제공하였다: tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트 이성질체 1(174.0 mg, 32.06% 수율; RT (IB-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.15 mL/분) = 8.93분)) 및 tert-부틸(5-(2-((2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트 이성질체 2(174.0 mg, 35.00% 수율; RT (IB-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.15 mL/분) = 14.96분).

[9839] **이성질체 1:** RT (IB-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.15 mL/분) = 8.93분

[9840] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 469.2; Rt = 4.211분.

[9841] **이성질체 2:** RT (IB-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.15 mL/분) = 14.96분

[9842] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 469.2; Rt = 4.196분.

[9843] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 461**)의 합성*

[9844] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(55.78 mg, 119.30 μmol)을 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(9.8 mg, 26.67 μmol, 22.36% 수율)를 제공하였다.

[9845] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.04 (m, 3H), 1.23 - 1.36 (m, 1H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.65 - 3.25 (m, 1H), 3.35 - 3.97 (m, 1H), 4.89 - 5.49 (m, 3H), 5.54 - 5.64 (m, 2H), 6.50 - 6.59 (m, 2H), 6.88 - 7.00 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.92 - 8.08 (m, 1H), 10.36 - 10.54 (m, 1H).

[9846] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.524분.

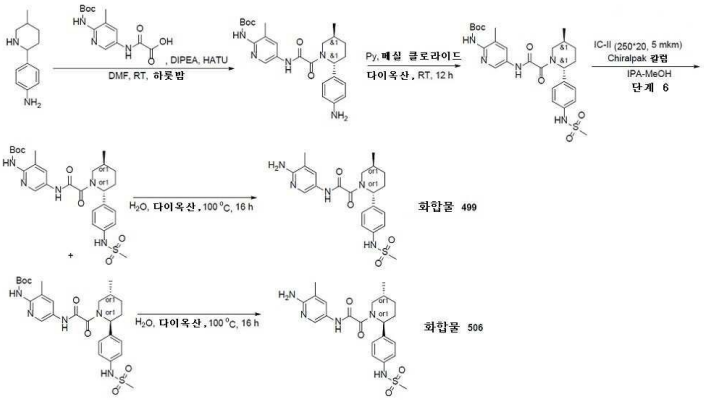
[9847] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1081**)의 합성*

[9848] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(60.9 mg, 130.25 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(14.8 mg, 40.28 μmol, 30.92% 수율)를 제공하였다.

[9849] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 - 1.04 (m, 3H), 1.20 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 2.63 - 3.24 (m, 1H), 3.34 - 3.96 (m, 1H), 4.94 - 5.48 (m, 3H), 5.54 - 5.63 (m, 2H), 6.48 - 6.56 (m, 2H), 6.88 - 7.00 (m, 2H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.36 - 10.54 (m, 1H).

[9850] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.928분.

[9851] **실시예 399. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 499) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 506)의 합성**



[9852]

[9853] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9854] 다이옥산(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(156.8 mg, 335.36 μmol)의 사전 냉각된 용액에, 피리딘(66.32 mg, 838.40 μmol, 67.81 μL)을 첨가하였다. 그 후, 메탄설포닐 클로라이드(42.26 mg, 368.89 μmol, 28.55 μL)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 40-60% 물/MeCN+NH_3; 로딩 펌프 4 mL; TRIART 100*20 5 마이크로M 칼럼)에 적용하여, 순수한 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(74.6 mg, 136.72 μmol, 40.77% 수율)를 제공하였다.

[9855] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.2 (m, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 2.1 (m, 9H), 3.12 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 8.12 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.52 (m, 1H).

[9856] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.2; 관측치 546.2; Rt = 3.362분.

[9857] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9858] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리를 IC-II(250*20, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50; 유량 12 mL/분을 사용해서 수행하여; 2가지 이성질체를 제공하였다: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(이성질체 1: RT (IC 칼럼; MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 19.14분; 14.78 mg, 33.22% 수율) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(이성질체 1: RT (IC 칼럼; MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 11.48분; 23.98 mg, 32.14% 수율).

[9859] **이성질체 1**: RT (IC 칼럼; MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 19.14분

[9860] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.2; 관측치 546.2; Rt = 1.270분.

[9861] **이성질체 2**: RT (IC 칼럼; MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 11.48분

[9862] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.2; 관측치 546.2; Rt = 1.270분.

[9863] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 499**)의 합성*

[9864] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(14.78 mg, 45.41 μmol)을 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다.

이어서, 이 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분, 이동상으로서 25-70% MeCN-H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL, MeCN; SunFire 100*19 mm, 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.6 mg, 30.53 μmol, 67.22% 수율)를 제공하였다.

[9865] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.04 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.07 (m, 4H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 2.68 - 2.74 (m, 0H), 2.93 - 2.97 (m, 3H), 3.16 - 3.21 (m, 1H), 3.41 - 4.01 (m, 1H), 5.04 - 5.55 (m, 1H), 5.55 - 5.65 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 1H), 7.91 - 8.03 (m, 1H), 9.66 - 9.76 (m, 1H), 10.38 - 10.50 (m, 1H).

[9866] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 445.3; 관측치 446.2; Rt = 2.479분.

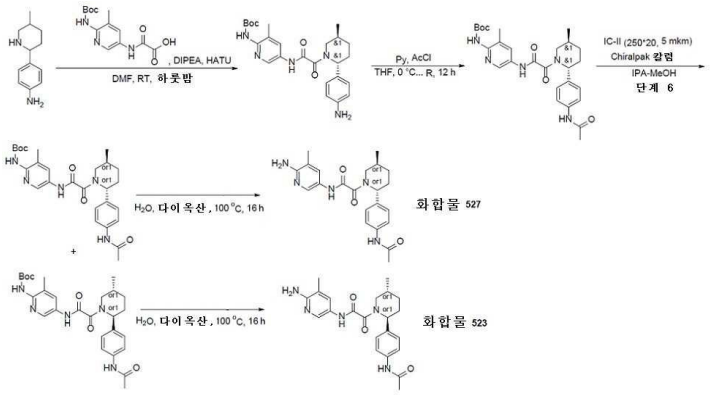
[9867] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 506**)의 합성*

[9868] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(23.98 mg, 43.95 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분, 이동상으로서 25-70% MeCN-H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL, MeCN; SunFire 100*19 mm, 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12 mg, 26.93 μmol, 61.29% 수율)를 제공하였다.

[9869] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.09 (m, 4H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 2.68 - 2.73 (m, 0.4H), 2.93 - 2.97 (m, 3H), 3.17 - 3.20 (m, 0.6H), 3.47 - 4.00 (m, 1H), 5.05 - 5.55 (m, 1H), 5.56 - 5.66 (m, 2H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.40 - 7.52 (m, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 1H), 9.61 - 9.79 (m, 1H), 10.40 - 10.50 (m, 1H).

[9870] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 445.3; 관측치 446.2; Rt = 2.467분.

[9871] **실시예 400. 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 527) 및 2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 523)의 합성**

[9872] 

[9873] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9874] THF(15 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아미노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(155 mg, 331.51 μmol)의 사전 냉각된 용액에, 피리딘(65.56 mg, 828.77 μmol, 67.03 μL)을 첨가하였다. 그 후 아세틸 클로라이드(28.62 mg, 364.66 μmol, 22.19 μL)를 0℃에서 적가방식

으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 이동상으로서 50-70% MeOH/H_2O; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL MeOH; SunFire 100*19 mm, 5 mkm 칼럼)에 적용하여, 순수한 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(76 mg, 149.14 μmol, 44.99% 수율)를 제공하였다.

[9875] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 509.2; 관측치 510.2; Rt = 2.784분.

[9876] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9877] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리는 IC-I(250*20, 5 mkm) 칼럼; 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50; 유량 11 mL/분을 사용해서 수행하여, 2가지 이성질체를 제공하였다: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(RT (IC 칼럼, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 10.07분; 22.33 mg, 35.67% 수율) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(RT (IC 칼럼, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 38.88분; 53.20mg, 29.38% 수율).

[9878] **이성질체 1:** RT (IC 칼럼, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 10.07분

[9879] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 509.2; 관측치 510.2; Rt = 2.843분.

[9880] **이성질체 2:** RT (IC 칼럼, MeOH-IPA, 50-50, 0.6 mL/분) = 38.88분

[9881] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 509.2; 관측치 510.2; Rt = 2.839분.

[9882] *단계 3: 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 527**)의 합성*

[9883] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(22.33 mg, 43.82 μmol)을 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 용매 혼합물로서 40-60% 물/MeOH; 로딩 펌프 4 mL MeOH; TRIART 100*20 5 마이크로M as a 칼럼)에 적용하여, 순수한 2-[(2R,5S)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(14.2 mg, 34.68 μmol, 79.14% 수율)를 제공하였다.

[9884] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.02 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 7H), 2.10 - 2.23 (m, 1H), 2.66 - 3.25 (m, 1H), 3.38 - 3.99 (m, 1H), 5.06 - 5.56 (m, 1H), 5.56 - 5.69 (m, 2H), 7.16 - 7.30 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.92 - 8.05 (m, 1H), 9.88 - 9.96 (m, 1H), 10.36 - 10.53 (m, 1H).

[9885] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.4; Rt = 1.894분.

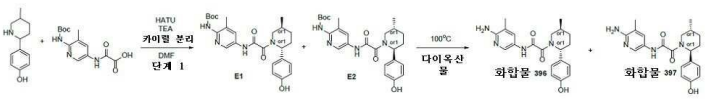
[9886] *단계 4: 2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 523**)의 합성*

[9887] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(27.11 mg, 53.20 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL) 혼합물에 요야. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(2-10분 용매 혼합물로서 40-60% 물/MeOH; 로딩 펌프 4 mL MeOH; TRIART 100*20 5 마이크로M as a 칼럼)에 의해 정제하여 순수한 2-[(2S,5R)-2-(4-아세트아미도페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(17.5 mg, 42.74 μmol, 80.33% 수율)를 제공하였다.

[9888] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 - 1.03 (m, 3H), 1.23 - 1.39 (m, 1H), 1.58 - 1.73 (m, 1H), 1.76 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.06 (m, 7H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 2.66 - 3.21 (m, 1H), 3.36 - 4.02 (m, 1H), 5.06 - 5.56 (m, 1H), 5.56 - 5.66 (m, 2H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.93 - 8.05 (m, 1H), 9.88 - 9.98 (m, 1H), 10.39 - 10.50 (m, 1H).

[9889] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 1.90분.

[9890] **실시예 401. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 397, 화합물 396)의 합성**

[9891] 

[9892] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9893] DMF(10 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(300 mg, 895.80 μmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(264.52 mg, 895.80 μmol) 및 TEA(906.46 mg, 8.96 mmol, 1.25 mL)의 혼합물에 25℃에서 0.25시간 동안 교반하고, 이어서 HATU(340.61 mg, 895.80 μmol)를 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 5ml로 진공중 농축시키고, 역상 HPLC(칼럼: XBridge C18 100x20mm, 5um; 이동상 40-80% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 190 mg의 라세미 아마이드를 제공하였으며, 이어서 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC (250 *20 mm, 5 mkm); CO_2-MeOH, 55-45. 유량: 35mL/분; 칼럼 온도: 40'C; 파장: 215 nm.)에 적용하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1(49 mg, 104.58 μmol, 11.67% 수율)(RT = 5.47분) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2(67 mg, 143.00 μmol, 15.96% 수율)(RT = 23.21분)를 연황색 검으로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 50-50, 2 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 8.40분 및 E2의 경우 3.72분.

[9894] **E1: 체류 시간: 8.40분**

[9895] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[9896] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.5; 관측치 469.2; Rt = 4.932분.

[9897] **E2: 체류 시간: 3.72분**

[9898] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[9899] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 468.5; 관측치 469.2; Rt = 4.924분.

[9900] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 397** 및 화합물 **396**)*

[9901] 물(2 mL) 및 1,4-다이옥산(1.5 mL)의 혼합물 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1(49 mg, 104.58 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2(67 mg, 143.00 μmol)의 용액을 95℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상 30-30-80% 0-1-6분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 397** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(25.7 mg, 69.76 μmol, 66.70% 수율) 및 화합물 **396** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.5 mg, 90.93 μmol, 63.59% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[9902] **화합물 397:**

[9903] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 2.04 (m, 4H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 2.68 - 3.18 (m, 1H), 3.37 - 3.96 (m, 1H), 4.96 - 5.52 (m, 1H), 5.53 - 5.66 (m, 2H), 6.69 - 6.79 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 7.39 - 7.53 (m, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 1H), 9.26 - 9.38 (m, 1H), 10.40 - 10.51 (m, 1H).

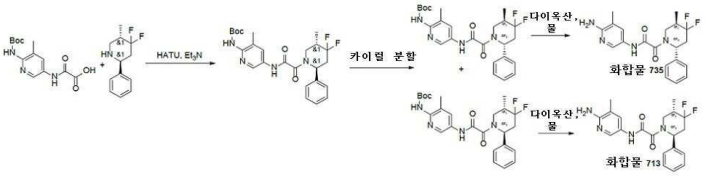
[9904] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 2.013분.

[9905] **화합물 396:**

[9906] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.01 (m, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 1H), 1.61 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.91 - 2.03 (m, 4H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 2.65 - 3.22 (m, 1H), 3.40 - 3.98 (m, 1H), 4.98 - 5.52 (m, 1H), 5.54 - 5.67 (m, 2H), 6.71 - 6.77 (m, 2H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 9.08 - 9.49 (m, 1H), 10.32 - 10.67 (m, 1H).

[9907] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 1.932분.

[9908] **실시예 402. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 713), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 735)의 합성**

[9909] 

[9910] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9911] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(503.22 mg, 1.70 mmol) 및 TEA(1.72g, 17.04 mmol, 2.38 mL)를 DMF(8 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(971.95 mg, 2.56 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. (2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-피페리딘(0.36g, 1.70 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(2-10분 60-80% 메탄올/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml 메탄올) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.095g, 194.46 μmol, 11.41% 수율)를 제공하였다.

[9912] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 3.194분

[9913] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9914] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak IA-II (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12 mL/분을 사용해서 수행하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.037g, 75.74 μmol, 38.95% 수율) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.033g, 67.55 μmol, 34.74% 수율)를 제공하였다.LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 3.194분

[9915] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 735**)의 합성*

[9916] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.036g, 73.69 μmol)를 다이옥산(2 mL) 과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공 중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(6분 5-95% H_2O/MeCN 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.023g, 59.22 μmol, 80.36% 수율)를 제공하였다.

[9917] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.56 (m, 1H)

[9918] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.820분

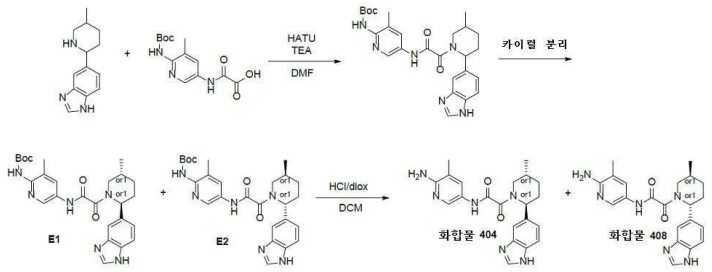
[9919] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 713**)의 합성*

[9920] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.033g, 67.55 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(6분 5-95% H_2O/MeCN 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.022g, 56.64 μmol, 83.85% 수율)를 제공하였다.

[9921] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.61 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.56 (m, 1H)

[9922] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.820분

[9923] **실시예 403. 2-(2-(*1H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 408, 화합물 404)의 합성**

[9924] 

[9925] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[9926] HATU(353.22 mg, 928.96 μmol)를 DMF(9 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(274.31 mg, 928.96 μmol), 5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-벤즈이미다졸(250 mg, 928.96 μmol) 및 TEA(564.01 mg, 5.57 mmol, 776.88 μL)의 현탁액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 맑은 용액을 주위 온도에서 108시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켜 1g의 조질의 물질을 제공하였다. 이것을 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서40-72% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(65 mg, 131.96 μmol, 14.21% 수율)를 제공하였다.

[9927] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[9928] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 2.724분.

[9929] *단계 2: 카이럴 분리*

[9930] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IA (250*20, 5 mkm), 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 12 ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(E1) (39 mg, 79.18 μmol, 70.91% 수율)(체류시간 = 12.95분) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(E2) (35 mg, 71.06 μmol, 63.64% 수율)(체류시간 = 16.57분)를 제공하였다.

[9931] **E1: 체류 시간: 12.95분**

[9932] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[9933] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.5; 관측치 493.2; Rt = 3.851분.

[9934] **E2: 체류 시간: 16.57분**

[9935] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[9936] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.5; 관측치 493.2; Rt = 3.850분.

[9937] *단계 3: 2-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 404** 및 화합물 **408**)의 합성*

[9938] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(206.20 mg, 791.77 μmol, 196.38 μL, 14% 순도)을 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1 (39 mg, 79.18 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜] 카바메이트 E2 (35 mg, 71.06 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 30-70% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 404**(17 mg, 43.32 μmol, 54.71% 수율)를 고체 물질로서 그리고 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-벤즈이미다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 408**(15 mg, 38.22 μmol, 53.79% 수율)을 제공하였다.

[9939] **화합물 404:**

[9940] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 1H), 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 1H), 2.22 - 2.34 (m, 1H), 2.72 - 3.21 (m, 1H), 3.43 - 4.05 (m, 1H), 5.20 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.74 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 7.92 - 8.07 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.40 - 10.59 (m, 1H), 12.28 - 12.44 (m, 1H).

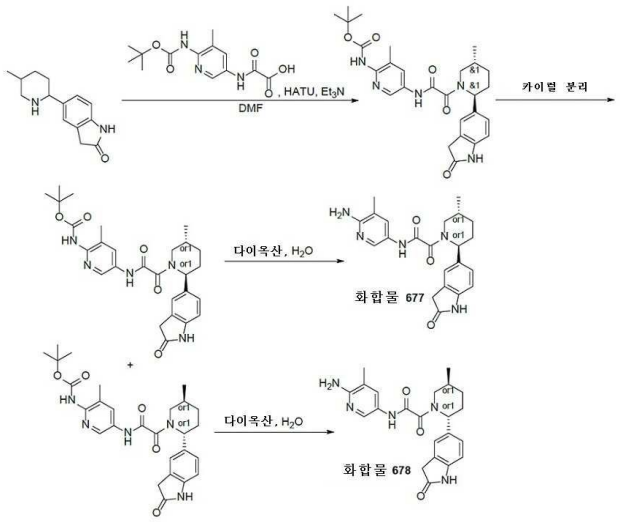
[9941] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 392.4; 관측치 393.2; Rt = 1.523분.

[9942] **화합물 408:**

[9943] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.45 (m, 1H), 1.71 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 2.19 (m, 4H), 2.20 - 2.35 (m, 1H), 2.77 - 3.28 (m, 1H), 3.47 - 4.08 (m, 1H), 5.23 - 5.62 (m, 1H), 5.61 - 5.78 (m, 2H), 7.12 - 7.27 (m, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.68 (m, 1H), 7.94 - 8.10 (m, 1H), 8.18 - 8.24 (m, 1H), 10.48 - 10.59 (m, 1H), 12.33 - 12.47 (m, 1H).

[9944] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 392.4; 관측치 393.2; Rt = 1.857분.

[9945] **실시예 404. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 677) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 678)의 합성**



[9946]

[9947] *제1 단계는 화합물* ***화합물 373****의 합성에 대해서 기재된 바와 같이 수행하였다.*

[9948] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[9949] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2028g, 399.54 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak IB (250 x 20 mm, 5 um); 이동상: CO_2-MeOH, 80 - 20; 유량: 50 mL/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.07683g, 151.37 μmol, 37.88% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(74.80 mg, 147.37 μmol, 36.88% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[9950] ***tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트:**

[9951] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.3; 관측치 508.4; Rt = 3.951분.

[9952] ***tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트**

[9953] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.3; 관측치 508.6; Rt = 3.951분.

[9954] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(****화합물 677****)의 합성*

[9955] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.07683g, 151.37 μmol)를 다이옥산(2.5 mL) 및 물(2.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(용리액: 2 - 10분, 30 - 55%, MeOH/H_2O; 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 677**, 0.031g, 76.08 μmol, 50.26% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[9956] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 5.52 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.40 (m, 2H).

[9957] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.0; Rt = 1.634분.

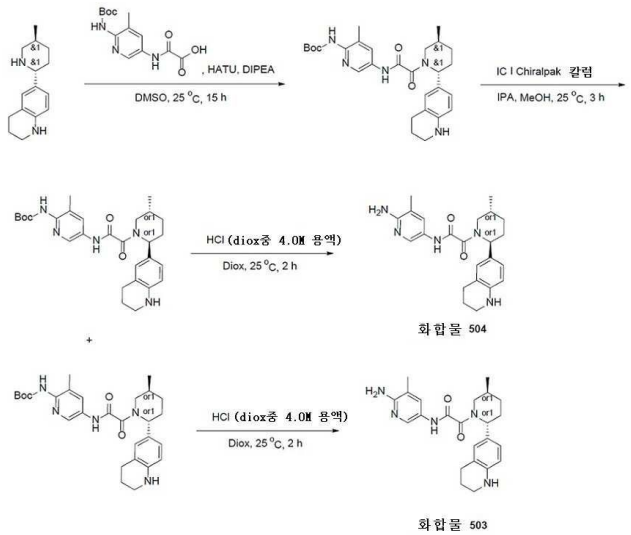
[9958] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 678**)의 합성*

[9959] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(74.80 mg, 147.37 μmol)를 다이옥산(2.5 mL) 및 물(2.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(용리액: 2 - 10분, 30 - 55%, MeOH/H_2O; 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 678**, 0.042g, 103.08 μmol, 69.95% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[9960] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 5.56 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.40 (m, 2H).

[9961] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.0; Rt = 1.634분.

[9962] **실시예 405. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 504) 및 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(화합물 503)의 합성**



[9963]

[9964] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9965] 6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(0.3g, 1.30 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(461.50 mg, 1.56 mmol), HATU(693.28 mg, 1.82 mmol) 및 DIPEA(336.65 mg, 2.60 mmol, 453.70 μL)를 DMSO(4 mL) 중에서 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 HPLC는 13%의 목적하는 생성물을 나타낸다. 이 반응 혼합물을 LCMS에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.077g, 151.69 μmol, 11.65% 수율)를 제공하였다.

[9966] HPLC 데이터: 2-10분 0-70% MeCN/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 mL MeCN; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M.

[9967] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 509.2; Rt = 1.107분.

[9968] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9969] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.077g, 147.14 μmol)를 카이럴 분리(샘플 정보: IC I (250*20mm,5mkm) IPA-MeOH, 50-50, 10ml/분; 주입 부피: 900.000 μl)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.022g, 43.34 μmol, 29.46% 수율) 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.021g, 41.37 μmol, 28.12% 수율)를 제공하였다.

[9970] **tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트:**

[9971] RT (IC, MeOH-IPA, 50-50, 0.5 mL/분) = 11.391분.

[9972] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 4.556분.

[9973] **tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트:**

[9974] RT (IC, MeOH-IPA, 50-50, 0.5 mL/분) = 36.735분.

[9975] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 4.561분.

[9976] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 504**)의 합성*

[9977] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.022g, 43.34 μmol)를 1,4-다이옥산 중 HCl 용액(10%)에 용해시키고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 조질의 물질을 HPLC(HPLC 데이터: 2-10분 40-60% 물/MeOH+NH_3 (로딩 펌프 4 ml MeOH) 칼럼: TRIART 100*20 mm 5 마이크로M; 주입 부피 4000.000)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.003g, 7.36 μmol, 16.99% 수율)를 제공하였다.

[9978] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 - 1.17 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.88 - 2.05 (m, 5H), 2.10 - 2.23 (m, 5H), 2.69 - 2.81 (m, 2H), 2.96 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.86 (m, 1H), 4.11 - 4.28 (m, 0.3H), 4.40 - 4.61 (m, 2H), 4.68 - 4.97 (m, 0.7H), 5.63 - 6.35 (m, 1H), 6.42 - 6.52 (m, 1H), 6.80 - 6.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00 - 8.18 (m, 1H), 9.02 - 9.26 (m, 1H).

[9979] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.74분.

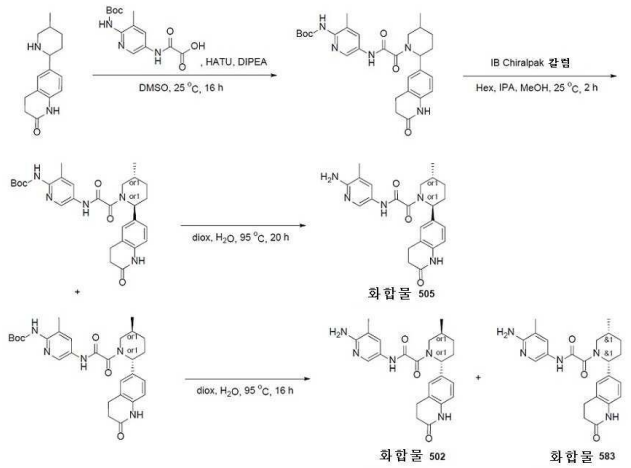
[9980] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 503**)의 합성*

[9981] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.021g, 41.37 μmol)를 1,4-다이옥산 중 HCl 용액(10%)에 용해시키고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(HPLC 데이터: 2-10분 40-60% 물/MeOH+NH_3 (로딩 펌프 4 ml MeOH) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.002g, 4.91 μmol, 11.86% 수율)를 제공하였다.

[9982] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (s, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 4H), 2.14 - 2.22 (m, 5H), 2.75 - 2.81 (m, 2H), 3.29 - 3.35 (m, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 4.21 - 4.87 (m, 3H), 5.66 - 6.35 (m, 1H), 6.45 - 6.51 (m, 1H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 8.03 - 8.14 (m, 1H), 9.02 - 9.21 (m, 1H).

[9983] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.738분.

[9984] **실시예 406. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 505), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 502) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 583)의 합성**



[9985]

[9986] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9987] 6-(5-메틸-2-피페리딜)-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-2-온(0.5g, 1.44 mmol, HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(425.91 mg, 1.44 mmol), HATU(712.95 mg, 1.88 mmol) 및 DIPEA(932.07 mg, 7.21 mmol, 1.26 mL)의 혼합물을 25℃에서 DMSO(5 mL) 중에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 이 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 물질을 HPLC(2-10분 40-60% 물/MeCN+NH_3(로딩 펌프 4 ml MeCN+NH_3) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 적용하여 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.137g, 262.65 μmol, 18.21% 수율)를 2개 분획으로 제공하였다: 91 mg, LCMS로 93% 및 48 mg, LCMS로 90%.

[9988] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 3.057분.

[9989] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[9990] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.137g, 262.65 μmol)를 카이럴 분리(IB (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.05g, 95.86 μmol, 36.50% 수율) 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.047g, 90.11 μmol, 34.31% 수율)를 제공하였다.

[9991] **tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트:**

[9992] RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 17.300분.

[9993] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.2; 관측치 522.2; Rt = 4.990분.

[9994] **tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트:**

[9995] RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분) = 15.437분.

[9996] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.2; 관측치; Rt = 4.989분.

[9997] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 505**)의 합성*

[9998] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.05g, 92.98 μmol)를 물(1.5 mL)과 1,4-다이옥산(0.5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 95℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.036g, 85.41 μmol, 91.86% 수율)를 제공하였다.

[9999] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.12 (m, 3H), 1.24 - 1.36 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.93 - 2.07 (m, 4H), 2.09 - 2.22 (m, 1H), 2.39 - 2.44 (m, 2H), 2.72 - 2.76 (m, 0.4H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 3.17 - 3.24 (m, 0.6H), 3.41 - 4.00 (m, 1H), 4.99 - 5.53 (m, 1H), 5.57 - 5.72 (m, 2H), 6.79 - 6.86 (m, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 7.37 - 7.57 (m, 1H), 7.92 - 8.10 (m, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.40 - 10.56 (m, 1H).

[10000] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.4; Rt = 1.872분.

[10001] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 502**, **화합물 502**, **화합물 502**_3) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 583**)의 합성*

[10002] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.047g, 89.21 μmol)를 물(1.5 mL)과 1,4-다이옥산(0.5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 시스-불순물을 가진 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.032g, 75.92 μmol, 85.11% 수율)를 제공하였으며, 이것을 다음 조건에서 정제하여: 칼럼: Chiralpak IA(250 / 20 mm / 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 210 nm, 308nm), 체류시간(이성질체 A) = 70.02분; 체류시간(이성질체 B) = 77.91분, 20 mg의N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.032g, 75.92 μmol, 85.11% 수율)(**화합물 502**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0015g, 3.56 μmol, 3.99% 수율)(**화합물 583**)를 제공하였다.

[10003] **화합물 502:**

[10004] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.20 (m, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 4H), 2.11 - 2.21 (m, 1H), 2.40 - 2.43 (m, 2H), 2.72 - 2.75 (m, 0.4H), 2.83 - 2.89 (m, 2H), 3.17 - 3.22 (m, 0.6H), 3.42 - 3.99 (m, 1H), 5.01 - 5.53 (m, 1H), 5.57 - 5.66 (m, 2H), 6.79 - 6.86 (m, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 2H), 7.39 - 7.52 (m, 1H), 7.91 - 8.07 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.41 - 10.52 (m, 1H).

[10005] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.4; Rt = 1.868분.

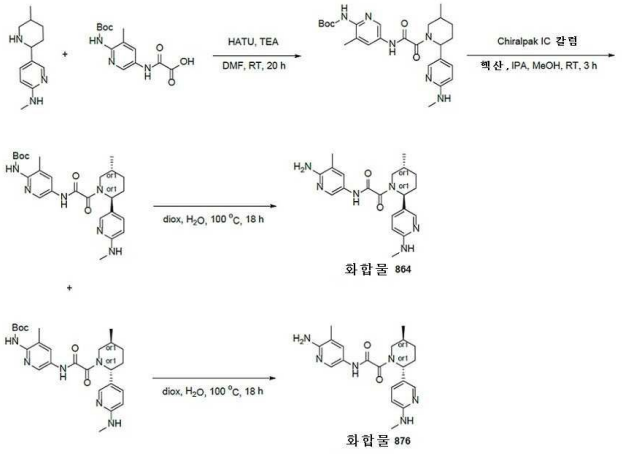
[10006] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.782분.

[10007] **화합물 583:**

[10008] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 - 0.98 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.67 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 4H), 2.09 - 2.18 (m, 1H), 2.42 - 2.44 (m, 2H), 2.74 - 3.20 (m, 3H), 3.34 - 4.20 (m, 1H), 4.98 - 5.63 (m, 1H), 5.87 (br. s, 2H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 7.42 - 7.60 (m, 1H), 7.95 - 8.10 (m, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.48 - 10.64 (m, 1H).

[10009] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 1.23분.

[10010] **실시예 407. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 864) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 876)의 합성**



[10011]

[10012] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10013] N-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(0.5g, 2.44 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(719.17 mg, 2.44 mmol) 및 트라이에틸아민(2.46g, 24.35 mmol, 3.39 mL)을 DMF(10 mL)에서 함께 혼합하였다. HATU(1.39g, 3.65 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(50-75% MeOH -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH; 칼럼 Sun Fire 100*19 mm, 5 mkm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.184g, 381.29 μmol, 15.66% 수율)를 얻었다.

[10014] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 483.2; Rt = 0.991분.

[10015] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10016] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.184g, 381.29 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak ICII (250*20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12 mL/분; 9 inj., 20 mg/inj, 11hr), tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(0.05273g, 109.27 μmol, 28.66% 수율; 체류시간 = 28.35) 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(0.06791g, 140.72 μmol, 36.91% 수율; 체류시간 = 54.813)를 얻었다.

[10017] **제1 이성질체:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 28.386분.

[10018] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 484.2; Rt = 2.009분.

[10019] **제2 이성질체:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 56.615분.

[10020] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 482.2; 관측치 484.2; Rt = 2.002분.

[10021] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 864**)의 합성*

[10022] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(0.05273g, 109.27 μmol)을 다이옥산(1 mL)과 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(35-55% MeOH/H_2O+NH_3 -2-10분, 유량: 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 MeOH+NH_3; 목표 질량 382)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0281g, 73.47 μmol, 67.24% 수율)를 얻었다.

[10023] ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.95 - 1.03 (m, 3H), 1.24 - 1.40 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 2.03 (m, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.71 - 2.74 (m, 3H), 2.77 - 3.18 (m, 1H), 3.39 - 3.95 (m, 1H), 4.95 - 5.50 (m, 1H), 5.54 - 5.66 (m, 2H), 6.38 - 6.46 (m, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.89 - 7.94 (m, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 1H), 10.32 - 10.65 (m, 1H).

[10024] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 384.2; Rt = 0.684분.

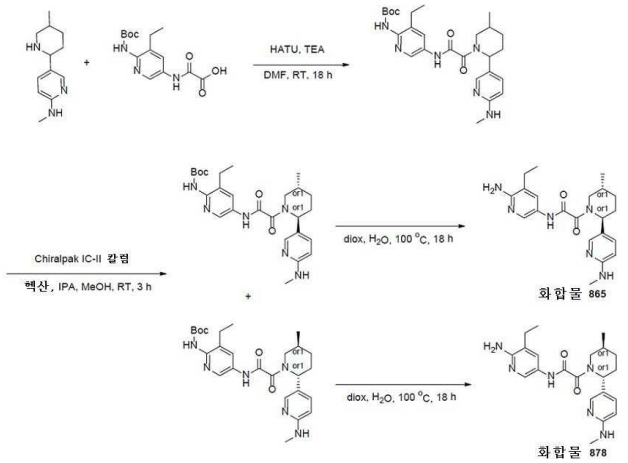
[10025] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 876**)**의** 합성*

[10026] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(0.06791g, 140.72 μmol)를 다이옥산(1 mL)과 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(35-55% MeOH/H_2O+NH_3 -2-10분, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH+NH_3; 목표 질량 382)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0368g, 96.22 μmol, 68.37% 수율)를 얻었다.

[10027] ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.94 - 1.01 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.75 - 3.20 (m, 1H), 3.38 - 3.95 (m, 1H), 4.92 - 5.50 (m, 1H), 5.56 - 5.66 (m, 2H), 6.37 - 6.47 (m, 2H), 7.23 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 10.44 (s, 1H).

[10028] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 384.2; Rt = 0.681분.

[10029] **실시예 408. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 865) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 878)의 합성**



[10030]

[10031] *단계 1: tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]***의** *합성*

[10032] N-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(0.4g, 1.95 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(602.67 mg, 1.95 mmol) 및 트라이에틸아민(1.97g, 19.48 mmol, 2.72 mL)을 DMF(10 mL)에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(1.11g, 2.92 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(50-75% MeOH 2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH; 칼럼 Sun Fire 100*19 mm, 5 mkm)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.1351g, 272.05 μmol, 13.96% 수율)를 얻었다.

[10033] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 496.2; 관측치 497.2; Rt = 1.023분.

[10034] *단계 2: tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10035] tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.1351g, 272.05 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak ICII(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 12 mL/분; 7 inj., 20 mg/inj, 7.5hr), tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(0.04623g, 93.09 μmol, 34.22% 수율; 체류시간 = 28.48) 및 tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(0.0479g, 96.46 μmol, 35.46% 수율; 체류시간 = 51.36)를 얻었다.

[10036] **제^1 이성질체:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 27.861분.

[10037] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 496.2; 관측치 497.2; Rt = 2.178분.

[10038] **2nd 이성질체:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 52.672분.

[10039] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 496.2; 관측치 497.2; Rt = 2.173분.

[10040] *단계 3: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 865**)의 합성*

[10041] tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 1(0.04623g, 93.09 μmol)을 다이옥산(1 mL)과 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(35-55% MeOH/H_2O+NH_3 2-10분, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH+NH_3)에 의해 정제하여, N-(6-아미

노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0251g, 63.31 μmol, 68.00% 수율)를 얻었다.

[10042] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 2.18 (m, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.77 - 3.17 (m, 1H), 3.40 - 3.96 (m, 1H), 4.96 - 5.50 (m, 1H), 5.55 - 5.65 (m, 2H), 6.37 - 6.46 (m, 2H), 7.24 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 10.44 (s, 1H).

[10043] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 398.2; Rt = 0.719분.

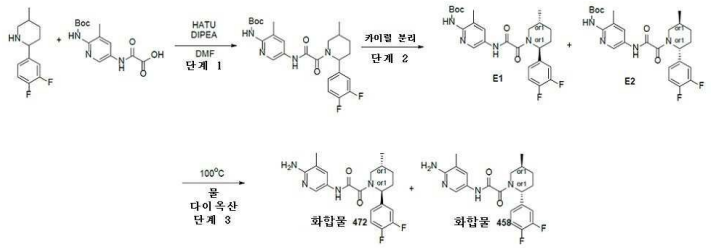
[10044] *단계 4: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 878**)의 합성*

[10045] tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 이성질체 2(0.0479g, 96.46 μmol)를 다이옥산(1 mL)과 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(35-55% MeOH/H_2O+NH_3 2-10분, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH+NH_3)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0248g, 62.55 μmol, 64.85% 수율)를 얻었다.

[10046] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.07 - 1.12 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.82 - 3.19 (m, 1H), 3.42 - 3.97 (m, 1H), 4.94 - 5.51 (m, 1H), 5.56 - 5.65 (m, 2H), 6.37 - 6.46 (m, 2H), 7.23 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 1H), 10.45 (s, 1H).

[10047] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 398.2; Rt = 0.723분.

[10048] **실시예 409. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 472, 화합물 458)의 합성**



[10049]

[10050] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10051] DIPEA(525.22 mg, 4.06 mmol, 707.84 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.4g, 1.35 mmol) 및 (*2S,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(286.16 mg, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(566.56 mg, 1.49 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20, 5 mkl; MeOH+NH_3 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(370 mg, 757.38 μmol, 55.91% 수율)를 제공하였다.

[10052] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[10053] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 4.078분.

[10054] *단계 2: 카이럴 분리*

[10055] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(370 mg, 757.38 μmol)를 Chiralpak IC 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30; 유량 50 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용해서 분리시켜; E1 - *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(142.29 mg, 291.26 μmol, 38.46% 수율)(RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분) = 5.93분)를 베이지색 고체로서 그리고 E2 - *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(111.93 mg, 229.12 μmol, 30.25% 수율)(RT (IC, CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분) = 4.83분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[10056] **E1: 체류 시간: 5.93분**

[10057] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[10058] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 5.938분.

[10059] **E2: 체류 시간: 4.83분**

[10060] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[10061] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 5.939분.

[10062] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 472** 및 화합물 **458**)의 합성*

[10063] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2(111.93 mg, 229.12 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1(142.29 mg, 291.26 μmol)을 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20, 5 mkl; MeCN+NH_3 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 458**(67.1 mg, 172.76 μmol, 75.40% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 472**(87.2 mg, 224.51 μmol, 77.08% 수율)를 제공하였다.

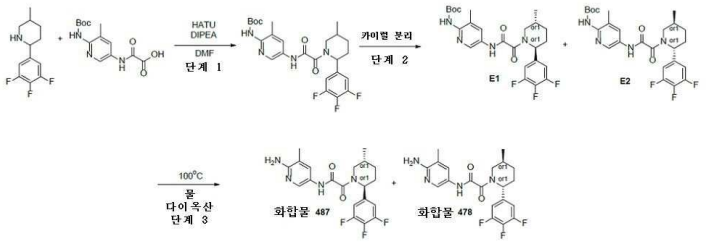
[10064] **화합물 472:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 4H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.67 - 3.23 (m, 1H), 3.38 - 4.05 (m, 1H), 5.07 - 5.54 (m, 1H), 5.56 - 5.65 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.45 - 10.64 (m, 1H).

[10065] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.875분.

[10066] **화합물 458:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.00 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 4H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 2.68 - 3.22 (m, 1H), 3.41 - 4.03 (m, 1H), 5.08 - 5.52 (m, 1H), 5.58 - 5.63 (m, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 10.47 - 10.53 (m, 1H).

[10067] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.882분.

[10068] **실시예 410. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 478, 화합물 487)의 합성**

[10069] 

[10070] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10071] DIPEA(459.56 mg, 3.56 mmol, 619.36 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol) 및 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘(232.90 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(424.92 mg, 1.12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20, 5 mkl; MeOH+NH_3 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 tert-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(0.21g, 414.60 μmol, 40.81% 수율)를 제공하였다.

[10072] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 4.196분.

[10073] *단계 2: 카이럴 분리*

[10074] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(57 mg, 149.04 μmol)를 Chiralpak AD 250*30, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40; 유량 30 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용해서 분리시켜; E1 - *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(66.11 mg, 130.52 μmol, 31.48% 수율)(RT (AD-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분) = 9.02분)를 황색 고체로서 그리고 E2 - *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(70.13 mg, 138.46 μmol, 33.40% 수율)(RT (AD-H, CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분) = 5.75분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10075] **E1: 체류 시간: 9.02분**

[10076] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 6.118분.

[10077] **E2: 체류 시간: 5.75분**

[10078] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 6.118분.

[10079] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 487** 및 화합물 **478**)의 합성*

[10080] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트 E1(66.11 mg, 130.52 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 E2(70.13 mg, 138.46 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20, 5 mkl; MeOH+NH_3 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 487** (34.9 mg, 85.88 μmol, 65.80% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 478**(44.3 mg, 109.01 μmol, 78.73% 수율)을 제공하였다.

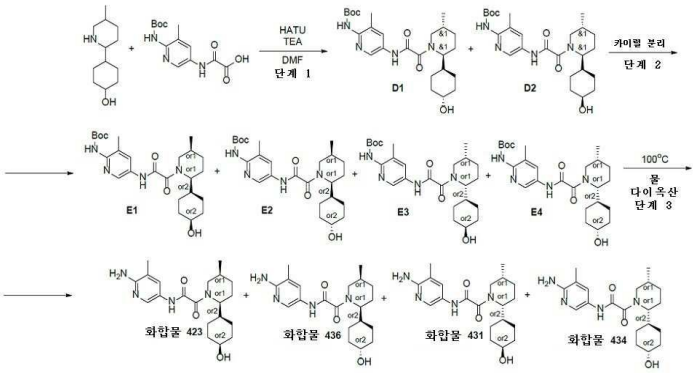
[10081] **화합물 487:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.24 - 1.36 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 4H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 2.70 - 3.25 (m, 1H), 3.39 - 4.03 (m, 1H), 5.05 - 5.50 (m, 1H), 5.56 - 5.68 (m, 2H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 1H), 10.40 - 10.67 (m, 1H).

[10082] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.170분.

[10083] **화합물 478:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.23 - 1.36 (m, 1H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 4H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.70 - 3.24 (m, 1H), 3.40 - 4.05 (m, 1H), 5.06 - 5.48 (m, 1H), 5.58 - 5.65 (m, 2H), 7.19 - 7.32 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 1H), 10.45 - 10.64 (m, 1H).

[10084] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.169분.

[10085] **실시예 411. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 423, 화합물 436, 화합물 431 및 화합물 434)의 합성**

[10086] 

[10087] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10088] DMF(20 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올 (500 mg, 2.53 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(748.27 mg, 2.53 mmol) 및 TEA(2.56g, 25.34 mmol, 3.53 mL)의 혼합물을 25℃에서 0.25시간 동안 교반하고, 이어서 HATU(963.50 mg, 2.53 mmol)를 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 5 ml로 진공중 농축시키고, 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um, 이동상 20-65% 0-5분 물-MeOH+FA, 유량: 30ml/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜] 카바메이트(260 mg, 547.84 μmol, 21.62% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(240 mg, 505.70 μmol, 19.96% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였으며, 분취 카이럴 HPLC에 직접 적용하였다.

[10089] **D1:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 2.953분.

[10090] **D2:** CMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 3.100분.

[10091] *단계 2: 카이럴 분리*

[10092] 라세미 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(240 mg, 505.70 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak IC (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30. 유량: 11 mL/분; 칼럼 온도: 21℃; 파장: 205 nm)에 적용하여, 혼적량의 용매를 함유하는 조질물인 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(121 mg, 254.96 μmol, 50.42% 수율) E2(R.T. = 14.766분) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(119 mg, 250.74 μmol, 49.58% 수율) E1(R.T. = 24.933분)을 제공하였

으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[10093] 라세미 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(260 mg, 547.84 μmol)를 분취 카이럴 HPLC(칼럼: IB (250*30, 5mkm), 이동상:헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 유량 12 ml/분)에 적용하여, 미량의 용매를 함유하는 조질물인, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(117 mg, 246.53 μmol, 45.00% 수율) E4(R.T. = 14.531분) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E3 (114 mg, 240.21 μmol, 43.85% 수율)(R.T. = 29.070분)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[10094] **E1: 체류 시간: 24.93분**

[10095] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 474.5; 관측치 475.2; Rt = 4.856분.

[10096] **E2: 체류 시간: 14.76분**

[10097] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 474.5; 관측치 475.2; Rt = 4.854분.

[10098] **E3: 체류 시간: 29.07분**

[10099] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 474.5; 관측치 475.2; Rt = 4.621분.

[10100] **E4: 체류 시간: 14.53분**

[10101] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 474.5; 관측치 475.2; Rt = 4.622분.

[10102] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 423**, **화합물 436** 및 화합물 **431**, **화합물 434**)의 합성*

[10103] 물(2 mL)과 1.4-다이옥산(2 mL)의 혼합물 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2 (121 mg, 254.96 μmol), *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1 (119 mg, 250.74 μmol), *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E4 (117.00 mg, 246.53 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E3 (114 mg, 240.21 μmol)의 용액을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상 40-40-65% 0-1-5분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, **화합물 436** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(48 mg, 128.18 μmol, 50.27% 수율), **화합물 423** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(47.8 mg, 127.65 μmol, 50.91% 수율), **화합물 434** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(57.7 mg, 154.08 μmol, 62.50% 수율) 및 화합물 **431** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(52.5 mg, 140.20 μmol, 58.36% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10104] **화합물 423:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 - 0.98 (m, 3H), 1.11 - 1.32 (m, 4H), 1.33 - 1.51 (m, 4H), 1.59 - 1.65 (m, 3H), 1.81 - 1.95 (m, 3H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.85 - 3.22 (m, 1H), 3.36 - 3.61 (m, 1H), 3.72 - 3.79 (m, 1H), 3.98 - 4.29 (m, 2H), 5.53 - 5.63 (m, 2H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 1H), 10.24 - 10.38 (m, 1H).

[10105] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.4; 관측치 375.2; Rt = 2.217분.

[10106] **화합물 436:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 - 1.01 (m, 3H), 1.13 - 1.33 (m, 4H), 1.33 - 1.51 (m, 4H), 1.58 - 1.66 (m, 3H), 1.80 - 1.96 (m, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 3H), 2.81 - 3.31 (m, 1H), 3.33 - 3.59 (m, 1H), 3.72 - 3.78 (m, 1H), 3.97 - 4.28 (m, 2H), 5.56 - 5.65 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.99

- 8.06 (m, 1H), 10.24 - 10.33 (m, 1H).

[10107] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.4; 관측치 375.2; Rt = 2.125분.

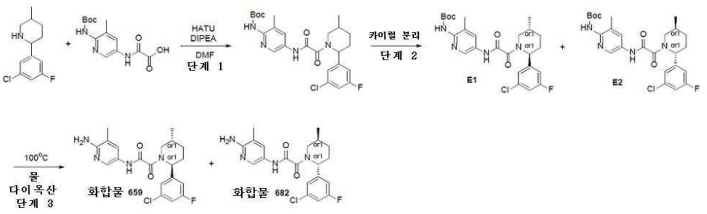
[10108] **화합물 431:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.72 - 0.90 (m, 2H), 0.91 - 1.00 (m, 3H), 1.05 - 1.19 (m, 2H), 1.22 - 1.29 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.63 - 2.01 (m, 7H), 2.01 - 2.14 (m, 3H), 2.82 - 3.27 (m, 1H), 3.42 - 4.02 (m, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 4.46 - 4.51 (m, 1H), 5.52 - 5.67 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 10.25 - 10.33 (m, 1H).

[10109] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.4; 관측치 375.2; Rt = 1.941분.

[10110] **화합물 434:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 0.90 (m, 2H), 0.91 - 1.01 (m, 3H), 1.05 - 1.17 (m, 2H), 1.21 - 1.30 (m, 1H), 1.41 - 1.62 (m, 3H), 1.64 - 2.00 (m, 7H), 2.00 - 2.13 (m, 3H), 2.82 - 3.27 (m, 1H), 3.41 - 4.02 (m, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 4.46 - 4.53 (m, 1H), 5.55 - 5.68 (m, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.98 - 8.06 (m, 1H), 10.23 - 10.31 (m, 1H).

[10111] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.4; 관측치 375.2; Rt = 2.105분.

[10112] **실시예 412. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 682 및 화합물 659)의 합성**

[10113] 

[10114] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10115] DIPEA(393.91 mg, 3.05 mmol, 530.88 μL)를 DMF(15 mL) 중 각각의 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol) 및 2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(231.34 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(424.92 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH)에 적용하여, 순수한 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.32g, 633.69 μmol, 62.37% 수율)를 제공하였다.

[10116] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 505.2; Rt = 3.569분.

[10117] *단계 2: 카이럴 분리*

[10118] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC-II (250*20, 5mkm), 이동상으로서 헥산-MeOH-IPA, 80-15-15, 12ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 E1 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(116.9 mg, 231.49 μmol, 36.53% 수율)및 E2 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(109.4 mg, 216.64 μmol, 34.19% 수율)를 제공하였다.

[10119] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 20.40분 및 E2의 경우 29.38분.

[10120] **E1:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 505.2; Rt = 1.227분.

[10121] **E2:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 505.2; Rt = 1.224분.

[10122] *단계 3: tert-부틸(5-(2-(2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트(**화합물 659** 및 화합물 **682**)의 합성*

[10123] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2(109.4 mg, 216.64 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1(116.9 mg, 231.49 μmol)을 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH(45-60%)+ NH_3)에 적용하여, 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(68.6 mg, 169.44 μmol, 78.21% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(48.8 mg, 120.53 μmol, 52.07% 수율)를 제공하였다.

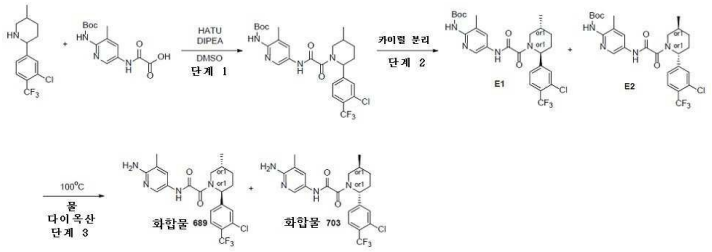
[10124] **화합물 659:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.54 (m, 1H).

[10125] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 404.2; 관측치 405.2; Rt = 2.525분.

[10126] **화합물 682:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.54 (m, 1H).

[10127] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 404.2; 관측치 405.2; Rt = 2.494분.

[10128] **실시예 413. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 689, 화합물 703)의 합성**

[10129] 

[10130] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10131] DMSO(5 mL) 중 (*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(0.9g, 3.24 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(1.15g, 3.89 mmol, HCl) 및 DIPEA(1.05g, 8.10 mmol, 1.41 mL)의 교반된 용액에 HATU(1.48g, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 13시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; MeOH 용리 혼합물로서)에 적용하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.32g, 576.59 μmol, 17.79% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10132] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 554.2; 관측치 555.2; Rt = 1.445분.

[10133] *단계 2: 카이럴 분리*

[10134] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.32g, 576.59 μmol)를 카이럴 분리(IA-I (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-

MeOH, 60-20-20, 12 ml/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.12g, 216.22 μmol, 37.50% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.1g, 180.18 μmol, 31.25% 수율)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 20.78분 및 E2의 경우 15.01분.

[10135] **E1: 체류 시간: 20.78분**

[10136] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 554.2; 관측치 555.2; Rt = 5.656분.

[10137] **E2: 체류 시간: 15.01분**

[10138] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 554.2; 관측치 555.2; Rt = 6.191분.

[10139] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 703** 및 화합물 **689**)의 합성*

[10140] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.11g, 198.20 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.1g, 180.18 μmol)를 물(0.7 mL)과 1,4-다이옥산(2 mL)의 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 용액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; 물-MeOH 용리 혼합물로서)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.037g, 81.34 μmol, 41.04% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.04 g, 87.94 μmol, 48.80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

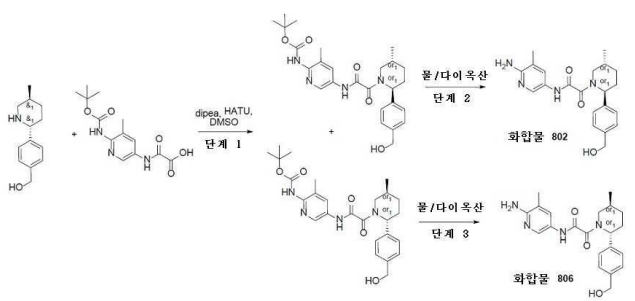
[10141] **화합물 689:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.59 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.53 (m, 1H).

[10142] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 2.501분.

[10143] **화합물 703:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.58 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.53 (m, 1H).

[10144] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 454.2; 관측치 455.2; Rt = 2.481분.

[10145] **실시예 414. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 806) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 802)의 합성**

[10146] 

[10147] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-*

1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성

[10148] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(287.67 mg, 974.21 μmol), [4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메탄올(0.2g, 974.21 μmol) 및 dipea(377.73 mg, 2.92 mmol, 509.07 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(444.51 mg, 1.17 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 제공하였으며, 이것을 카이럴 HPLC에 적용하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(30 mg, 62.17 μmol, 6.38% 수율) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(39 mg, 80.82 μmol, 8.30% 수율)를 제공하였다.

[10149] HPLC 조건: (32-36% 0.9-6분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 482; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))

[10150] 카이럴 분취 HPLC 조건:Phiralcel OJ-H (250*20, 5 mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량: 12 ml/분. 24oC, 파장: 205nm, 215nm 체류 시간 (이성질체 1(SR)) = 19.9 체류 시간 (이성질체 2(RS)) = 33.28

[10151] **P1:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.6; 관측치 483.2; Rt = 5.045분.

[10152] RT (헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 12 ml/분) = 11.3442분.

[10153] **P2:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.6; 관측치 483.2; Rt = 5.043분.

[10154] RT (헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 12 ml/분) = 19.8252분.

[10155] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 806**)의 합성*

[10156] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(30 mg, 62.17 μmol)를 물(1 mL)/다이옥산(1 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(5-50% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 382; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 52.29 μmol, 84.12% 수율)를 생성한다.

[10157] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.4; Rt = 1.541분.

[10158] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 802**)의 합성*

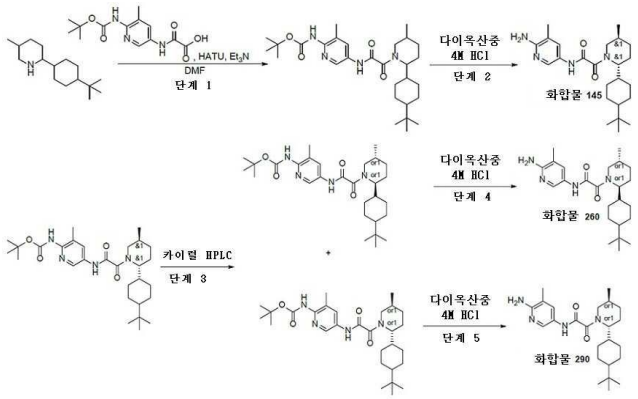
[10159] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(38 mg, 78.74 μmol)를 물(1 mL)/다이옥산(1 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(5-40% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 382; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(하이드록시메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10 mg, 26.15 μmol, 33.20% 수율)를 생성한다.

[10160] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.68 - 3.19 (m, 1H), 3.41 - 4.05 (m, 1H), 4.42 - 4.50 (m, 2H), 5.09 - 5.57 (m, 2H), 5.57 - 5.65 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 3H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.88 - 8.05 (m, 1H), 10.41 - 10.52 (m, 1H).

[10161] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.4; Rt = 1.752분.

[10162] **실시예 415. *rac*-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 145), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 260) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-**

tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 290)의 합성



[10163]

[10164] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10165] DMF(1.5 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(621.87 mg, 2.11 mmol), 2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘(0.5g, 2.11 mmol) 및 HATU(880.82 mg, 2.32 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(852.40 mg, 8.42 mmol, 1.17 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 조질의 생성물을 역상 HPLC (용리액: 70 - 70 - 100%, 0 - 1 - 6분, 물 - 메탄올; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올; 칼럼: SunFireC18 100 x19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.25g, 485.72 μmol, 23.06% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10166] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 514.4; 관측치 515.4; Rt = 4.992분.

[10167] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 145**)의 합성*

[10168] 다이옥산 중 4.0M HCl(70.84 mg, 1.94 mmol, 88.55 μL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.1g, 194.29 μmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 역상 HPLC (용리액: 0 - 5분, 65 - 85%, 물 - 메탄올(0.1% NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올(0.1% NH_3); 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *rac*-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 145**, 42 mg, 101.31 μmol, 52.14% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[10169] ^1H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.82 (m, 11H), 0.94 (m, 6H), 1.28 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.76 (m, 5H), 1.85 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.45 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 10.26 (m, 1H).

[10170] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.4; 관측치 415.4; Rt = 3.779분.

[10171] *단계 3: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[10172] *rac*-*tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(90 mg, 174.86 μmol)를 카이럴 HPLC(용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 칼럼: IC, 250*20 mm, 5 um; 유량: 12 mL/분)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(34 mg, 66.06 μmol, 37.78% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥

실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(26 mg, 50.52 μmol, 28.89% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10173] ***tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 514.4; 관측치 515.4; Rt = 7.292분. 카이럴 HPLC: Rt = 7.76분 (용리액: CO_2 - MeOH, 60-40; 칼럼: IC; 유량: 2 mL/분).

[10174] ***tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 514.4; 관측치 515.2; Rt = 7.368분; 카이럴 HPLC: Rt = 6.39분 (용리액: CO_2 - MeOH, 60-40; 칼럼: IC; 유량: 2 mL/분).

[10175] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 260**)의 합성*

[10176] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(26 mg, 50.52 μmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M HCl(18.42 mg, 505.15 μmol, 23.02 μL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 역상 HPLC(용리액: 0 - 5분, 65 - 100%, 물 - 메탄올(0.1% NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올; 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 260**, 15 mg, 36.18 μmol, 71.62% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[10177] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.65 - 0.78 (m, 2H), 0.78 - 0.82 (m, 9H), 0.82 - 0.91 (m, 3H), 0.91 - 0.95 (m, 3H), 0.95 - 1.04 (m, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.52 - 1.63 (m, 2H), 1.65 - 1.77 (m, 4H), 1.78 - 1.97 (m, 3H), 1.98 - 2.04 (m, 3H), 2.78 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 4.09 (m, 1H), 5.53 - 5.66 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 10.21 - 10.32 (m, 1H).

[10178] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.4; 관측치 415.4; Rt = 3.275분.

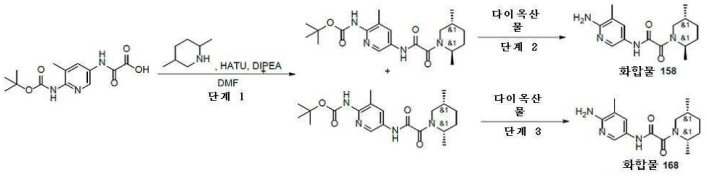
[10179] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-tert-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 290**)의 합성*

[10180] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(34 mg, 66.06 μmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M HCl(24.09 mg, 660.58 μmol, 30.11 μL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 역상 HPLC(용리액: 0 - 5분, 65 - 100%, 물 - 메탄올(0.1% NH_3); 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올; 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-*tert*-부틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 290**, 15 mg, 36.18 μmol, 54.77% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[10181] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.65 - 0.78 (m, 2H), 0.78 - 0.82 (m, 9H), 0.82 - 0.91 (m, 3H), 0.91 - 0.95 (m, 3H), 0.95 - 1.04 (m, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.52 - 1.63 (m, 2H), 1.65 - 1.77 (m, 4H), 1.78 - 1.97 (m, 3H), 1.98 - 2.04 (m, 3H), 2.78 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 4.09 (m, 1H), 5.53 - 5.66 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 10.21 - 10.32 (m, 1H).

[10182] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.4; 관측치 415.4; Rt = 3.926분.

[10183] **실시예 416. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 158) 및 *N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 168)*의 합성**



[10184]

[10185] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10186] DMF(10 mL) 중 2,5-다이메틸피페리딘(0.08g, 706.71 μmol) 및 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(208.69 mg, 706.71 μmol)의 교반된 용액에 DIPEA(228.34 mg, 1.77 mmol, 307.74 μL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DMF(2 mL) 중 HATU(282.15 mg, 742.05 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC 정제(칼럼: Waters SunFire C18 19*100 mm, 5 um; 용리액: 40 - 60% CH_3CN)에 적용하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(53.9 mg, 138.04 μmol, 19.53% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(16.6 mg, 42.51 μmol, 6.02% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10187] ***tert*-부틸-*N*-[5-[[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트:**

LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 390.3; 관측치 391.2; Rt = 3.340분.

[10188] ***tert*-부틸-*N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트:**

LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 390.3; 관측치 391.2; Rt = 3.389분.

[10189] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 158**)의 합성*

[10190] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(53.9 mg, 138.04 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(5 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC 정제에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 158**, 18.5 mg, 63.71 μmol, 46.16% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10191] 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.23 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 4.81 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 9.01 (m, 1H).

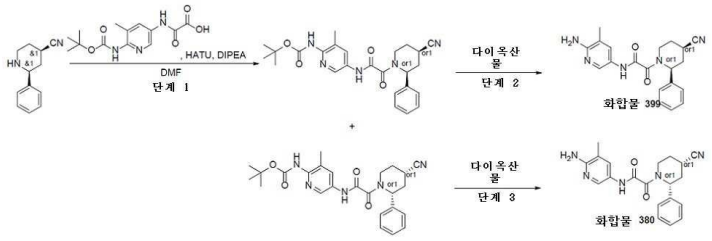
[10192] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 291.4; Rt = 2.008분.

[10193] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 168**)의 합성*

[10194] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(16 mg, 40.98 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC 정제(용리액: 2 - 10분, 50-70% 물 - CH_3CN(첨가제로서의 폼산); 로딩 펌프: 4 mL/분, CH_3CN; 칼럼: Sunfire C18 100 x 20 mm, 5 um)에 적용하고, 냉동 건조시켜 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 168**, 3.5 mg, 12.05 μmol, 29.42% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10195] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 291.2; Rt = 2.240분.

[10196] **실시예 417. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 380) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 399)의 합성**



[10197]

[10198] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,4R)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10199] DMF(10 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol) 및 (2*R*,4*S*)-2-페닐피페리딘-4-카보나이트릴(226.27 mg, 1.02 mmol, HCl 염)의 교반된 용액에 DIPEA(525.22 mg, 4.06 mmol, 707.84 μL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(424.92 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여, *rac* - *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.11g, 237.31 μmol, 23.36% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다. 얻어진 순수한 생성물을 카이럴 HPLC 정제(칼럼: IB (250 x 20, 5 um); 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(36.1 mg) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(36.8 mg)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10200] ***tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트:** LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.4; Rt = 3.389분.

[10201] 카이럴 HPLC: Rt = 36.62분 (칼럼: IB; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[10202] ***tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트:** LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 463.2; 관측치 464.4; Rt = 3.390분.

[10203] 카이럴 HPLC: Rt = 23.36분 (칼럼: IB; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[10204] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 399**)의 합성*

[10205] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(36.8 mg, 79.39 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,4*S*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 399**, 16.9 mg, 46.50 μmol, 58.58% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10206] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.82 - 1.87 (m, 1H), 1.93 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 3H), 2.16 - 2.23 (m, 1H), 2.60 - 3.06 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 1H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 3.79 - 4.50 (m, 1H), 5.29 - 5.53 (m, 1H), 5.54 - 5.69 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.54 (m, 1H), 7.84 - 8.11 (m, 1H), 10.34 - 10.62 (m, 1H).

[10207] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 363.2; 관측치 364.2; Rt = 2.235분.

[10208] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4R)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 380**)의 합성*

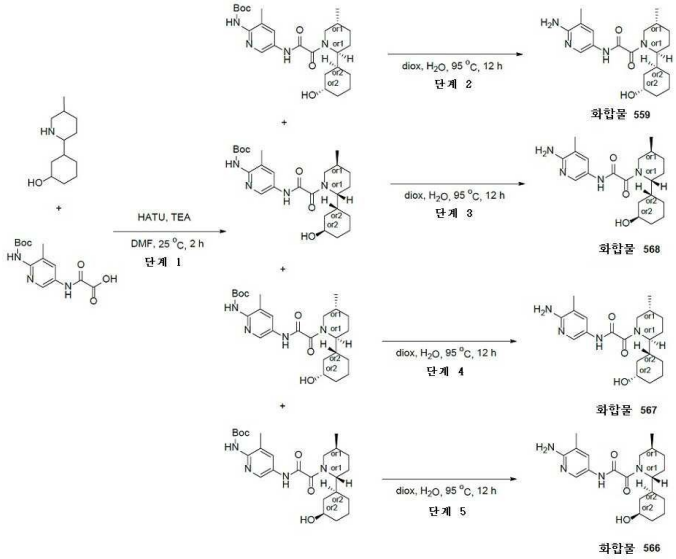
[10209] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(36.1 mg, 77.88 μmol)를 물(5 mL) 및 다이옥산(2 mL)에 용해시켰다. 이어서 이 반응 혼합물을 100℃에서

15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,4*R*)-4-사이아노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 380**, 18.8 mg, 51.73 μmol, 66.42% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10210] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.82 - 1.87 (m, 1H), 1.95 - 2.03 (m, 4H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.64 - 3.05 (m, 1H), 3.18 - 3.24 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.81 - 4.44 (m, 1H), 5.31 - 5.54 (m, 1H), 5.55 - 5.67 (m, 2H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.53 (m, 5H), 7.83 - 8.10 (m, 1H), 10.32 - 10.63 (m, 1H).

[10211] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 363.2; 관측치 364.2; Rt = 2.262분.

[10212] **실시예 418. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 566), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 567), N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 568) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 559)의 합성**



[10213]

[10214] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10215] DMF(20 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로헥산올 (550 mg, 2.79 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(823.09 mg, 2.79 mmol) 및 트라이에틸 아민(2.82g, 27.87 mmol, 3.89 mL)의 혼합물을 25℃에서 0.25시간 동안 교반하고, 이어서 HATU(1.06g, 2.79 mmol)를 0.5시간 기간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 5 ml로 진공중 농축시키고, 역상 HPLC(칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um, 이동상: 50-50-80% 0-1-6분 물-메탄올, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 2개 분획의 생성물: 259 mg(제1 분획) 및 337 mg(제2 분획)을 무색 검으로서 제공하였다. 이어서 HPLC 후의 제1 분획(259 mg)을 분취 카이럴 HPLC(칼럼:IC-II (250*20, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(89 mg, 187.53 μmol, 6.73% 수율)(R.T. = 30.039분) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(70 mg, 147.50 μmol, 5.29% 수율)(R.T. = 34.388분)를 무색 검으로서 제공하였으며, 이것은 미량의 용매를 함유하였다. HPLC 후 제2 분획(337 mg)을 분취 카이럴 HPLC(칼

럼:IC-II (250*20, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(119 mg, 250.74 μmol, 9.00% 수율)(R.T. = 38.496분) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83 mg, 174.89 μmol, 6.27% 수율)(R.T. = 47.540분)를 무색 검으로서 제공하였으며, 이것은 미량의 용매를 함유하였다. 모든 생성물은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[10216] **제1 분획:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 15.559분.

[10217] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 4.558분

[10218] **제2 분획:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 17.928분.

[10219] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 4.558분

[10220] **제3 분획:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 20.008분.

[10221] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 4.896분.

[10222] **제4 분획:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 23.341분.

[10223] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 474.2; 관측치 475.2; Rt = 4.894분.

[10224] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 559**)의 합성*

[10225] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(89 mg, 187.53 μmol)를 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 용액을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상:30-45% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량:30 ml/분)에 적용하여, **화합물 559** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[(1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(51.7 mg, 138.06 μmol, 73.62% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10226] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.57 - 0.67 (m, 1H), 0.73 - 0.89 (m, 1H), 0.91 - 0.95 (m, 3H), 0.95 - 1.05 (m, 1H), 1.11 - 1.19 (m, 1H), 1.21 - 1.30 (m, 1H), 1.42 - 1.51 (m, 1H), 1.52 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 1H), 1.74 - 1.96 (m, 6H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.78 - 3.24 (m, 1H), 3.37 - 3.52 (m, 1H), 3.93 - 4.14 (m, 1H), 4.44 - 4.55 (m, 1H), 5.54 - 5.62 (m, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.94 - 8.03 (m, 1H), 10.23 - 10.32 (m, 1H).

[10227] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.588분.

[10228] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 568**)의 합성*

[10229] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(70 mg, 147.50 μmol)를 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 용액을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상:35-60% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량:30 ml/분)에 적용하여, **화합물 568** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[(1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33 mg, 88.12 μmol, 59.75% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10230] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.54 - 0.78 (m, 2H), 0.89 - 0.94 (m, 3H), 0.95 - 1.04 (m, 1H), 1.11 - 1.20 (m, 1H), 1.21 - 1.30 (m, 1H), 1.39 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.99 (m, 6H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.78 - 3.25 (m, 1H), 3.37 - 3.51 (m, 1H), 3.94 - 4.14 (m, 1H), 4.45

- 4.56 (m, 1H), 5.55 - 5.61 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 10.17 - 10.35 (m, 1H).

[10231] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.717분.

[10232] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 567**)의 합성*

[10233] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(119 mg, 250.74 μmol)를 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 용액을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상: 40-60% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량:30 ml/분)에 적용하여, **화합물 567** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[(1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(59 mg, 157.55 μmol, 62.83% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10234] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.54 - 0.78 (m, 2H), 0.87 - 1.04 (m, 4H), 1.15 - 1.29 (m, 2H), 1.54 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 3H), 1.84 - 1.98 (m, 2H), 1.99 - 2.04 (m, 3H), 2.79 - 3.28 (m, 1H), 3.36 - 3.57 (m, 1H), 3.92 - 4.16 (m, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 5.55 - 5.63 (m, 2H), 7.38 - 7.51 (m, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 10.20 - 10.38 (m, 1H).

[10235] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.929분.

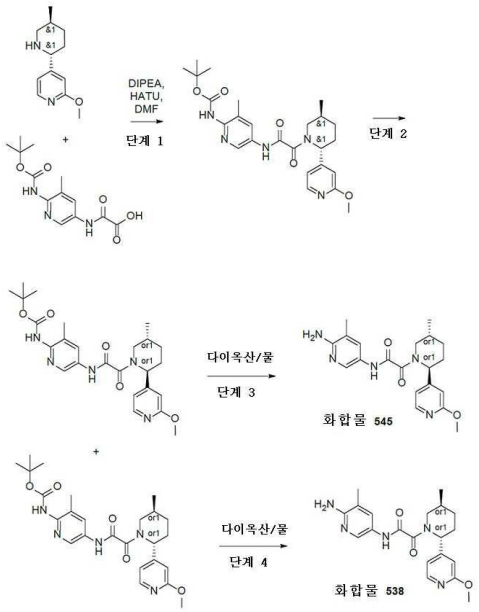
[10236] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 566**)의 합성*

[10237] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83 mg, 174.89 μmol)를 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(2.5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 용액을 95℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 역상 HPLC(칼럼: 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um, 이동상:40-60% 1-6분 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량:30ml/분)에 적용하여, **화합물 566** N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[(1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(52 mg, 138.86 μmol, 79.40% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10238] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.52 - 0.79 (m, 2H), 0.90 - 0.95 (m, 3H), 0.95 - 1.03 (m, 1H), 1.14 - 1.29 (m, 2H), 1.54 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 3H), 1.83 - 1.98 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 3H), 2.79 - 3.27 (m, 1H), 3.36 - 3.57 (m, 1H), 3.94 - 4.14 (m, 1H), 4.39 - 4.49 (m, 1H), 5.54 - 5.62 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.96 - 8.02 (m, 1H), 10.16 - 10.36 (m, 1H).

[10239] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.940분.

[10240] **실시예 419. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 545) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 538)의 합성**



[10241]

[10242] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10243] DIPEA(525.22 mg, 4.06 mmol, 707.84 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.4g, 1.35 mmol) 및 2-메톡시-4-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(279.43 mg, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(566.56 mg, 1.49 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 d tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.34g, 703.12 μmol, 51.91% 수율)를 제공하였다.

[10244] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 483.3; 관측치 484.4; Rt = 3.696분.

[10245] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성*

[10246] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(330.0 mg, 682.44 μmol)를 IC(100*20, 5mkm) Chiralpak 칼럼, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 유량 10 mL/분)를 사용하여 카이럴 분리시켜, **P1** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(79.26 mg, 24.02% 수율) 및 **P2** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(119.89 mg, 36.33% 수율)를 제공하였다.

[10247] **P1:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 483.6; 관측치 484.6; Rt = 5.139분.

[10248] RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 56.1162분.

[10249] **P2:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 483.6; 관측치 484.6; Rt = 5.140분.

[10250] RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 14.6942분.

[10251] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 545**)의 합성*

[10252] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(119.89 mg, 247.93 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에

농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(67.7 mg, 176.56 μmol, 71.21% 수율)를 제공하였다.

[10253] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.05 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.44 - 1.65 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 2.02 (m, 3H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.49 - 2.49 (m, 1H), 2.68 - 3.23 (m, 1H), 3.40 - 4.06 (m, 4H), 5.06 - 5.51 (m, 1H), 5.54 - 5.70 (m, 2H), 6.63 - 6.76 (m, 1H), 6.88 - 6.99 (m, 1H), 7.39 - 7.53 (m, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 10.44 - 10.61 (m, 1H).

[10254] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 1.929분.

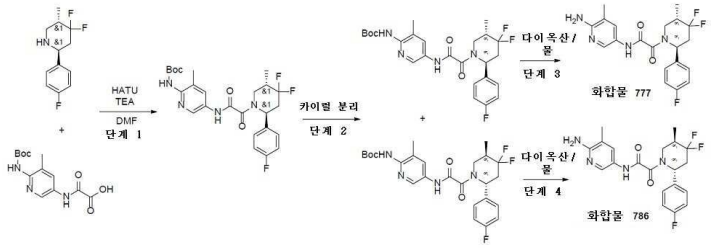
[10255] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 538**)의 합성*

[10256] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(79.26 mg, 163.91 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시-4-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(43.7 mg, 113.97 μmol, 69.53% 수율)를 제공하였다.

[10257] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 - 1.03 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.49 - 1.62 (m, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.67 - 3.23 (m, 1H), 3.40 - 4.10 (m, 4H), 5.02 - 5.52 (m, 1H), 5.54 - 5.73 (m, 2H), 6.63 - 6.74 (m, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 10.46 - 10.57 (m, 1H).

[10258] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 1.933 m

[10259] **실시예 420. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 777) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 786)의 합성**



[10260]

[10261] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5R)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10262] (2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.6g, 2.62 mmol), TEA(2.65g, 26.17 mmol, 3.65 mL) 및 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(772.88 mg, 2.62 mmol)을 DMF(26 mL)에 용해시키고, HATU(1.49g, 3.93 mmol)를 한번에 첨가하였다, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EA(3회)로 추출하고, 이어서 합한 유기상을 염수(3회)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(45-60% 2-10분; 물-아세토나이트릴; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴, 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하였다. 반응은 성공적이었다. 목적하는 생성물인 (tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.23g, 454.08 μmol, 17.35% 수율))를 갈색 고체로서 단리시켰다.

[10263] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.471분.

[10264] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸*

N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트에 대한 카이럴 분할

[10265] 카이럴 분리는 (칼럼: Chiralpak IC-II (250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 258 nm, 290nm)을 사용해서 수행하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.097g, 191.50 μmol, 42.17% 수율)(체류 시간은 11.162분임) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.089g, 175.71 μmol, 38.70% 수율)(체류 시간은 15.271임)분를 제공하였다.

[10266] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 777**)의 합성*

[10267] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.089g, 175.71 μmol)를 다이옥산(3 mL)과 물(3 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켰다.

[10268] 조질의 생성물을 HPLC(10-65% 2-10분; 물/MeCN+TFA; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 MeCN; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 (N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.04g, 98.42 μmol, 56.02% 수율))를 연황색 고체로서 얻었다.

[10269] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (d, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 3H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.95 - 3.01 (m, 0H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.73 - 4.36 (m, 1H), 5.49 - 5.63 (m, 1H), 5.63 - 5.86 (m, 2H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.55 (m, 1H), 7.91 - 8.11 (m, 1H), 10.46 - 10.68 (m, 1H).

[10270] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.740분.

[10271] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 786**)의 합성*

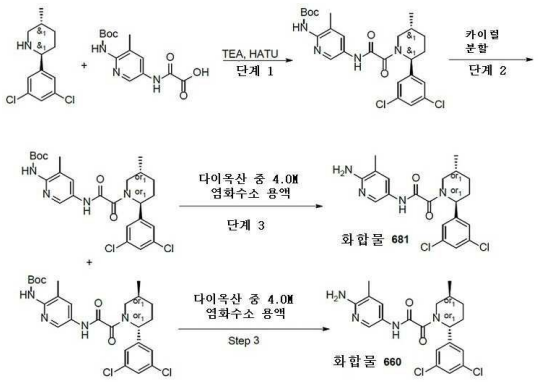
[10272] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.097g, 191.50 μmol)를 다이옥산(3 mL)과 물(3 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켰다.

[10273] 조질의 생성물을 HPLC(10-65% 2-10분; 물/MeCN+TFA; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 MeCN; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 (N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.046g, 113.19 μmol, 59.11% 수율))를 연황색 고체로서 얻었다.

[10274] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (d, 3H), 1.96 - 2.05 (m, 3H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.95 - 3.01 (m, 0H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.73 - 4.36 (m, 1H), 5.49 - 5.63 (m, 1H), 5.63 - 5.86 (m, 2H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.55 (m, 1H), 7.91 - 8.11 (m, 1H), 10.46 - 10.68 (m, 1H).

[10275] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.740분.

[10276] **실시예 421. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 681) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 660)의 합성**



[10277]

[10278] *단계 1. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10279] MeOH(10 mL) 중 메틸 2-[2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.88g, 2.67 mmol)의 용액에 하이드록시나트륨(106.59 mg, 2.67 mmol, 50.04 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOH로 재증발시켰다. 그 후, 고형물을 DMF에 용해시키고, HATU(1.01g, 2.67 mmol)를 첨가하고 나서, tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(595.02 mg, 2.67 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(60-85%2-7분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(920 mg, 1.76 mmol, 66.20% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다.

[10280] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.91 - 2.18 (m, 4H), 2.34 (m, 3H), 2.97 - 3.38 (m, 1H), 4.26 - 4.86 (m, 1H), 5.59 - 6.42 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.47 (m, 1H).

[10281] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.2; 관측치 522.2; Rt = 4.140분.

[10282] *단계 2. tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트에 대한 분리*

[10283] 카이럴 분할 1차: 시스1 불순물 및 P2(시스2 불순물로부터 분리되지 않았음)로부터의 P1의 분리 IC-II (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 12ml/분 2차: 시스2 불순물로부터의 P2의 분리 AD-H (250*20, 5 mkm), 헥산-EtOH, 80-20, 12ml/분 P1의 RT = 31.454분 (IC, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6ml/분) P2의 RT = 44.868분 (IC, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6ml/분).

[10284] *단계 3. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 681**)의 합성*

[10285] 다이옥산(3 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(271.36 mg, 520.41 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(94.87 mg, 2.60 mmol, 118.59 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 8시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(50% 0.5-6분 물-아세토나이트릴+NH_3; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼 Tiart 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(152.5 mg, 361.96 μmol, 69.55% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다. Optic rotatory power: +136.15° (C = 0.2g/100mL; 21℃). RT = 36.109분 (IC, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6ml/분).

[10286] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (m, 2H),

7.97 (m, 1H), 10.55 (m, 1H)

[10287] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.679분.

[10288] *단계 4. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 660**)의 합성*

[10289] 다이옥산(3 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(297.59 mg, 570.71 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(104.04 mg, 2.85 mmol, 130.05 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 8시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(50% 0.5-6분 물-아세토나이트릴+NH_3; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼 Tiart 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(176.9 mg, 419.87 μmol, 73.57% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다.

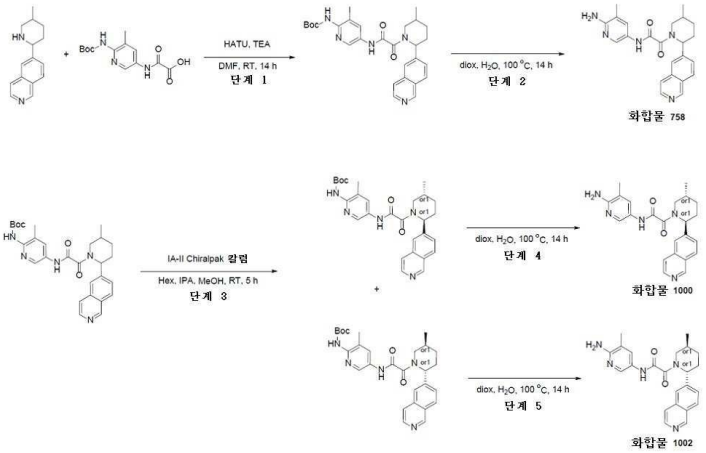
[10290] 광학 회전력: -139.95 ° (C = 0.2g/100mL; 21℃)

[10291] RT = 30.522분(IC, 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6ml/분)

[10292] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 10.55 (m, 1H)

[10293] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.679분.

[10294] **실시예 422. rac N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 758), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1002) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1000)의 합성**



[10295]

[10296] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(아이소퀴놀린-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10297] 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린(0.32g, 1.41 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(1.43g, 14.14 mmol, 1.97 mL)을 첨가하고 나서 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(417.53 mg, 1.41 mmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(806.44 mg, 2.12 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하였다.

[10298] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 504.4; Rt = 1.137분.

[10299] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 758**)의 합성*

[10300] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.142g, 281.97 μmol)를 다이옥산(1.5 mL) 및 물(1.5 mL)에 용해시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0264g, 65.43 μmol, 23.20% 수율)를 얻었다.

[10301] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.31 - 1.47 (m, 1H), 1.66 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.34 (m, 1H), 2.77 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.09 (m, 2H), 5.31 - 5.75 (m, 1H), 5.84 - 6.16 (m, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 7.87 - 8.04 (m, 1H), 8.10 - 8.15 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 9.24 - 9.31 (m, 1H), 10.56 - 10.67 (m, 1H).

[10302] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 403.2; 관측치 405.2; Rt = 0.834분.

[10303] *단계 3: rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 rel-tert-부틸 N-(5-{2-[(2R,5S)-2-(아이소퀴놀린-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10304] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.14g, 278.00 μmol)를 (칼럼: Chiralpak IA-II (250*20 mm, 5 mkm) 칼럼 및 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 220 nm, 258nm) 카이럴 분리시켜, 이성질체 B tert-부틸
N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(55.74 mg, 110.69 μmol, 39.81% 수율; 체류시간 = 38.79분) 및 이성질체 A rel-tert-부틸 N-(5-{2-[(2R,5S)-2-(아이소퀴놀린-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트(0.06222g, 123.55 μmol, 44.44% 수율; 체류시간 = 28.38분)를 제공하였다.

[10305] **이성질체 B:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 34.111분.

[10306] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 505.2; Rt = 2.360분.

[10307] **이성질체 A:** RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 26.066분.

[10308] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 504.2; Rt = 2.358분.

[10309] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1000**)의 합성*

[10310] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.06222g, 123.55 μmol)를 다이옥산(1 mL) 및 H_2O (1 mL)에 용해시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0108g, 26.77 μmol, 21.66% 수율)를 얻었다.

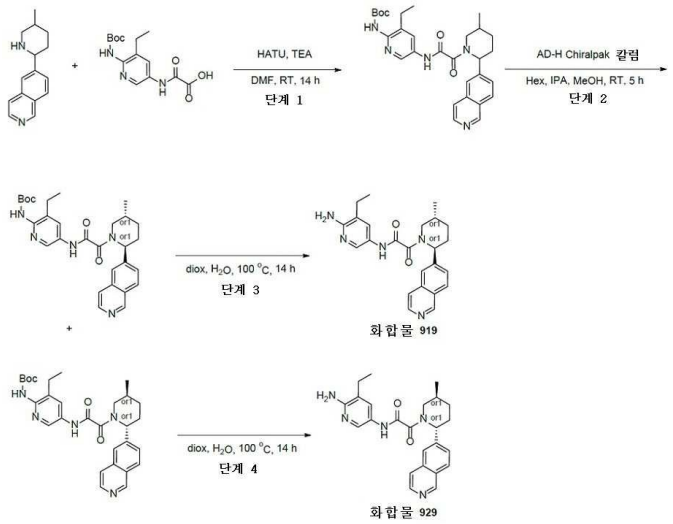
[10311] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 403.2; 관측치 405.2; Rt = 0.774분.

[10312] *단계 5: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1002**)의 합성*

[10313] tert-부틸
N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(55.74 mg, 110.68 μmol)를 다이옥산(1 mL) 및 H_2O (1 mL)에 용해시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0115g, 28.50 μmol, 25.75% 수율)를 얻었다.

[10314] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 403.2; 관측치 405.2; Rt = 0.775분.

[10315] **실시예 423. rel-N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(화합물 919) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 929)의 합성**



[10316]

[10317] *단계 1: tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10318] 6-(5-메틸-2-피페리딜)아이소퀴놀린(0.5g, 2.21 mmol)을 DMF(10 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민(2.24g, 22.09 mmol, 3.08 mL)을 첨가하고 나서 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(683.37 mg, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 이어서, HATU(1.26g, 3.31 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여, tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.13g, 251.15 μmol, 11.37% 수율)를 얻었다.

[10319] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 517.2; 관측치 518.2; Rt = 0.971분.

[10320] *단계 2: rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10321] tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.13g, 251.15 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H (250*20 mm, 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 210 nm, 225 nm, 254 nm, tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.04g, 77.28 μmol, 30.77% 수율; 체류 시간 =22.46분; 이성질체 A) 및 tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.0497g, 96.02 μmol, 38.23% 수율; 체류 시간 =26.31분 이성질체 B)를 제공하였다.

[10322] 이성질체 A: RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 19.622분.

[10323] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 517.2; 관측치 519.2; Rt = 1.167분.

[10324] **이성질체 B:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 27.358분.

[10325] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 517.2; 관측치 519.2; Rt = 1.166분.

[10326] *단계 3: rel-N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(**화합물 919**)의 합성*

[10327] tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트

(0.04g, 77.28 μmol)를 H_2O(1 mL) 및 다이옥산(1 mL)에 용해시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여 rel-N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.0214g, 51.26 μmol, 66.33% 수율)를 얻었다.

[10328] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 3.03 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 5.67 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.48 (m, 1H), 9.27 (m, 1H), 10.55 (m, 1H).

[10329] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 1.528분.

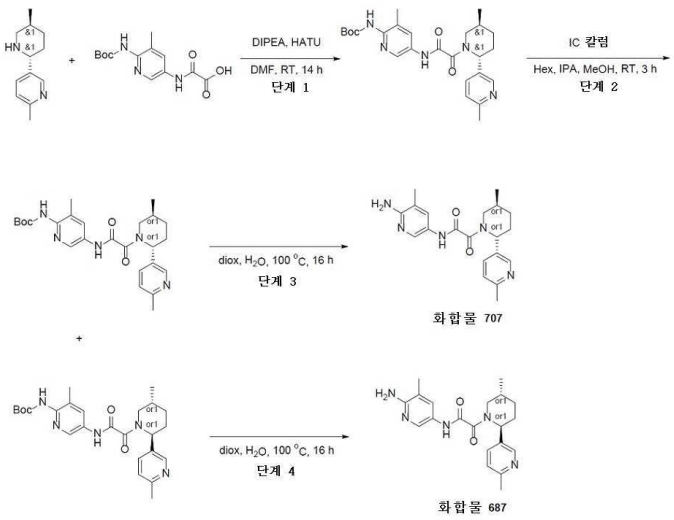
[10330] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 929**)의 합성*

[10331] tert-부틸
N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.0497g, 96.02 μmol)를 H_2O(1 mL) 및 다이옥산(1 mL)에 용해시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 다음날 이것을 진공중 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여, rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-아이소퀴놀릴)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0249g, 59.64 μmol, 62.11% 수율)를 얻었다.

[10332] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 5.65 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 9.27 (m, 1H), 10.54 (m, 1H).

[10333] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.2; Rt = 1.502분.

[10334] **실시예 424. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 707) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 687)의 합성**



[10335]

[10336] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10337] DIPEA(547.10 mg, 4.23 mmol, 737.33 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.5g, 1.69 mmol) 및 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(322.20 mg, 1.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(708.20 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH 용)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(329.8

mg, 705.37 μmol, 41.66% 수율)를 제공하였다.

[10338] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 469.2; Rt = 2.087분.

[10339] *단계 2: rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성*

[10340] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(329.8 mg, 705.37 μmol)를g Chiralpak IC-II (250*30 mm, 5 mkm) 칼럼 및 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량 12 mL/분을 사용하여 카이럴 분리시켜, rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(119.4 mg, 36.20% 수율; P1)를 베이지색 고체로서 그리고 rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(110.77 mg, 33.59% 수율; P2)를 또한 베이지색 고체로서 제공하였다.

[10341] **P1:** RT(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 60.357분.

[10342] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 2.151분.

[10343] **P2:** RT(Chiralpak IC (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 48.066분.

[10344] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 2.168분.

[10345] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 707**)의 합성*

[10346] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]-아미노]-2-피리딜]카바메이트(119.14 mg, 254.81 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 다음에 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN+NH_3)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(74.4 mg, 202.48 μmol, 79.46% 수율)를 제공하였다.

[10347] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 5.59 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.39 (m, 1H).

[10348] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 369.2; Rt = 1.071분.

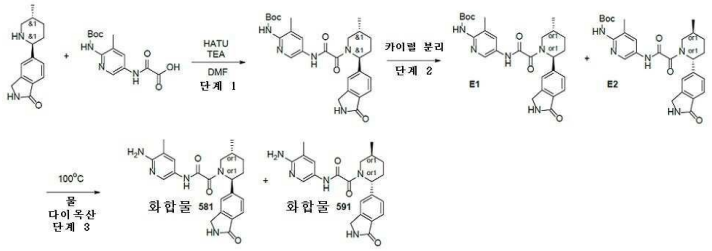
[10349] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 687**)의 합성*

[10350] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]-아미노]-2-피리딜]카바메이트(110.77 mg, 236.91 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN+NH_3)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(58.1 mg, 158.12 μmol, 66.74% 수율)를 제공하였다.

[10351] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 5.59 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 10.49 (m, 1H).

[10352] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 369.4; Rt = 1.073분.

[10353] **실시예 425. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 591 및 화합물 581)의 합성**

[10354] 

[10355] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10356] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-(옥사모일아미노)-2-피리딜]카바메이트(511.16 mg, 1.74 mmol) 및 TEA(1.76g, 17.37 mmol, 2.42 mL)를 DMF(12 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(990.59 mg, 2.61 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(0.4g, 1.74 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 45℃에서 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(90% 물-MeOH, 2-10분, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 칼럼: TSunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.28g, 551.64 μmol, 31.76% 수율)를 제공하였다.

[10357] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 1.254분.

[10358] *단계 2: 카이럴 분리*

[10359] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak IC-I(250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: IPA-MeOH 50-50 유량: 10 mL/분을 사용해서 수행하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.068g, 133.97 μmol, 24.29% 수율) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.089 g, 175.34 μmol, 31.79% 수율)를 제공하였다.

[10360] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 46.83분 및 E2의 경우 22.80분.

[10361] **E1: 체류 시간: 46.83분**

[10362] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 2.851분.

[10363] **E2: 체류 시간: 22.80분**

[10364] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 2.856분.

[10365] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 581** 및 화합물 **591**)의 합성*

[10366] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.068g, 133.97 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.089g, 175.34 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(0-60% MeCN-물, 2-10분, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN), 칼럼: SUNFIRE 100*19mm)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.03g, 73.63 μmol, 54.96% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(1-옥소아이소인돌린-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.034g, 83.44 μmol, 47.59% 수율)를 제공하였다.

[10367] **화합물 581:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.61 - 1.69

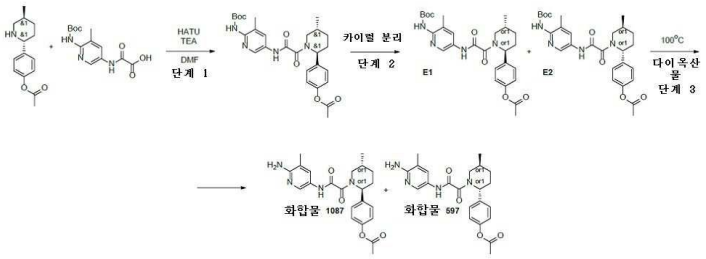
(m, 1H), 1.82 - 1.90 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.05 - 2.15 (m, 1H), 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.76 - 3.24 (m, 1H), 3.33 - 4.06 (m, 1H), 4.32 - 4.39 (m, 2H), 5.18 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.65 (m, 2H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 7.61 - 7.70 (m, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.41 - 10.54 (m, 1H).

[10368] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.669분.

[10369] **화합물 591:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 2.14 (m, 4H), 2.14 - 2.31 (m, 1H), 2.74 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 4.04 (m, 1H), 4.32 - 4.38 (m, 2H), 5.19 - 5.59 (m, 1H), 5.60 - 5.67 (m, 2H), 7.34 - 7.54 (m, 3H), 7.61 - 7.71 (m, 1H), 7.87 - 8.09 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 10.40 - 10.53 (m, 1H).

[10370] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 0.921분.

[10371] **실시예 426. 4-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트(화합물 1087 및 화합물 597)의 합성**



[10372]

[10373] *단계 1: rac-4-((2R,5S)-1-(2-((6-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트의 합성*

[10374] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-(옥사모일아미노)-2-피리딜]카바메이트(446.56 mg, 1.52 mmol) 및 TEA(1.54g, 15.17 mmol, 2.11 mL)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(865.40 mg, 2.28 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. [4-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.354g, 1.52 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 EtOAc를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 45℃에서 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(55-80% 물/MeOH, 2-10분, (로딩 펌프 4ml MeOH), 칼럼: TRIART 100*20)에 의해 정제하여 [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.177g, 346.66 μmol, 22.85% 수율)를 제공하였다.

[10375] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.2; Rt = 1.238분.

[10376] *단계 2:* 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak OJ-H-I(250*20, 5mkm); 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20 유량: 12 mL/분을 사용해서 수행하여, [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.048g, 94.01 μmol, 27.12% 수율) 및 [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.047g, 92.05 μmol, 26.55% 수율)를 제공하였다.

[10377] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 14.46분 및 E2의 경우 32.46분.

[10378] **E1: 체류 시간: 14.46분**

[10379] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.2; Rt = 3.486분.

[10380] **E2: 체류 시간: 32.46분**

[10381] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.2; Rt = 3.488분.

[10382] *단계 3: 4-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)페닐 아세테이트 (**화합물 1087** 및 화합물 **597**)의 합성*

[10383] [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.048g, 94.01 μmol) 및 [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.047g, 92.05 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공 중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC: 50-60% MeCN-물, 2-10분, 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN), 칼럼: SUNFIRE 100*19mm)에 의해 정제하여, 조질의 생성물: [4-[(*2S,5R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.009g, 조질물) 및 [4-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]페닐] 아세테이트(0.014g, 34.11 μmol, 37.05% 수율)를 제공하였다.

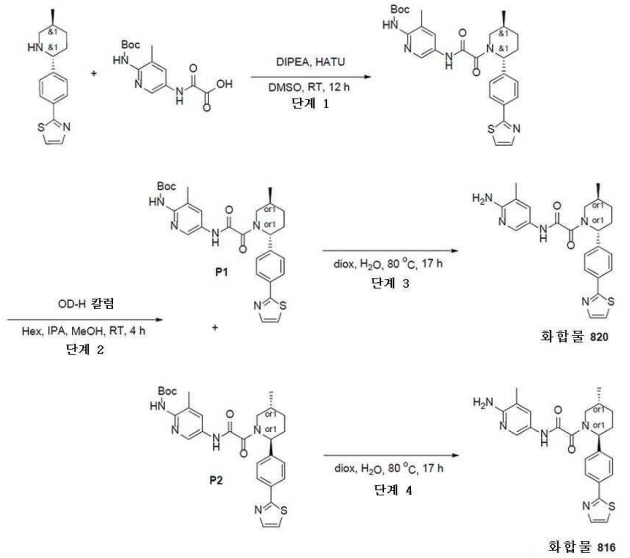
[10384] **화합물 1087:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 4H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.23 - 2.26 (m, 3H), 2.67 - 3.22 (m, 1H), 3.42 - 4.04 (m, 1H), 5.11 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 7.10 - 7.14 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 1H), 10.42 - 10.55 (m, 1H).

[10385] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 1.104분.

[10386] **화합물 597:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 4H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.23 - 2.26 (m, 3H), 2.67 - 3.22 (m, 1H), 3.42 - 4.04 (m, 1H), 5.11 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 7.10 - 7.14 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 1H), 10.42 - 10.55 (m, 1H).

[10387] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 2.323분.

[10388] **실시예 427. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 816) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 820)의 합성**

[10389] 

[10390] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10391] DMSO(7 mL) 중 2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸(0.3g, 1.16 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(342.85 mg, 1.16 mmol) 및 DIPEA(300.12 mg, 2.32 mmol, 404.48 μL)의 교반된 용액에 HATU(529.77 mg, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시

간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC에 적용하여 rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 373.37 μmol, 32.16% 수율)를 제공하였다.

[10392] HPLC 데이터: 2-10분 60-90% MeCN/H_2O; 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: HILIC, 5 마이크로

[10393] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.2; 관측치 536.2; Rt = 1.415분.

[10394] *단계 2: rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성*

[10395] rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 373.37 μmol)를 카이럴 분리에 적용하여, **P1** - rel-tert-부틸N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.085g, 158.68 μmol, 42.50% 수율) 및 **P2** - rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.072g, 134.41 μmol, 36.00% 수율)를 제공하였다.

[10396] 분리 데이터: 칼럼: Phiralcel OD-H(250*30, 5 mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량: 28 ml/분. 24℃, 파장: 205nm, 215nm 체류 시간 P1 = 13.24; 체류 시간 P2 = 17.67

[10397] **P1:** RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 12.231분.

[10398] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.2; 관측치 536.2; Rt = 5.623분.

[10399] **P2:** RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 9.621분.

[10400] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.2; 관측치 536.2; Rt = 5.621분.

[10401] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 820**)의 합성:*

[10402] rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 P1(0.085g, 158.68 μmol)을 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC에 적용하여 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.033g, 75.77 μmol, 47.75% 수율)를 제공하였다.

[10403] HPLC 데이터:50-75% MeOH -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH, 칼럼 Sun Fire 100 x 19 mm, 5 mkm

[10404] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.61 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 2.76 - 3.24 (m, 1H), 3.44 - 4.06 (m, 1H), 5.17 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.66 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 10.45 - 10.55 (m, 1H).

[10405] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 1.052분.

[10406] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 816**)의 합성*

[10407] rel-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 P2(0.072g, 134.41 μmol)를 1,4-다이옥산과 물의 혼합물에 용해시키고, 이 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC에 적용하여 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.031g, 71.18 μmol, 52.95% 수율)를 제공하였다.

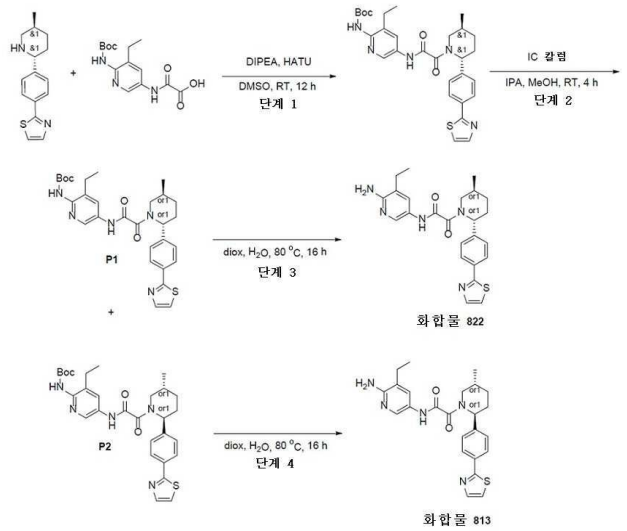
[10408] HPLC 데이터: 50-75% MeOH -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH, 칼럼 Sun Fire 100 x 19 mm, 5

mkm

[10409] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 3H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.77 - 3.27 (m, 1H), 3.45 - 4.06 (m, 1H), 5.18 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.68 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 8.04 (m, 1H), 10.40 - 10.64 (m, 1H).

[10410] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 1.052분.

[10411] **실시예 428. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 822) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 813)의 합성**



[10412]

[10413] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10414] rac-2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]티아졸(0.25g, 967.56 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(299.28 mg, 967.56 μmol), HATU(441.48 mg, 1.16 mmol) 및 DIPEA(250.10 mg, 1.94 mmol, 337.06 μL)를 DMSO(7 mL)에 혼합하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC에 적용하여 rac-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 363.85 μmol, 37.60% 수율)를 제공하였다.

[10415] HPLC 데이터; 60-95% (MeCN) -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeCN, 칼럼 Sun Fire 100 x 19 mm, 5 mkm

[10416] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 550.2; Rt = 1.502분.

[10417] *단계 2: rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성*

[10418] rac-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2g, 363.85 μmol)를 카이럴 분리에 적용하여, rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 P1(0.067g, 121.89 μmol, 33.50% 수율) 및 rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 P2(0.077g, 140.08 μmol, 38.50% 수율)를 제공하였다.

[10419] 분취 분리: 샘플 정보: IC (250*20, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-25-25, 10 mL/분

[10420] **P1:** RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 34.861분. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 549.2; 관측치 550.4; Rt = 1.403분.

[10421] **P2:** RT (IC, IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분) = 16.318분. LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 549.2; 관측치 550.4; Rt = 1.405분.

[10422] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 822**)의 합성*

[10423] rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 P1(0.067g, 121.89 μmol)을 1,4-다이옥산(2 mL)과 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC에 적용하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0335g, 74.52 μmol, 61.13% 수율)를 제공하였다.

[10424] HPLC 데이터:50-75% MeOH -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH, 칼럼 Sun Fire 100 x 19 mm, 5 mkm

[10425] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 - 1.04 (m, 3H), 1.04 - 1.13 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 2.01 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.73 - 3.24 (m, 1H), 3.39 - 4.09 (m, 1H), 5.17 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.67 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 10.45 - 10.59 (m, 1H).

[10426] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.4; Rt = 2.493분.

[10427] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 813**)의 합성*

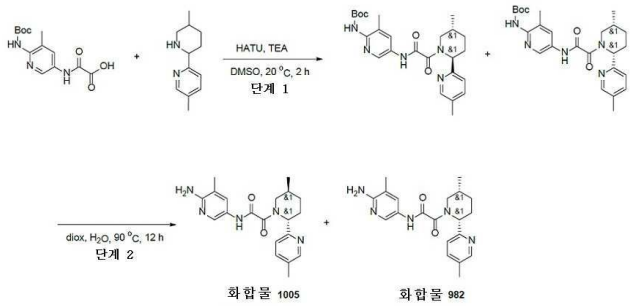
[10428] rel-tert-부틸 N-[3-에틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 P2(0.077g, 140.08 μmol)를 1,4-다이옥산(2 mL) 물(1 mL) 80℃ 및 물(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC에 적용하여 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(4-티아졸-2-일페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0364g, 80.97 μmol, 57.80% 수율)를 제공하였다.

[10429] HPLC 데이터: 50-75% MeOH -2-10분 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH, 칼럼 Sun Fire 100 x 19 mm, 5 mkm

[10430] ^{1}H NMR (dmso, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.04 - 1.15 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.16 (m, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 1H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.46 - 4.08 (m, 1H), 5.18 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.68 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

[10431] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 449.2; 관측치 450.4; Rt =분.

[10432] **실시예 429. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1005) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 982)의 합성**



[10433]

[10434] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10435] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(625.09 mg, 1.58 mmol, N(C2H5)3), 5-메틸-2-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(300 mg, 1.58 mmol), HATU(659.41 mg, 1.73 mmol) 및 TEA(175.49 mg, 1.73 mmol, 241.72 μL)를 DMSO(4 mL)에 혼합하고, 2시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 적용하였다.

[10436] HPLC 데이터: 2-10분20-45% MeCN/H_2O 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M

[10437] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(90 mg, 조질물)를 얻었다.

[10438] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(367 mg, 784.93 μmol, 49.79% 수율)를 얻었다(주로 시스)

[10439] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 469.2; Rt = 3.031분.

[10440] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1005**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 982**)의 합성*

[10441] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(90 mg, 192.49 μmol)를 다이옥산(1.5 mL) 및 물(0.5 mL)에 용해시키고, 하룻밤 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC에 적용하였다.

[10442] HPLC 데이터: 2-10분 10-50% MeCN+TFA, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M

[10443] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(5-메틸-2-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(17.3 mg, 47.08 μmol, 24.46% 수율)를 얻었다.

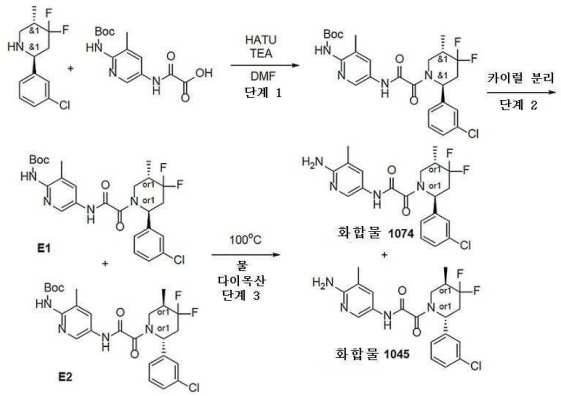
[10444] **화합물 1005:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.35 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 3H), 2.24 - 2.29 (m, 3H), 2.40 - 2.43 (m, 1H), 2.77 - 2.97 (m, 1H), 3.52 - 4.07 (m, 1H), 5.13 - 5.54 (m, 1H), 5.55 - 5.63 (m, 2H), 7.15 - 7.34 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 1H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 10.32 - 10.54 (m, 1H).

[10445] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.730분.

[10446] **화합물 982:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 - 0.81 (m, 3H), 0.96 - 1.06 (m, 1H), 1.54 - 1.70 (m, 2H), 1.72 - 1.90 (m, 1H), 1.99 - 2.07 (m, 3H), 2.24 - 2.29 (m, 3H), 2.59 - 2.72 (m, 2H), 3.61 - 4.25 (m, 1H), 5.14 - 5.61 (m, 1H), 5.67 - 6.29 (m, 2H), 7.16 - 7.31 (m, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 10.49 - 10.75 (m, 1H).

[10447] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.846분.

[10448] **실시예 430. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1074 및 화합물 1045)의 합성**



[10449]

[10450] *단계 1: rac-tert-부틸(5-(2-((2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10451] (*2R,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-피페리딘(300 mg, 1.22 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(360.56 mg, 1.22 mmol), TEA(370.67 mg, 3.66 mmol, 510.56 μL)를 DMF(6 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(696.40 mg, 1.83 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 석출물을 HPLC(45-90% 2-10분; 물-MeOH 30ml/분; 로딩 펌프 MeOH 4ml/분, 목표 질량 511, 칼럼 SunFire 19*100mm 5um)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(102.8 mg, 196.57 μmol, 16.10% 수율)를 얻었다.

[10452] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.372분.

[10453] *단계 2: 카이럴 분리*

[10454] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(IA-II(250*20,5mkm), IPA-MeOH, 50-50, 12ml/분)에 의해 분리시켜, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1(33.06 mg, 63.22 μmol, 31.55% 수율)(RT=15.17분) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2(38.78 mg, 74.15 μmol, 37.72% 수율)(RT=21.89분)를 얻었다.

[10455] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 15.08분 및 E2의 경우 23.16분.

[10456] **E1:체류 시간: 15.08분**

[10457] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 3.820분.

[10458] **E2: 체류 시간: 23.16분**

[10459] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 3.818분.

[10460] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 1074** 및 **화합물 1045**)의 합성*

[10461] 물(2 mL) 및 다이옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E1(33.06 mg, 63.22 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 E2(38.78 mg, 74.15 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(2-10분 55-65% MeOH 30 ml/분, 로딩 펌프 4 ml/분MeOH, 목표 질량 422, 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19.4 mg, 45.88 μmol, 72.57% 수율) 및 *N*-(6-아

미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3-클로로페닐)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22.7 mg, 53.68 μmol, 72.39% 수율)를 얻었다.

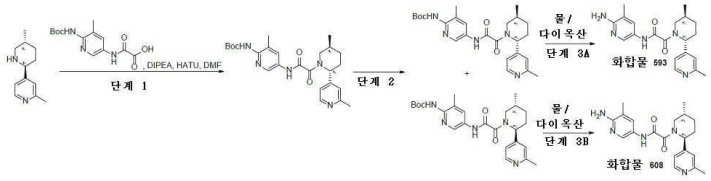
[10462] **화합물 1074:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.82 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 10.67 (m, 1H).

[10463] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.127분.

[10464] **화합물 1045:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.82 (m, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 10.67 (m, 1H).

[10465] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.127분.

[10466] **실시예 431. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 593) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 608)의 합성**

[10467] 

[10468] *단계 1. rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10469] DIPEA(525.22 mg, 4.06 mmol, 707.84 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol) 및 2-메틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(193.32 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(424.92 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, 순수한 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.24g, 513.30 μmol, 50.52% 수율)를 제공하였다.

[10470] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 1.845분.

[10471] *단계 2. tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10472] 거울상이성질체는 다음 조건에서 분리시켰다 - 칼럼: Chiral ART 셀룰로스-SC (250*20, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 256 nm, 290nm), 체류시간(이성질체 시스) = 21.53; 체류시간(이성질체 트랜스) = 23.03분; 체류시간(이성질체 시스) = 31.75분; 체류시간(이성질체 트랜스) = 39.93분

[10473] 분석 데이터: 기기: 역상&구배: CO2-MeOH, 60-40, 2 ml/분, 칼럼:IC, 트랜스 이성질체 1에 대한 Rel.시간 = 11.60분; 트랜스 이성질체 2 = 23.98분;

[10474] *단계 3A. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 593**)의 합성*

[10475] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(103.22 mg, 220.76 μmol, 이성질체 2)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이

어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH(50-60%))에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(48.6 mg, 132.27 μmol, 59.91% 수율)를 제공하였다.

[10476] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.03 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.49 - 2.53 (m, 3H), 2.71 - 3.18 (m, 1H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.08 - 5.53 (m, 1H), 5.54 - 5.67 (m, 2H), 7.04 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 7.37 - 7.53 (m, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 1H), 8.35 - 8.46 (m, 1H), 10.46 - 10.61 (m, 1H).

[10477] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.4; Rt = 1.035분.

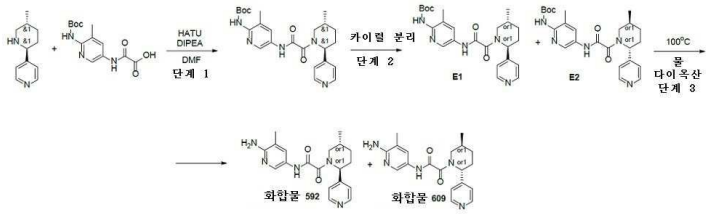
[10478] *단계 3B. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 608**)의 합성*

[10479] tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(88.45 mg, 189.17 μmol, 이성질체 1)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH(50-60%))에 적용하여, 순수한 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50.6 mg, 137.71 μmol, 72.79% 수율)를 제공하였다.

[10480] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.03 (m, 3H), 1.26 - 1.39 (m, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 2.49 - 2.53 (m, 3H), 2.71 - 3.18 (m, 1H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.08 - 5.53 (m, 1H), 5.54 - 5.67 (m, 2H), 7.04 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 7.37 - 7.53 (m, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 1H), 8.35 - 8.46 (m, 1H), 10.46 - 10.61 (m, 1H).

[10481] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.4; Rt = 1.035분.

[10482] **실시예 432. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 609 및 화합물 592)의 합성**

[10483] 

[10484] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10485] DIPEA(525.22 mg, 4.06 mmol, 707.84 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.3g, 1.02 mmol) 및 4-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘(179.07 mg, 1.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(424.92 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20*5mm, 물-MeOH 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.24g, 529.18 μmol, 52.09% 수율)를 제공하였다.

[10486] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.56 (d, 2H), 9.04 (m, 1H), 11.11 (m, 1H).

[10487] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.889분.

[10488] *단계 2: 카이럴 분리*

[10489] *rac-tert*-부틸(3-메틸-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트(240.00 mg, 529.18 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: ID-H-III (250*20,5mkm), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 2가지 개별적인 거울상이성질체 E1 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(71.45 mg, 157.54 μmol, 29.77% 수율) 및 E2 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(82 mg, 180.80 μmol, 34.17% 수율)를 제공하였다.

[10490] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 21.25분 및 E2의 경우 55.10분.

[10491] **E1: 체류 시간: 38.91분**

[10492] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.849분.

[10493] **E2:체류 시간: 55.10분**

[10494] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.842분.

[10495] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(피리딘-4-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 609 및 화합물 592)의 합성*

[10496] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(71.45 mg, 157.54 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(82 mg, 180.80 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(칼럼: Triart 100*20*5mm, 물-MeCN 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.1 mg, 124.78 μmol, 79.21% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(43.8 mg, 123.93 μmol, 68.55% 수율)를 제공하였다.

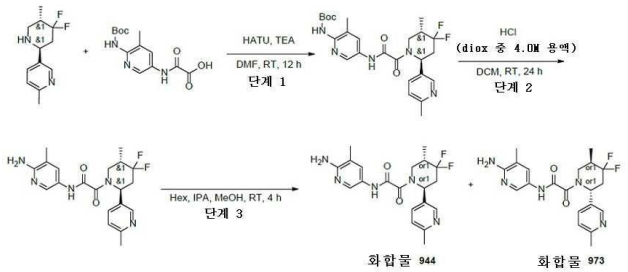
[10497] **화합물 609:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.25 - 1.41 (m, 1H), 1.51 - 1.59 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.10 (m, 4H), 2.11 - 2.25 (m, 1H), 2.65 - 3.24 (m, 1H), 3.41 - 4.08 (m, 1H), 5.15 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.91 - 8.05 (m, 1H), 8.51 - 8.60 (m, 2H), 10.44 - 10.65 (m, 1H).

[10498] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 0.590분.

[10499] **화합물 592:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.46 - 1.61 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.13 (m, 4H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 2.68 - 3.21 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.15 - 5.56 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.91 - 8.03 (m, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 2H), 10.48 - 10.67 (m, 1H).

[10500] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 0.591분.

[10501] **실시예 433. rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 944) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 973)의 합성**



[10502]

[10503] *단계 1: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10504] 5-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-2-메틸-피리딘(0.4g, 1.77 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(574.23 mg, 1.94 mmol) 및 트라이에틸아민(894.44 mg, 8.84 mmol, 1.23 mL)의 용액에, HATU(806.62 mg, 2.12 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(50 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 1.39 mmol, 78.64% 수율)를 제공하였다.

[10505] 이 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[10506] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 504.2; Rt = 0.950분.

[10507] *단계 2: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10508] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 1.39 mmol) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(10g, 274.27 mmol, 12.50 mL)의 용액을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC: 15-65% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올) 목표 질량 403.44 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.34g, 842.78 μmol, 60.63% 수율)를 얻었다.

[10509] 이 화합물은 HNMR 없이 카이럴 분할에 사용하였다.

[10510] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 403.2; 관측치 404.2; Rt = 1.203분.

[10511] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 944**) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 973**)의 합성*

[10512] rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.34g, 842.78 μmol)를 카이럴 분리시켜(Chiralpak IA(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 123.94 μmol, 29.41% 수율) 및 rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-(6-메틸-3-피리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(65 mg, 161.12 μmol, 38.24% 수율)를 얻었다.

[10513] **화합물 944:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 10.430분.

[10514] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 - 1.10 (m, 3H), 1.93 - 2.04 (m, 3H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 2.37 - 2.45 (m, 4H), 2.66 - 3.17 (m, 2H), 3.75 - 4.30 (m, 1H), 5.52 - 5.87 (m, 3H), 7.16 - 7.29 (m, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 7.90 - 8.07 (m, 1H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 10.46 - 10.68 (m, 1H).

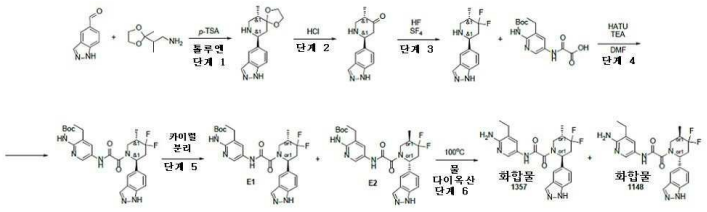
[10515] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 403.2; 관측치 405.4; Rt = 1.144분.

[10516] **화합물 973:** RT (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.15 mL/분) = 13.589분.

[10517] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 - 1.09 (m, 3H), 1.93 - 2.04 (m, 3H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 2.38 - 2.44 (m, 4H), 2.80 - 3.22 (m, 2H), 3.69 - 4.30 (m, 1H), 5.53 - 5.62 (m, 1H), 5.62 - 5.86 (m, 2H), 7.16 - 7.28 (m, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 7.91 - 8.06 (m, 1H), 8.34 - 8.42 (m, 1H), 10.44 - 10.67 (m, 1H).

[10518] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 403.2; 관측치 405.4; Rt = 1.145분.

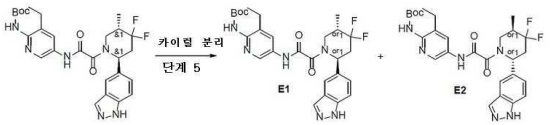
[10519] **실시예 434. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1357 및 화합물 1148)의 합성**

[10520] 

[10521] *단계 4: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5R)-4,4-다이플루오로-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-에틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성* 5-[(*2S,5R*)-4,4-다이플루오로-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-인다졸(0.42g, 1.67 mmol), TEA(1.69g, 16.71 mmol, 2.33 mL) 및 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(517.02 mg, 1.67 mmol)을 DMF(18 mL)에 용해시키고, HATU(953.32 mg, 2.51 mmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성상을 EtOAc(3회)로 추출하고, 이어서 합한 유기상을 염수(3회)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(2-10분 55-70% MeOH 30 ml/분, 로딩 펌프 4 ml/분 MeOH, 목표 질량 542, 칼럼: SunFire 19*100 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.071g, 130.86 umol, 7.83% 수율)를 연황색 고체로서 단리시켰다.

[10522] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 542.2; 관측치 543.2; Rt = 1.365분.

[10523] *단계 5: 카이럴 분리*

[10524] 

[10525] 카이럴 분리는 (칼럼: Chiralpak IB (250*20, 5mkm); 이동상 : 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 258 nm, 290nm)를 사용해서 수행하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2S,5R)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.018g, 33.18 umol, 25.35% 수율) -(RT는 12.445분임) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(2R,5S)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.02g, 36.86 umol, 28.17% 수율) - (RT는 13.865분임)를 제공하였다.

[10526] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: E1의 경우 15.37분 및 E2의 경우 18.40분.

[10527] **E1:**

[10528] 체류 시간: 15.37분

[10529] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 542.2; 관측치 543.2; Rt = 1.306분.

[10530] **E2:**

[10531] 체류 시간: 18.40분

[10532] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 542.2; 관측치 543.2; Rt = 1.307분.

[10533] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(4,4-다이플루오로-2-(1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1148 및 화합물 1357)의 합성*

[10534] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5R*)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.018g, 33.18 umol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5S*)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(0.02g, 36.86 umol)를 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 HPLC(2-10분 45-60% MeOH 30 ml/분, 로딩 펌프 4 ml/분 MeOH, 목표 질량 442, 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하였다. 목적하는 생성물인 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.009g, 20.34 umol, 61.31% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-4,4-다이플루오로-2-(*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.01g, 22.60 umol, 61.31% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

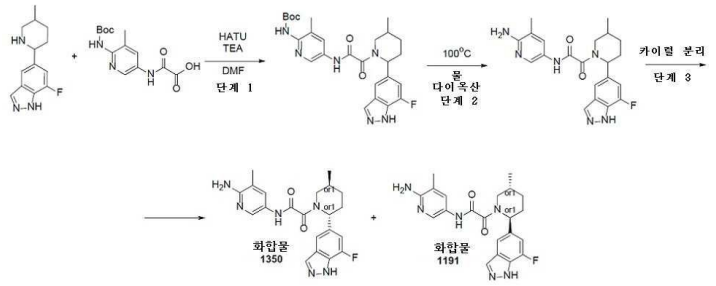
[10535] **화합물 1357:**

[10536] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 442.2; 관측치 443.2; Rt = 0.986분.

[10537] **화합물 1148:**

[10538] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 442.2; 관측치 443.2; Rt = 0.987분.

[10539] **실시예 435. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1350 및 화합물 1191)의 합성**

[10540] 

[10541] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10542] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(1.09g, 3.69 mmol) 및 7-플루오로-5-(5-메틸-2-피페리딜)-*1H*-인다졸(0.86g, 3.69 mmol)을 DMF(50 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(1.54g, 4.06 mmol)에 이어서 TEA(746.07 mg, 7.37 mmol, 1.03 mL)를 첨가하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(100ml)에 붓고, EtOAc(2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(7-플루오로-*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.42g, 2.78 mmol, 75.44% 수율)를 제공하였다.

[10543] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.2; Rt = 1.284분.

[10544] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(7-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[10545] 물(10 mL)을 다이옥산(30 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(7-플루오로-*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.42g, 2.78 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.9g를 분

취 35-75% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(7-플루오로-*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.400g, 974.55 umol, 35.04% 수율)를 제공하였다.

[10546] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 2.340분.

[10547] *단계 3: 카이럴 분리(화합물 1350 및 화합물 1191)*

[10548] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(7-플루오로-*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.400g, 974.55 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralcel OD-H(250*20, 5 um), 용리액: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 12mL/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(7-플루오로-*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(110.40 mg, 268.98 umol, 27.60% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(7-플루오로-*1H*-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.1061g, 258.50 umol, 26.53% 수율)를 얻었다.

[10549] 분석 조건(칼럼: OD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1350의 경우 17.08분 및 화합물 1191의 경우 8.00분.

[10550] **화합물 1350:**

[10551] 체류 시간: 17.08분

[10552] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.69 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.06 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 1H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.15 - 5.69 (m, 3H), 7.06 - 7.26 (m, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.92 - 8.05 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.47 - 10.58 (m, 1H), 13.60 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 2.486분.

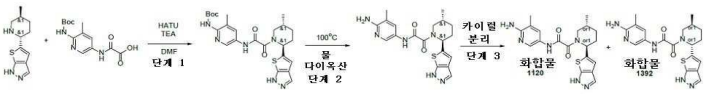
[10553] **화합물 1191:**

[10554] 체류 시간: 8.00분

[10555] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 3H), 2.06 - 2.20 (m, 1H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 1H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.13 - 5.69 (m, 3H), 7.05 - 7.25 (m, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.49 - 10.59 (m, 1H), 13.60 (s, 1H).

[10556] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 2.482분.

[10557] **실시예 436. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1392 및 화합물 1120)의 합성**

[10558] 

[10559] *단계 1: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[10560] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(401.32 mg, 1.36 mmol), 5-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*2H*-티에노[*2,3-c*]피라졸(300.79 mg, 1.36 mmol) 및 DIPEA(526.94 mg, 4.08 mmol, 710.16 uL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(620.11 mg, 1.63 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(40-90% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 목표 질량 498; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (L))에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 160.45 umol, 11.81% 수율)를 제공하였다.

[10561] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 498.2; 관측치 499.2; Rt = 2.857분.

[10562] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[10563] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 160.45 umol)를 다이옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하고; 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(18% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 398; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 100.38 umol, 62.56% 수율)를 제공하였다.

[10564] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 2H), 1.98 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 2.17 (m, 2H), 2.91 - 2.96 (m, 0.4H), 3.34 - 3.39 (m, 0.6H), 3.44 - 4.08 (m, 1H), 5.40 - 5.81 (m, 3H), 6.88 - 6.98 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.87 - 8.00 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.42 - 10.64 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

[10565] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 1.722분.

[10566] *단계 3: 카이럴 분리(화합물 1392 및 화합물 1120)*

[10567] 라세미체를 카이럴 HPLC(Chiralpak IA(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12ml/분)로 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[*2,3-c*]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 20.08 umol, 25.02% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(*1H*-티에노[2,3-c]피라졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 20.08 umol, 25.02% 수율)를 생성시켰다. 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: **화합물 1392**의 경우 65.80분 및 **화합물 1120**의 경우 43.62분.

[10568] **화합물 1392:**

[10569] 체류 시간: 65.80분

[10570] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.39 - 1.44 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 1.99 - 2.03 (m, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 2H), 2.90 - 3.40 (m, 1H), 3.45 - 4.09 (m, 1H), 5.39 - 5.81 (m, 3H), 6.89 - 7.00 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 10.43 - 10.53 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

[10571] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 0.803분.

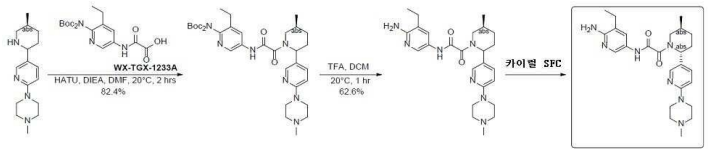
[10572] **화합물 1120:**

[10573] 체류 시간: 43.62분

[10574] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.38 - 1.45 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.99 - 2.18 (m, 5H), 2.91 - 3.40 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.41 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.79 (m, 2H), 6.87 - 6.97 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 10.43 - 10.52 (m, 1H), 13.29 (s, 1H).

[10575] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 0.803분.

[10576] **실시예 437. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1103)의 합성**

[10577] 

[10578] *단계 1: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10579] 1-메틸-4-[5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-피리딜]피페라진(40 mg, 0.146 mmol), 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(60 mg, 0.146 mmol) 및 DCM(2 mL)의 혼합물에 HATU(70 mg, 0.184 mmol) 및 DIPEA(0.1 mL, 0.574 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 82.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 666.3, 관측치 666.3.

[10580] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

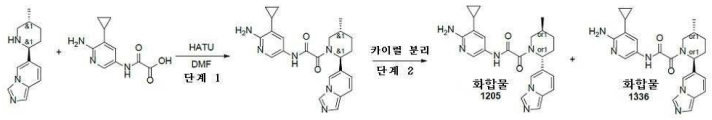
[10581] tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 0.120 mmol) 및 DCM(1 mL)의 혼합물에 TFA(1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®, 칼럼: SepaFlash® Sphercial C18, 25g, 40-60 μm, 120Å; MeCN 0-45%와 함께 MeCN/물(0.5% NH_3-H_2O), 25 mL/분, 220 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(35 mg, 62.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z:계산치 466.2, 관측치 466.2.

[10582] *단계 3: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1103)의 합성*

[10583] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30 mg, 64.4 umol)를 카이럴 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralcel OD-H(250mm * 30 mm, 5 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 50/50; 유량:80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장:220 nm)에 의해 정제하여 **화합물 1103**(피크 2, 체류 시간 = 5.269분)을 제공하였다.

[10584] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(21 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 공지된 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 = 5.269분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1 H), 8.08 (br d, J = 17.1 Hz, 2 H), 7.44 - 7.56 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.36 (br s, 3 H), 3.46 - 3.57 (m, 5 H), 2.40 - 2.49 (m, 7 H), 2.28 (s, 3 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 1.72 - 1.96 (m, 2 H), 1.35 (br d, J = 13.3 Hz, 1 H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2, 관측치 466.2. HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[10585] **실시예 438. *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1336 및 화합물 1205)의 합성**

[10586] 

[10587] *단계 1: N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(이미다조[1,5-a]피리딘-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[10588] 나트륨 2-[(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(225.92 mg, 464.48 umol), HATU(229.59 mg, 603.83 umol)를 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 6-(5-메틸-2-피페리딜)이미다조[1,5-a]피리딘(100 mg, 464.48 umol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(20-40 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 5ml/분 MeCN); 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. 2개 분획의 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-(2-이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(56.7 mg, 135.49 umol, 29.17% 수율)를 얻었다: 제1 - 17mg(LCMS에 의해 91.41%), 제2 - 39.7mg(LCMS에 의해 100%).

[10589] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.973분.

[10590] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1336 및 화합물 1205)*

[10591] 라세미 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일)-5-메틸 피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(56.7 mg, 135.49 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IB (250*20mm, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분), *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(15.21 mg, 36.34 umol, 26.83% 수율)(RT=21.13분) 및 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-이미다조[*1,5-a*]피리딘-6-일-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.15 mg, 38.59 umol, 28.48% 수율)(RT=10.23분)를 얻었다.

[10592] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1336의 경우 12.98분 및 화합물 1205의 경우 30.65분.

[10593] **화합물 1336:**

[10594] 체류 시간: 12.98분

[10595] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.44 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.75 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.31 (m, 2H), 10.47 (s, 1H).

[10596] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.654분.

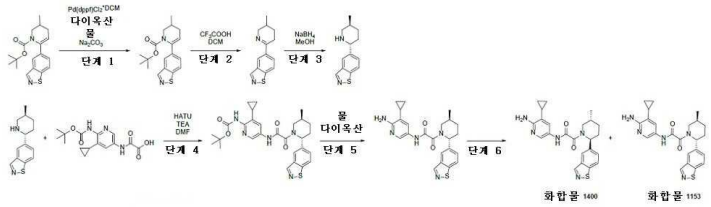
[10597] **화합물 1205:**

[10598] 체류 시간: 30.65분

[10599] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.44 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 5.75 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.31 (m, 2H), 10.47 (s, 1H).

[10600] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.663분.

[10601] **실시예 439. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1400) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1153)의 합성**

[10602] 

[10603] *단계 1: tert-부틸 6-(1,2-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10604] 탄산나트륨(812 mg, 7.66 mmol, 321 μL)을 다이옥산(15.0 mL) 및 물(5.00 mL) 중 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,2-벤조티아졸(1.00g, 3.83 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.45g, 4.21 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 Ar로 다시 채웠다. Pd(dppf)Cl_2*DCM(125 mg, 153 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 불활성 분위기 중에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE(40.0 mL)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 6-(1,2-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.24g, 3.76 mmol, 98.2% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다.

[10605] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 331.17; 관측치 331.2; Rt = 1.529.

[10606] *단계 2: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,2-벤조티아졸의 합성*

[10607] 트라이플루오로아세트산(4.29g, 37.6 mmol, 2.90 mL)를 다이클로로메탄(20.0 mL) 중 tert-부틸 6-(1,2-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.24g, 3.76 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(40.0 mL)로 희석시키고, 여과 제거하였다. 여과액을 고체 K_2CO_3로 pH≈10으로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2x20.0 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,2-벤조티아졸(540 mg, 2.34 mmol, 62.4% 수율)을 황색 검으로서 제공하였다.

[10608] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.11; 관측치 231.0; Rt = 0.700.

[10609] *단계 3: 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2-벤조티아졸의 합성*

[10610] 메탄올(30.0 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,2-벤조티아졸(540 mg, 2.34 mmol)의 교반된 용액에, 수소화붕소나트륨(133 mg, 3.52 mmol, 124 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(30.0 mL)과 DCM(40.0 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2-벤조티아졸(460 mg, 1.98 mmol, 84.5% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[10611] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.13; 관측치 233.2; Rt = 0.785.

[10612] *단계 4: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10613] 다이메틸폼아마이드(3.00 mL) 중 5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,2-벤조티아졸(230 mg, 990 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(318 mg, 990 μmol) 및 트라이에틸아민(250 mg, 2.47 mmol, 345 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(414 mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-5분 40-65% 물 - ACN; 유량: 30 mL/분, 칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100x19 mm, 5 μm)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(74.0 mg, 138 μmol, 13.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10614] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 536.26; 관측치 536; Rt = 3.898.

[10615] *단계 5: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10616] 물(1.00g, 55.5 mmol, 1.00 mL)를 다이옥산(2.00 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(74.0 mg, 138 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-5분 40-90% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: YMC-Actus Triart C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.0 mg, 101 μmol, 73.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10617] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 436.2; Rt = 2.413.

[10618] *단계 6: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10619] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.0 mg, 101 μmol)를 카이럴 HPLC(System: 칼럼: Chiralpak IB (250*20 mm, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 12 mL/분. 24℃, 파장: 205nm, 215 nm)에 적용하여, 화합물 1400 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.9 mg, 38.8 μmol, 76.8% 수율; 체류시간= 11.112분(분석), 13.9분(분취).) 및 화합물 1153 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(23.0 mg, 조질물; 체류시간 = 19.536분(분석), 23.5분(분취))를 백색 고체로서 제공하였다.

[10620] **(화합물 1400):**

[10621] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[10622] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 - 10.43 (m, 1H), 9.12 - 9.08 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 5.79 - 5.27 (m, 3H), 4.07 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 2.78 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 1.00 (m, 3H), 0.91 - 0.82 (m, 2H), 0.48 - 0.38 (m, 2H).

[10623] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 436.2; Rt = 1.041.

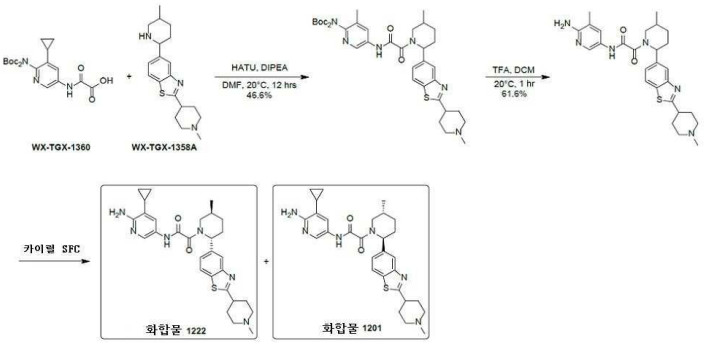
[10624] **(화합물 1153):**

[10625] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(1,2-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[10626] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 - 10.44 (m, 1H), 9.12 - 9.07 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 5.79 - 5.28 (m, 3H), 4.07 - 3.49 (m, 1H), 3.27 - 2.78 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.03 - 1.01 (m, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.49 - 0.38 (m, 2H).

[10627] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 436.2; Rt = 1.060.

[10628] **실시예 440. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1222) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1201)의 합성**



[10629]

[10630] *단계 1: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10631] DMF(5 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(5-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(150 mg, 0.46 mmol), 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(191 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 DIPEA(371 mg, 2.87 mmol) 및 HATU(225 mg, 0.59 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 염수(20 mL * 3)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(ISCO; 24 g AgelaFlash 실리카 플래시 칼럼, 0~50% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(150 mg, 46.6% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 733.3, 관측치 733.4.

[10632] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10633] TFA(7.25 mL, 94.1 mmol) 및 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(145 mg, 0.21 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 갈색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 분취 HPLC 정제(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Durashell 150×25 mm×5 μm; 이동상 A: 물(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3); 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8분에 B 36% 내지 66%, 100% B 2.0분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(64 mg, 61.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.2, 관측치 533.2.

[10634] *단계 3: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1222) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1201)의 합성*

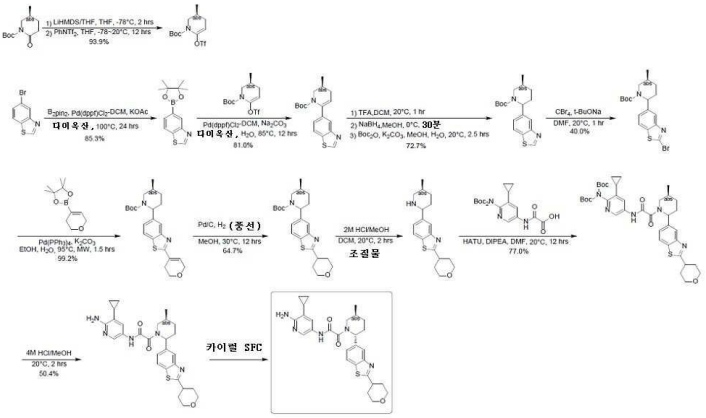
[10635] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 0.094 mmol)를 SFC 정제(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Chiralpak AD 250×30 mm I.D. 5 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 65/35; 유량: 70 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 보내어 **화합물 1222**(피크 1, 체류 시간 = 5.166분) 및 화합물 **1201**(피크 2, 체류 시간 = 5.951분)을 제공하였다.

[10636] **화합물 1222**: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(23.1 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간 = 5.166분, 백색 고체). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.77 - 8.15 (m, 3 H), 7.34 - 7.62 (m, 1 H), 7.21 - 7.64 (m, 1 H), 5.42 - 5.98 (m, 1 H), 3.68 - 3.87 (m, 1 H), 3.67 - 4.16

(m, 1 H), 3.36 - 3.59 (m, 1 H), 3.24 (br s, 1 H), 2.84 - 2.97 (m, 1 H), 2.77 - 3.23 (m, 2 H), 2.61 - 2.83 (m, 1 H), 2.20 - 2.41 (m, 4 H), 1.78 - 2.05 (m, 4 H), 1.38 - 1.75 (m, 2 H), 1.16 (br d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.81 - 1.03 (m, 2 H), 0.41 - 0.70 (m, 2 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.1, 관측치 533.2; HPLC: 100% @254nm; 100.0%ee.

[10637] **화합물 1201**: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22.4 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 = 5.951분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.12 (br s, 1 H), 7.72 - 8.15 (m, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.20 - 7.65 (m, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 5.38 - 5.56 (m, 1 H), 3.72 - 4.15 (m, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.03 (br d, J = 11.1 Hz, 1 H), 2.86 - 3.24 (m, 2 H), 2.17 - 2.40 (m, 8 H), 1.82 - 2.09 (m, 3 H), 1.56 - 1.76 (m, 1 H), 1.37 - 1.55 (m, 1 H), 1.07 - 1.30 (m, 3 H), 0.83 - 1.04 (m, 2 H), 0.46 - 0.72 (m, 2 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.1, 관측치 533.2; HPLC: 98.82% @254nm; 100%ee.

[10638] **실시예 441. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1258)의 합성**



[10639]

[10640] *단계 9: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10641] 5-((5S)-5-메틸-2-피페리딜)-2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸(70 mg, 0.198 mmol, HCl), [2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨(89.8 mg, 0.202 mmol), HATU(80 mg, 0.210 mmol) 및 DMF(3 mL)의 혼합물에 DIPEA(0.1 mL, 0.574 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~68%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(110 mg, 77.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10642] *단계 10: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

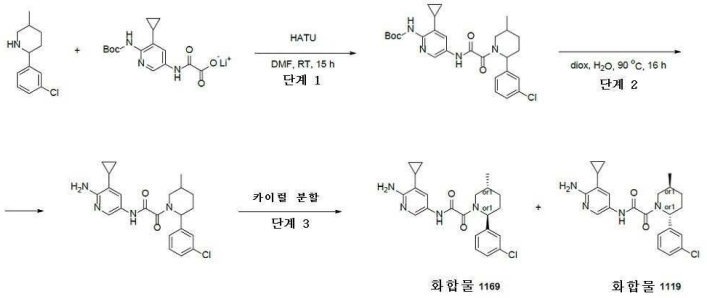
[10643] tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(110 mg, 0.153 mmol) 및 4M MeOH/HCl(4 mL, 16 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 NH_3-H_2O(1 mL)를 첨가하고, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O와 함께 H_2O(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8분에 B 35% 내지 65%, 2.5분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온

도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 50.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

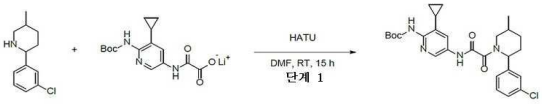
[10644] *단계 11: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1258)의 합성*

[10645] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 77.0 μmol)를 SFC Instrument(Thar 800Q; Daicel Chiralpak IG (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 60/40; 유량:80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(25 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 공지된 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 = 5.211분, 백색 고체)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.73 - 8.17 (m, 3 H), 7.18 - 7.63 (m, 2 H), 5.46 - 5.89 (m, 1 H), 4.00 - 4.17 (m, 2 H), 3.53 - 3.80 (m, 2 H), 3.44 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 2.93 - 3.28 (m, 1 H), 1.87 - 2.40 (m, 8 H), 1.57 - 1.76 (m, 1 H), 1.49 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 1.16 (br d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.84 - 1.04 (m, 2 H), 0.49 - 0.69 (m, 2 H); LCMS(ESI) $[M+H]^+$m/z: 계산치 520.2, 관측치 520.2; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[10646] **실시예 442. rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1169) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1119)의 합성**

[10647] 

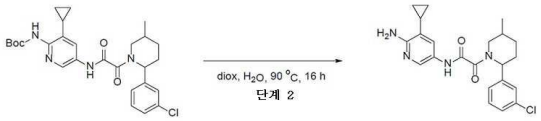
[10648] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10649] 

[10650] 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(150 mg, 715.26 umol) 및 HATU(326.36 mg, 858.31 umol)을 건식 DMF(5 mL)에서 실온에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 여기에 HATU(326.36 mg, 858.31 umol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-100% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴+FA; 유량 30 mL/분(로딩 펌프; 4 mL/분 아세토나이트릴); 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R)에 적용하였다. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(287.9 mg, 561.18 umol, 78.46% 수율)를 갈색 검으로서 얻었다.

[10651] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 513.2; 관측치 513.2; Rt = 3.883분.

[10652] *단계 2: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10653] 

[10654] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(287.9 mg, 561.18 umol)를 물(2 mL)/다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시키고, 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.22 g, 532.80 umol, 94.94% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10655] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 413.2; 관측치 413.4; Rt = 3.124분.

[10656] *단계 3: rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1169) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1119)의 합성*

[10657] 부분입체이성질체의 혼합물을 2회 시행으로 카이럴 크로마토그래피: 1차 시행 (Chiralpak IC-III (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 mL/분) 및 2회 시행(Chiralpak AD-H-III (250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 mL/분)에 의해 분리시켜, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(51.72 mg, 125.26 umol, 21.55% 수율) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44.25 mg, 107.17 umol, 18.44% 수율)를 제공하였다.

[10658] **분취:**

[10659] 1차 시행:

[10660] 화합물 1169(Chiralpak IC-III (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 mL/분)에 대한 RT = 18.792분; (시스 불순물과 함께)

[10661] 화합물 1119(Chiralpak IC-III (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 mL/분에 대한 RT = 25.119분.

[10662] **분취:**

[10663] 2차 시행:

[10664] 화합물 1169(Chiralpak AD-H-III (250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 mL/분)에 대한 RT = 41.448분; (이의 시스 불순물과 함께)

[10665] **화합물 1169:**

[10666] 수득량: 51.72 mg(21.55%)

[10667] RT(Chiralpak IC(250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 17.466분.

[10668] ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.40 - 0.50 (m, 2H), 0.84 - 0.90 (m, 2H), 0.96 - 1.05 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 2H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.68 - 3.25 (m, 1H), 3.45 - 4.04 (m, 1H), 5.13 - 5.57 (m, 1H), 5.71 - 5.80 (m, 2H), 7.23 - 7.37 (m, 4H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 1H), 10.46 - 10.58 (m, 1H).

[10669] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 413.2; 관측치 413.2; Rt = 2.535분.

[10670] **화합물 1119:**

[10671] 수득량: 44.25 mg(18.44%)

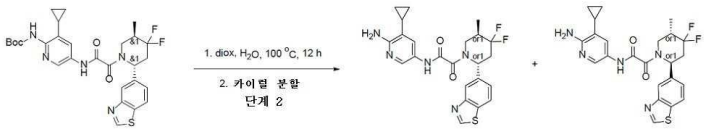
[10672] RT(Chiralpak IC(250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 22.691분.

[10673] ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.40 - 0.50 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H), 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.54 - 1.73 (m, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 2.69 -

3.26 (m, 1H), 3.44 - 4.06 (m, 1H), 5.13 - 5.59 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 2H), 7.24 - 7.37 (m, 4H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.94 - 8.06 (m, 1H), 10.43 - 10.57 (m, 1H).

[10674] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 413.2; 관측치 413.2; Rt = 2.553분.

[10675] **실시예 443. rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-((2R,5R)-2-(벤조[d]티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1307) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-((2R,5R)-2-(벤조[d]티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1207)의 합성**



화합물 1307 화합물 1207

[10676]

[10677] 다이옥산(15 mL) 및 물(15 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(1.5g, 2.62 mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 조질의 물질을 HPLC(2 - 10분; 20 - 55% 아세토나이트릴, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, 라세미 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(Chiralpak AS-H(250*20 mm, 5mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 60 - 20 - 20, 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 칼럼 상에서의 라세미화가 관찰되었다. 두 분획은 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4,4-다이플루오로-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60.28 mg, 127.84 umol, 4.87% 수율)의 상이한 비의 부분입체이성질체(12% / 88% - 16.23 mg 및 65% / 35% - 44.05 mg)를 가졌다.

[10678] **화합물 1307:**

[10679] 수득량: 16.23 mg(26.92%)

[10680] RT(Chiralpak AS-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 11.576분 (12%), 16.249분 (88%).

[10681] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.37 - 0.54 (m, 2H), 0.81 - 0.94 (m, 2H), 1.10 (d, 3H), 1.55 - 1.73 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 2.82 - 3.21 (m, 2H), 3.40 - 3.58 (m, 1H), 3.84 - 4.37 (m, 1H), 5.71 - 6.06 (m, 3H), 7.25 - 7.43 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.97 - 8.20 (m, 3H), 9.40 (s, 1H), 10.49 - 10.72 (m, 1H).

[10682] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 472.2; 관측치 472.2; Rt = 2.795분.

[10683] **화합물 1207:**

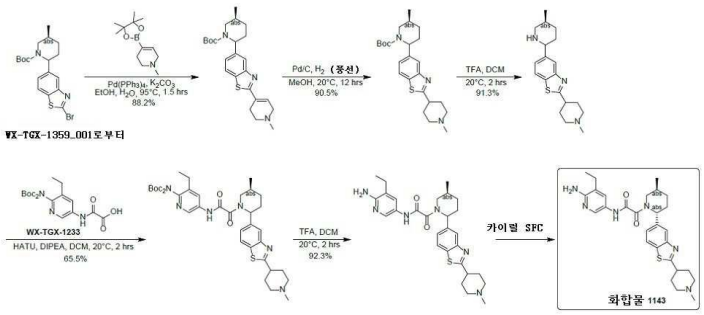
[10684] 수득량: 44.05 mg(73.07%)

[10685] RT(Chiralpak AS-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 11.576분 (65%), 16.249분 (35%).

[10686] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.53 - 0.66 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 1.10 (d, 3H), 1.68 - 1.82 (m, 1H), 2.19 - 2.27 (m, 1H), 2.61 - 3.02 (m, 2H), 3.15 - 3.58 (m, 1H), 3.93 - 4.36 (m, 1H), 5.75 - 6.01 (m, 1H), 7.39 - 7.73 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.11 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.85 - 11.19 (m, 1H).

[10687] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 472.2; 관측치 472.2; Rt = 2.803분.

[10688] **실시예 444. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1143)의 합성**



[10689]

[10690] *단계 1: tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10691] tert-부틸(5S)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.2g, 2.92 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘(700 mg, 3.14 mmol), K_2CO_3(1.20g, 8.68 mmol), 팔라듐;트라이페닐포스판(360 mg, 0.312 mmol), EtOH(10 mL) 및 H_2O(2 mL)의 혼합물을 95℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~20%의 MeOH와 함께 DCM/MeOH, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 88.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10692] *단계 2: tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10693] tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.10g, 2.57 mmol), Pd/C(1g, 50 wt%의 물이 포함된 10 wt%의 Pd) 및 MeOH(5 mL)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 H_2 분위기(15 psi)하에 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(1g, 90.5% 수율)를 흑색 오일로서 제공하였다.

[10694] *단계 3: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[10695] tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.33 mmol), TFA(2 mL, 26.0 mmol) 및 DCM(10 mL)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 Na_2CO_3 고체 및 MeOH와 혼합하고, 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 DCM(100 mL)과 배산시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(700 mg, 91.3% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[10696] *단계 4: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10697] 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(130 mg, 0.317 mmol), 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(105 mg, 0.319 mmol), HATU(130 mg, 0.342 mmol), DIPEA(0.2 mL, 1.15 mmol) 및 DCM(20 mL)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼 0~20%의 MeOH와 함께 DCM/MeOH, 유량: 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(150 mg, 65.5% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[10698] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

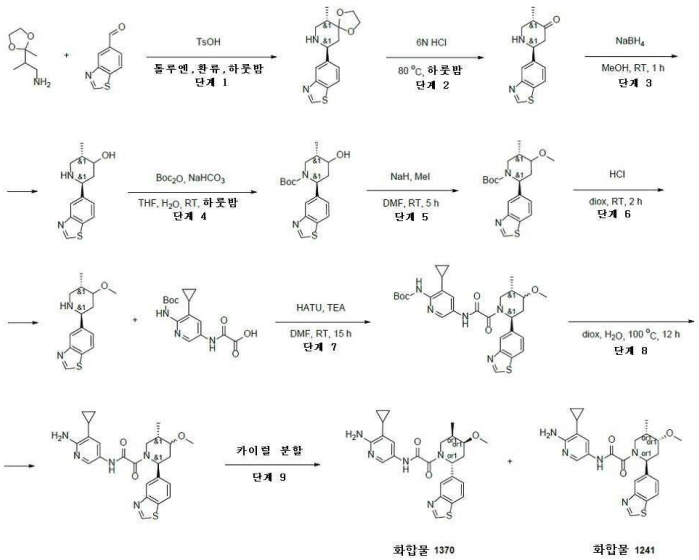
[10699] tert-부틸
N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페

리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(150 mg, 0.208 mmol), TFA(1 mL, 13.0 mmol) 및 DCM(2 mL)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O와 함께 H_2O(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8분에 B 28% 내지 58%, 2.5분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(100 mg, 92.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10700] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1143)의 합성*

[10701] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 96.0 μmol)를 카이럴 SFC(기기: Thar 800Q; Daicel Chiralpak IG (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 55/45; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 공지된 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 = 5.155분, 백색 고체)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.88 - 8.29 (m, 3 H), 7.20 - 7.88 (m, 2 H), 5.44 - 5.90 (m, 1 H), 3.70 - 4.20 (m, 1 H), 3.36 - 3.52 (m, 1 H), 3.17 (br s, 1 H), 3.03 (br d, *J* = 11.3 Hz, 2 H), 2.12 - 2.62 (m, 9 H), 1.99 (br d, *J* = 11.8 Hz, 4 H), 1.41 - 1.56 (m, 1 H), 1.04 - 1.37 (m, 6 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.3, 관측치 521.3; HPLC: 99.11%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[10702] **실시예 445. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1370) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1241)의 합성**



[10703]

[10704] *단계 7: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트의 합성*



[10705]

[10706] 5-[(2S,5S)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(0.2g, 669.28 umol, HCl), TEA(338.62 mg, 3.35

mmol, 466.42 uL) 및 HATU(305.37 mg, 803.13 umol)를 건식 DMF(5 mL)에서 실온에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(219.70 mg, 669.28 umol, Li)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(670 mg, 조질물)를 얻었다.

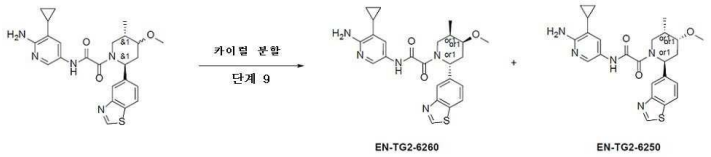
[10707] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 566.2; 관측치 566.2; Rt = 1.373분.

[10708] *단계 8: rac-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10709] 다이옥산(5 mL) 및 물(5 mL) 중 rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-사이클로프로필-2-피리딜]카바메이트(670 mg, 1.18 mmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 석출물을 HPLC(2 - 10분 30 - 55% 메탄올+NH_3, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여, rac-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.8 mg, 조질물)를 얻었다.

[10710] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 0.923분.

[10711] *단계 9: rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1370) 및 rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1241)의 합성*



[10712]

[10713] rac-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.8 mg, 72.60 umol)를 카이럴 분리시켜(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 12 mL/분), 화합물 1241 - rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,4R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8.75 mg, 18.79 umol, 25.89% 수율) 및 화합물 1370 - rel-N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,4S,5R)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12.9 mg, 27.71 umol, 38.17% 수율)를 얻었다.

[10714] **분취:**

[10715] 화합물 1241(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 12 mL/분)에 대한 RT = 58.183분.

[10716] 화합물 1370(Chiralcel OD-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 12 mL/분)에 대한 RT = 46.633분.

[10717] **화합물 1241:**

[10718] 수득량: 8.75 mg(25.89%)

[10719] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 60 - 20 - 20, 0.6 mL/분) = 18.234분.

[10720] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.41 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 8.05 (m, 3H), 9.36 (m, 1H), 10.39 (m, 1H).

[10721] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 0.938분.

[10722] **화합물 1370:**

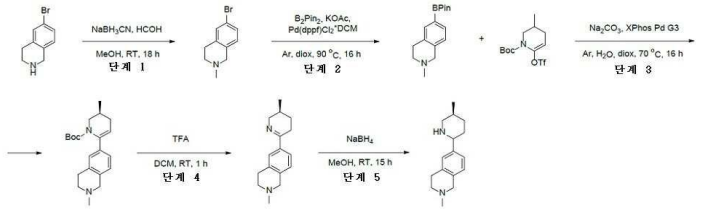
[10723] 수득량: 12.9 mg(38.17%)

[10724] RT (Chiralcel OD-H(250*4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 60 - 20 - 20, 0.6 mL/분) = 15.314분.

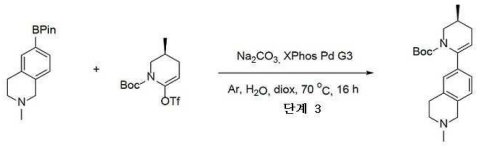
[10725] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.41 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 8.05 (m, 3H), 9.36 (m, 1H), 10.39 (m, 1H).

[10726] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 0.929분.

[10727] **실시예 446. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1264)의 합성**

[10728] 

[10729] *단계 3: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10730] 

[10731] tert-부틸(5S)-5-메틸-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카복실레이트(4.07g, 11.71 mmol), 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린(3.2g, 11.71 mmol) 및 탄산나트륨(3.72g, 35.14 mmol, 1.47 mL)을 다이옥산(30 mL)과 물(10 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(478.30 mg, 585.70 umol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.68 mmol, 99.71% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[10732] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 343.2; Rt = 1.050분.

[10733] 단계 4: 2-메틸-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린의 합성

[10734] TFA(19.98g, 175.20 mmol, 13.50 mL) 중 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4g, 11.68 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-메틸-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린(2.3g, 9.49 mmol, 81.25% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

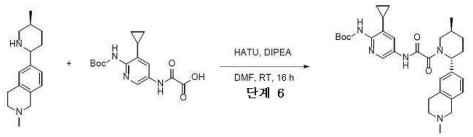
[10735] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 243.2; 관측치 243.2; Rt = 0.219분.

[10736] *단계 5: 2-메틸-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린의 합성*

[10737] 수소화붕소나트륨(718.07 mg, 18.98 mmol, 671.09 uL)을 MeOH(20 mL) 중 2-메틸-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린(2.3g, 9.49 mmol)의 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(2*40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN)에 적용하여, 2-메틸-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린(0.4g, 1.64 mmol, 17.25% 수율)을 제공하였다.

[10738] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 245.2; Rt = 0. 322분.

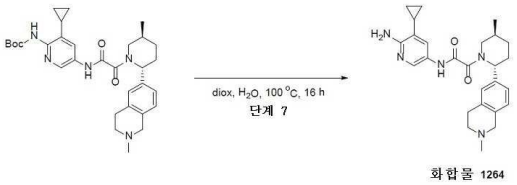
[10739] *단계 6: tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10740] 

[10741] DIPEA(180.74 mg, 1.40 mmol, 243.59 uL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(182.93 mg, 559.39 umol, Li+) 및 2-메틸-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린(136.7 mg, 559.39 umol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(233.97 mg, 615.33 umol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 Ar하에 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeOH+NH3)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(106.4 mg, 194.27 μmol, 34.73% 수율)를 제공하였다.

[10742] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 548.4; Rt = 2.229분.

[10743] *단계 7: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1264)의 합성*

[10744] 

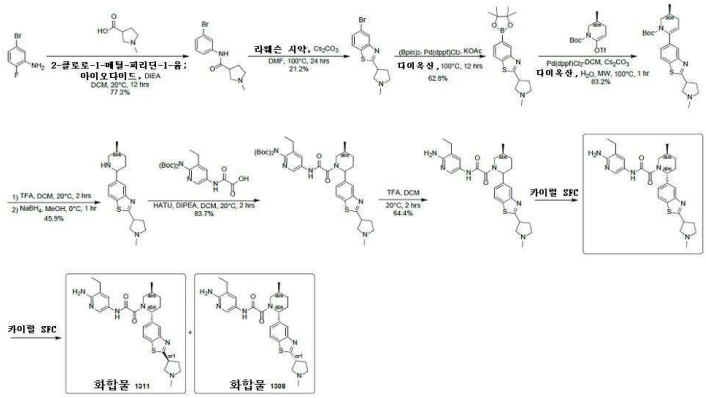
[10745] tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(106.4 mg, 194.27 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 물-MeCN+NH_3)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10.3 mg, 23.01 μmol, 11.85% 수율)를 제공하였다.

[10746] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.41 - 0.46 (m, 2H), 0.84 - 1.01 (m, 5H), 1.22 - 1.35 (m, 2H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.81 - 2.31 (m, 7H), 2.54 - 2.57 (m, 2H), 2.73 - 2.80 (m, 2H), 3.43 - 3.45 (m, 2H), 5.09 - 5.75 (m, 4H), 7.01 - 7.08 (m, 3H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 10.41 - 10.47 (m, 1H).

[10747] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 448.2; 관측치 448.4; Rt = 1.372분.

[10748] **실시예 447. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1311) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메**

틸-2-[2-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1308)의 합성



[10749]

[10750] *단계 1: N-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[10751] 1-메틸피롤리딘-3-카복실산(1g, 7.74 mmol), 5-브로모-2-플루오로-아닐린(1.47g, 7.74 mmol), 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-윰;아이오다이드(2.4g, 9.39 mmol) 및 DCM(12 mL)의 혼합물을 DIPEA(3g, 23.2 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 N-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-카복스아마이드(1.8g, 77.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 284.0, 관측치 302.9 ($M+H_2O$).

[10752] *단계 2: 5-브로모-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[10753] N-(5-브로모-2-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-카복스아마이드(1.8g, 5.98 mmol), 라웨슨 시약(Lawessons reagent)(1.46g, 3.61 mmol) 및 DMF(20 mL)의 혼합물을 Cs_2CO_3(4.93g, 15.1 mmol)에 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~100%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 mm * 3 μm; 이동상 A: 10mM NH_4HCO_3(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8분에 31% 내지 61% B, 2분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제하여 5-브로모-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸(350 mg, 21.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 299.0, 관측치 299.0.

[10754] *단계 3: 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[10755] 5-브로모-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸(330 mg, 1.11 mmol), KOAc(630 mg, 2.23 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(430 mg, 1.69 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로팔라듐;철(80 mg, 0.109 mmol) 및 다이옥산(8 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고,여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, MeOH 0~5%와 함께 EtOAc/MeOH, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(240 mg, 62.8% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 - 4.10 (m, 1H), 3.35 - 3.40 (m, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 1H), 3.02 - 3.10 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.54 - 2.62 (m, 1H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 1.38 (s, 12H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z: 계산치 345.2, 관측치

345.2.

[10756] *단계 4: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10757] 다이옥산(1.5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(200 mg, 0.581 mmol), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.869 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2-DCM(47 mg, 0.0576 mmol) 및 Cs_2CO_3(280 mg, 0.859 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼지시키고, 이어서 100℃에서 1시간 동안 마이크로파하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, MeOH 0~10%와 함께 DCM/MeOH, 유량 = 30 mL/분)에 의해 정제하여 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(200 mg, 83.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10758] *단계 5: 5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[10759] tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.484 mmol), DCM(3 mL) 및 TFA(2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH(5 mL)로 희석시키고, 포화 Na_2CO_3로 pH = 6으로 조정하고, 이어서 혼합물에 0℃에서 $NaBH_4$(30 mg, 0.793 mmol)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(칼럼: SepaFlash® Sphercial C18, 40g, 40-60 μm, 120Å; MeCN 0-50%와 함께 MeCN/물(0.05 v% NH_3-H_2O), 25 mL/분, 220 nm)에 의해 정제하여 5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸(70 mg, 45.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.2, 관측치 316.2.

[10760] *단계 6: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10761] DCM(5 mL) 중 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(90 mg, 0.220 mmol), 5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸(70.0 mg, 0.222 mmol), HATU(100 mg, 0.263 mmol) 및 DIPEA(0.11 mL, 0.632 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 4 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~20%의 MeOH와 함께 DCM/MeOH, 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(130 mg, 83.7% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 707.4, 관측치 707.4.

[10762] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10763] tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(130 mg, 0.184 mmol), DCM(3 mL) 및 TFA(2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 28 wt% NH_3-H_2O로 pH = 8로 조정하고, 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 27% 내지 57%, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-

아세트아마이드(60 mg, 64.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.3; HPLC: 96.24%@254nm; 100%@254nm.

[10764] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10765] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 0.0987 mmol)을 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralcel OJ 250 mm X 30 mm×10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 70/30; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장:220 nm)에 의해 정제하였다. 분획을 감압하에 농축시키고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(45 mg, 90.0% 수율, 피크 2, 체류 시간: 3.415분, 2가지 부분입체이성질체의 혼합물, 백색 고체, 2.1 mg이 전달됨)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (br s, 1H), 7.87 - 8.00 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 5.43 - 5.90 (m, 1H), 3.88 - 4.13 (m, 1H), 3.41 - 3.81 (m, 1H), 3.10 - 3.21 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.81 (br s, 2H), 2.21 - 2.59 (m, 10H), 1.95 (br s, 2H), 1.47 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.10 - 1.29 (m, 6H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.3; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm.

[10766] *단계 9: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1311) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1308)의 합성*

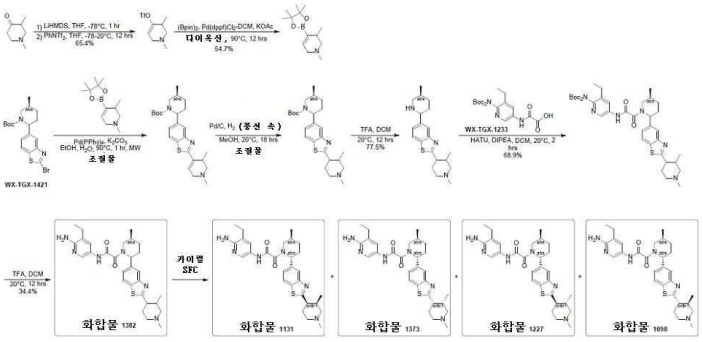
[10767] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 0.0790 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralcel OJ 250 mm×10 mm×10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 70/30; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장:220 nm)에 의해 분리시켜, **화합물 1311** 및 화합물 **1308**을 제공하였다.

[10768] **화합물 1311**: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(17.2 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 6.269분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.12 (br s, 1H), 7.91 - 8.01 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.38 - 7.54 (m, 1H), 5.46 - 5.87 (m, 1H), 3.93 - 4.17 (m, 1H), 3.39 - 3.84 (m, 1H), 3.14 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.97 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.72 (m, 10H), 1.92 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.08 - 1.31 (m, 6 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.3; HPLC: 98.34%@254nm, 99.43%@254nm; 96.9%ee.

[10769] **화합물 1308**: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(16.8 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 7.179분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (br s, 1H), 7.90 - 8.01 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 5.44 - 5.87 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.41 - 3.82 (m, 1H), 3.12 - 3.22 (m, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.76 - 2.86 (m, 2H), 2.08 - 2.64 (m, 10H), 1.94 (br s, 2H), 1.47 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.14 (br d, J = 7.0 Hz, 6H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.3; HPLC: 97.87%@254nm, 97.79%@254nm; 93.2%ee.

[10770] **실시예 448. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1382), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1131), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1373), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리**

딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1227) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1098)의 합성



[10771]

[10772] *단계 1: (1,3-다이메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일) 트라이플루오로메탄설포네이트의 합성*

[10773] THF(10 mL) 중 1,3-다이메틸피페리딘-4-온(1.5g, 0.0118 mol)의 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼지시키고, 이어서 1M 리튬; 비스(트라이메틸실릴)아자나이드/THF(17 mL, 17.0 mmol)을 -78℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하고, 이어서 THF(10 mL) 중 $PhNTf_2$(6.3g, 0.176 mol)를 첨가하였다. 이 용액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL * 2), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~80%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여, (1,3-다이메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일) 트라이플루오로메탄설포네이트(2g, 65.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 5.83 (br s, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 2.99 (br dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1 H), 2.80 (br s, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 4 H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 260.0, 관측치 260.0.

[10774] *단계 2: 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘의 합성*

[10775] 다이옥산(20 mL) 중 (1,3-다이메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일) 트라이플루오로메탄설포네이트(2g, 7.71 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.43g, 9.56 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로메탄;다이클로로팔라듐;철(650 mg, 0.796 mmol)의 용액에 CH_3COOK(2.29g, 0.0233 mol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼지시키고, 이어서 90℃에서 12시간 동안 N_2하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL * 2), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0 내지 20%의 MeOH와 함께 EtOAc/MeOH 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여, 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘(1g, 54.7% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 238.2, 관측치 238.1.

[10776] *단계 3: tert-부틸(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10777] tert-부틸(5S)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.729 mmol), 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘(300 mg, 1.27 mmol), K_2CO_3(300 mg, 2.17 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(120 mg, 0.104 mmol)를 마이크로파 튜브 속에서 EtOH(10 mL) 및 H_2O(1 mL)에 합하였다. 밀봉된 튜브를 마이크로파 중에서 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(20

mL * 2), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~100%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 조질물)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 442.2, 관측치 442.2.

[10778] *단계 4: tert-부틸(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10779] MeOH(4 mL) 중 tert-부틸(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-4-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.679 mmol)의 용액에 Pd/C(300 mg, 50%의 물과 함께 10% Pd/C, wt%)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지시키고, 이어서 20℃에서 18시간 동안 H_2(풍선속)하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 442.2, 관측치 444.3.

[10780] *단계 5: 2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[10781] DCM(6 mL) 중 tert-부틸(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 0.564 mmol)의 용액에 TFA(0.8 mL, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻엉진 혼합물을 감압하에 농축시켜 2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(150 mg, 77.5% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[10782] *단계 6: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[5-[[2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10783] DCM(4 mL) 중 2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(150 mg, 0.437 mmol), 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(170 mg, 0.415 mmol), HATU(225 mg, 0.592 mmol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(0.4 mL, 2.30 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0 내지 20%의 MeOH와 함께 EtOAc/MeOH 유량 = 30 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[5-[[2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(200 mg, 68.9% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 735.4, 관측치 735.4.

[10784] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1382)의 합성*

[10785] DCM(4 mL) 중 tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[5-[[2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-에틸-2-피리딜]카바메이트(200 mg, 0.272 mmol)의 용액에 TFA(0.02 mL, 0.272 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini - NX 80×40 mm×3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 35% 내지 65%, 1분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 34.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.88 - 8.17 (m, 3 H), 7.36 - 7.71 (m, 2 H), 5.43 - 5.91 (m, 1 H), 3.67 - 4.20 (m, 1 H), 3.43 (br s, 1 H), 2.72 - 3.20 (m, 3 H), 1.82 - 2.63 (m, 15 H), 1.20 - 1.52 (m, 3

H), 1.15 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.84 - 0.97 (m, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.3, 관측치 535.3; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm.

[10786] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1131), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1373), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1227) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1098)의 합성*

[10787] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(5S)-2-[2-(1,3-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 0.0935 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Thar800Q; 칼럼: daicel chiralcel OJ 250 X 30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3·H_2O, v%) = 75/25; 유량: 70 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 생성물을 제공하였다.

[10788] 피크 1을 카이럴 SFC(기기: ACSSH-CO; 칼럼: daicel chiralcel IC 250 X30 mm * 5 μm; 이동상: 초임계 헥산/IPA (0.1% NH_3·H_2O, v%) = 70/30; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 추가로 정제하여 **화합물 1131** 및 화합물 **1373**을 제공하였다.

[10789] **화합물 1131:** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(피크 1, 체류 시간 = 4.028분, 단일의 미지의 거울상이성질체, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 - 8.81 (m, 1 H), 7.86 - 8.11 (m, 3 H), 7.35 - 7.51 (m, 1 H), 5.44 - 5.91 (m, 1 H), 3.39 - 4.20 (m, 7 H), 3.14 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.00 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.13 - 2.61 (m, 14 H), 1.98 (br d, *J* = 12.0 Hz, 5 H), 1.47 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.3, 관측치 535.3; HPLC: 96.51%@220nm, 96.00%@254nm; 96.7%ee.

[10790] **화합물 1373:** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4S)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(피크 2, 체류 시간 = 4.169분, 단일의 미지의 거울상이성질체, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 - 8.81 (m, 1 H), 7.86 - 8.11 (m, 3 H), 7.35 - 7.51 (m, 1 H), 5.44 - 5.91 (m, 1 H), 3.39 - 4.20 (m, 7 H), 3.14 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.00 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.13 - 2.61 (m, 14 H), 1.98 (br d, *J* = 12.0 Hz, 5 H), 1.47 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.3, 관측치 535.3; HPLC: 96.75%@220nm, 96.89%@254nm; 74.6%ee.

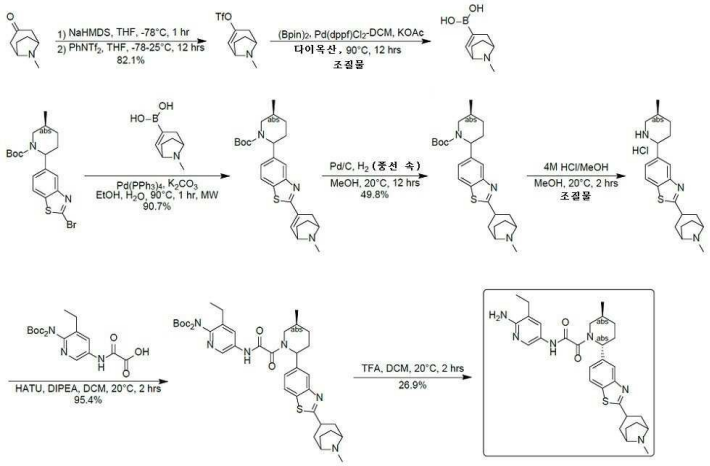
[10791] 피크 2를 카이럴 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: daicel chiralcel AD 250 X 30 mm * 10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3·H_2O, v%) = 50/50; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 추가로 정제하여 **합물 1227** 및 화합물 **1098**을 제공하였다.

[10792] **화합물 1227:** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S,4R)-1,3-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(피크 3, 체류 시간 = 4.648분, 단일의 미지의 거울상이성질체, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.90 - 8.21 (m, 3 H), 7.29 - 7.78 (m, 2 H), 5.84 (br s, 1 H), 3.67 - 4.19 (m, 1 H), 3.37 - 3.55 (m, 1 H), 2.72 - 3.18 (m, 2 H), 1.80 - 2.61 (m, 12 H), 1.47 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 1.07 - 1.35 (m, 6 H), 0.92 (br s, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.3, 관측치 535.3; HPLC: 97.75%@220nm, 100%@254nm; 98.8%ee.

[10793] **화합물 1098:** N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R,4S)-1,3-다이메틸-

4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(피크 4, 체류 시간 = 4.689분, 단일의 미지의 거울상이성질체, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.86 - 8.17 (m, 3 H), 7.32 - 7.72 (m, 2 H), 5.45 - 5.90 (m, 1 H), 3.69 - 4.18 (m, 1 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 2.95 - 3.20 (m, 1 H), 2.82 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 1.88 - 2.59 (m, 14 H), 1.47 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 1.22 - 1.31 (m, 2 H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.93 (br d, *J* = 5.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 535.3, 관측치 535.3; HPLC: 96.27%@220nm, 100%@254nm; 100%ee.

[10794] **실시예 449. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1187)의 합성**



[10795]

[10796] *단계 1: (8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일) 트라이플루오로메탄설포네이트의 합성*

[10797] THF(20 mL) 중 8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(1g, 7.18 mmol)의 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼지시키고, 이어서 1M LiHMDS/THF(13 mL, 13.0 mmol)을 -78℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 교반하였다. 이어서 THF(20 mL) 중 $PhNTf_2$(3.85g, 10.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~60%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 60 mL/분, I_2)에 의해 정제하여, (8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일) 트라이플루오로메탄설포네이트(1.6g, 82.1% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) *δ* ppm 5.95 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.44 (br dd, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 1H), 2.85 (br dd, *J* = 17.5, 3.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 - 2.26 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 3H), 1.68 (ddd, *J* = 12.9, 9.2, 6.5 Hz, 1H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 272.0, 관측치 272.0.

[10798] *단계 2: (8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일)보론산의 합성*

[10799] 다이옥산(20 mL) 중 (8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일) 트라이플루오로메탄설포네이트(1.6g, 5.90 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.86g, 7.31 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로메탄;다이클로로팔라듐;철(430 mg, 0.527 mmol)의 용액에 CH_3COOK(1.75g, 17.8 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼지시켰다. 이어서, 이 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 수층을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 DCM/MeOH(10:1)(100 mL)로 용해시켰다. 이어서, 이 용액을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 (8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일)보론산(2g, 조질물)을 황색 고체

로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 168.1, 관측치 168.1.

[10800] *단계 3: tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10801] EtOH(6 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 tert-부틸(5S)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.729 mmol), (8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일)보론산(1.5g, 8.98 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(80 mg, 0.0692 mmol) 및 K_2CO_3(300 mg, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0 내지 20%의 MeOH와 함께 EtOAc/MeOH 유량 = 60 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여, tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 90.7% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 454.2, 관측치 454.2.

[10802] *단계 4: tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10803] tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.661 mmol), Pd/C(50 mg, 50%의 물이 포함된 10%의 Pd, wt%) 및 MeOH(10 mL)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 (풍선 속) 수소 하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm; 이동상 A: 0.225% FA(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeOH; 구배: 9.5분에 B 45% 내지 75%, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 49.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 456.3, 관측치 456.2.

[10804] *단계 5: 2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸의 합성*

[10805] tert-부틸(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 0.329 mmol), MeOH(3 mL) 및 4M HCl/MeOH(3 mL, 12.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(110 mg, 조질물, HCl)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 356.2, 관측치 356.1.

[10806] *단계 6: tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

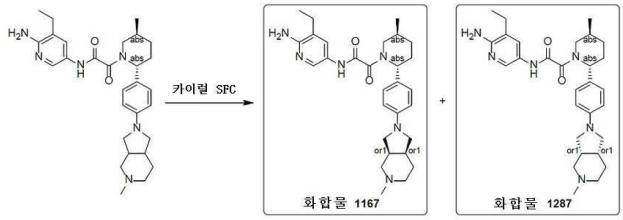
[10807] DCM(5 mL) 중 2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(110 mg, 0.281 mmol, HCl), 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(120 mg, 0.293 mmol)의 혼합물에 HATU(130 mg, 0.342 mmol) 및 DIPEA(0.25 mL, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, MeOH 0~40%와 함께 EtOAc/MeOH, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여, tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(200 mg, 95.4% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 747.4, 관측치 747.5.

[10808] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1187)의 합성*

[10809] tert-부틸 N-tert-부톡시카보닐-N-[3-에틸-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(200 mg, 0.268 mmol), DCM(3 mL) 및 TFA(3 mL, 38.9 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$

용액으로 pH = 9로 조정하고, 이어서, 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 22% 내지 52%, 1분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(8-메틸-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(39.4 mg, 26.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.01 - 8.21 (m, 1H), 7.86 - 8.01 (m, 2H), 7.61 - 7.85 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 1H), 5.44 - 5.86 (m, 1H), 3.69 - 4.13 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.33 - 3.46 (m, 3H), 2.51 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 5H), 2.17 - 2.25 (m, 2H), 1.99 - 2.15 (m, 4H), 1.78 - 1.96 (m, 4H), 1.40 - 1.55 (m, 1H), 1.17 - 1.33 (m, 3H), 1.14 (br d, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 547.3, 관측치 547.3; HPLC: 100%@220nm, 99.11%@254nm; 96.8%ee.

[10810] **실시예 450. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[rac-(3aS,7aS)-5-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1167) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[rac-(3aR,7aR)-5-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1287)의 합성**

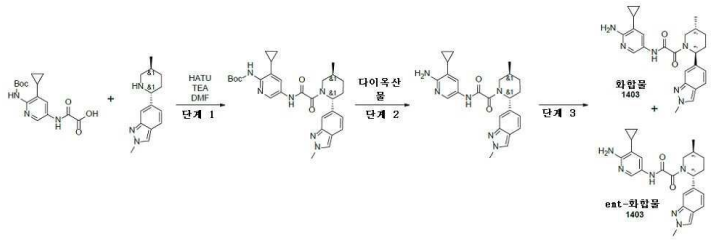
[10811] 

[10812] N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(5-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(50 mg, 0.0991 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel chiralpak AS (250 mm * 30 mm * 5 μm); 이동상: 초임계 헥산-IPA(0.1% NH_3, MeOH v%) = 60/40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장:220 nm)에 의해 정제하였다. 분획을 감압하에 농축시키고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜, **화합물 1167** 및 화합물 **1287**을 제공하였다.

[10813] **화합물 1167**: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[rac-(3aS,7aS)-5-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(11 mg, 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 1.337분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.93 - 8.13 (m, 1H), 7.49 - 7.69 (m, 1H), 7.16 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.48 - 6.60 (m, 2H), 5.58 - 5.74 (m, 1H), 3.60 - 4.00 (m, 1H), 3.23 (br s, 3H), 2.40 - 2.64 (m, 7H), 2.28 (s, 6H), 1.91 (br d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.72 (br s, 2H), 1.23 - 1.44 (m, 5H), 1.11 (br d, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 505.3, 관측치 505.4; HPLC: 98.69%@220nm, 99.23%@254nm; 100%ee.

[10814] **화합물 1287**: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[rac-(3aR,7aR)-5-메틸-3,3a,4,6,7,7a-헥사하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(13.2 mg, 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 3, 체류 시간: 2.427분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.92 - 8.19 (m, 1 H), 7.43 - 7.69 (m, 1H), 7.08 - 7.23 (m, 2H), 6.31 - 6.64 (m, 2H), 5.12 - 5.74 (m, 1H), 3.55 - 4.26 (m, 1H), 3.08 - 3.27 (m, 3H), 2.35 - 2.75 (m, 8H), 2.17 - 2.33 (m, 5H), 1.90 (br d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.70 (br d, J =8.8 Hz, 2H), 1.18 - 1.48 (m, 5H), 1.11 (br d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 505.3, 관측치 505.3; HPLC: 100%@254nm, 99.05%@254nm; 98.6%ee.

[10815] **실시예 451. N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-((2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-2*H*-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1043)의 합성**



[10816]

[10817] *단계 1: tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10818] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(0.32g, 996 μmol)을 DMFA (4.00 mL) 중 2-메틸-6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸(228 mg, 996 μmol) 및 트라이에틸아민(504 mg, 4.98 mmol, 694 μL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 교반하였다. HATU(454 mg, 1.20 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 17시간 동안 계속 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 HPLC(0-5분 40-90% 물 - MeOH; 유량: 30 mL/분, 칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100x19 mm, 5 μm)에 적용하여 tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.164g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10819] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.32; 관측치 533.2; Rt = 3.460.

[10820] *단계 2: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10821] Tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.12g, 225 μmol)를 물(2.00 mL)과 다이옥산(2.00 mL)의 화합물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 20시간 동안 교반되게 하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-5분 30-80% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: YMC-Actus Triart C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.04g, 90.2 μmol, 40.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10822] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.26; 관측치 433.4; Rt = 2.443.

[10823] *단계 3: N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-((2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-2H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[10824] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸인다졸-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.04g, 90.2 μmol)를 카이럴 크로마토그래피(Chiralpak As-H (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-((2S,5R)-5-메틸-2-(2-메틸-2*H*-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(0.01786g, 41.29 μmol, 4.47% 수율)를 제공하였다.

[10825] 분취:

[10826] **ent-화합물 1403**(Chiralpak As-H (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분)에 대한 RT = 10.623

[10827] **화합물 1403** (Chiralpak As-H (250*20, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분)에 대한 RT = 15.580.

[10828] 분석: **화합물 1403** Chiralpak As-H (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6mL/분)에 대한 RT = 9.495.

[10829] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.35 - 0.51 (m, 2H), 0.81 - 0.92 (m, 2H), 0.96 - 1.08 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.61 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.36 (m, 1H), 2.75 - 3.25 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 5.14 - 5.66 (m, 1H), 5.67 - 5.79 (m, 2H), 6.89 - 7.08 (m, 1H), 7.27 - 7.43 (m, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 1H), 7.95 - 8.09 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.40 - 10.57 (m, 1H).

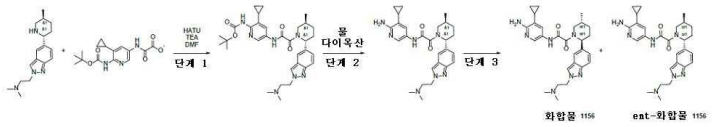
[10830] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.26; 관측치 433.2; Rt = 0.955.

[10831] 분석: **ent-화합물 1403** (Chiralpak As-H (250*4.6, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6mL/분)에 대한 RT = 13.320.

[10832] 1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.39 - 0.50 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.31 - 1.42 (m, 1H), 1.61 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.21 (m, 1H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 2.78 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.03 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 5.20 - 5.67 (m, 1H), 5.69 - 5.79 (m, 2H), 6.91 - 7.08 (m, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.40 - 10.57 (m, 1H).

[10833] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.26; 관측치 433.2; Rt = 0.955.

[10834] **실시예 452. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1156) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent-화합물 1156)의 합성**

[10835] 

[10836] *단계 1: tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10837] 다이메틸폼아마이드(2.50 mL) 중 N,N-다이메틸-2-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸-2-일]에탄아민(200 mg, 505 μmol, 3HCl 염), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(174 mg, 531 μmol, Li+ 염) 및 트라이에틸아민(256 mg, 2.53 mmol, 352 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(211 mg, 556 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-5분 50-100% 물 - ACN; 유량: 30 mL/분, 칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T, 100x19 mm, 5 μm)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(179 mg, 303 μmol, 60.1% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10838] LCMS(ESI): $[M-H]^+$ m/z: 계산치 588.39; 관측치 588.0; Rt = 2.360.

[10839] *단계 2: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10840] 물(1.00g, 55.5 mmol, 1.00 mL)을 다이옥산(2.00 mL) 중 tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(179 mg, 304 μmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-1-6분 40-40-85% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: XBridge BEH C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(101 mg, 206 μmol, 67.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10841] LCMS(ESI): $[M-H]^+$ m/z: 계산치 488.33; 관측치 488.2; Rt = 1.773.

[10842] *단계 3: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10843] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(101 mg, 206 μmol)를 카이럴 HPLC(칼럼: CHIRALCEL OJ-H 250*20, 5um, 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 유량: 10 mL/분, 10mg/inj., 10 주사s, V= 4L)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아

세트아마이드(38.0 mg, 77.6 μmol, 75.3% 수율) 화합물 1156(체류 시간= 13.490분(분석), 16.023분(분취)) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(34.0 mg, 69.4 μmol, 67.3% 수율) ent-화합물 1156(체류 시간= 25.422분(분석), 29.223분(분취))을 백색 고체로서 제공하였다.

[10844] **(화합물 1156):** N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[10845] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.37 - 0.49 (m, 2H), 0.81 - 0.90 (m, 2H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.14 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.78 - 3.26 (m, 1H), 3.45 - 4.07 (m, 1H), 4.48 (t, 2H), 5.16 - 5.67 (m, 1H), 5.67 - 5.80 (m, 2H), 7.05 - 7.25 (m, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 2H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 8.25 - 8.37 (m, 1H), 10.47 (br s, 1H).

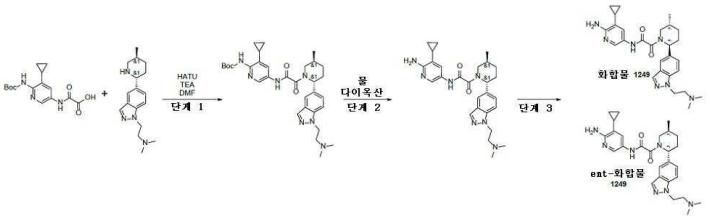
[10846] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.33; 관측치 490.2; Rt = 1.640.

[10847] **(ent-화합물 1156):** N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[10848] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.37 - 0.49 (m, 2H), 0.81 - 0.91 (m, 2H), 0.96 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.61 - 1.70 (m, 1H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.22 - 2.33 (m, 1H), 2.74 - 2.82 (m, 2H), 2.88 - 3.26 (m, 1H), 3.44 - 4.04 (m, 1H), 4.49 (t, 2H), 5.13 - 5.68 (m, 1H), 5.68 - 5.87 (m, 2H), 7.10 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.44 (m, 1H), 7.50 - 7.64 (m, 2H), 7.97 - 8.15 (m, 1H), 8.25 - 8.37 (m, 1H), 10.41 - 10.54 (m, 1H).

[10849] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.33; 관측치 490.2; Rt = 1.641.

[10850] **실시예 453. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1249) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent-화합물 1249)의 합성**

[10851] 

[10852] *단계 1: tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10853] 다이메틸폼아마이드(2.50 mL) 중 N,N-다이메틸-2-[5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸-1-일]에탄아민(200 mg, 505 μmol, 3HCl 염), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-사이클로프로필-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세테이트(174 mg, 531 μmol, Li+) 및 트라이에틸아민(256 mg, 2.53 mmol, 352 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(211 mg, 556 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-5분 50-50-80% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: YMC-Actus Triart C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(220 mg, 373 μmol, 73.8% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[10854] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 590.39; 관측치 590.2; Rt = 2.586.

[10855] *단계 2: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[10856] 물(1.00g, 55.5 mmol, 1.00 mL)을 다이옥산(2.00 mL) 중 tert-부틸 N-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(220 mg, 373 μmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(0-5분 50-90% 물 - 메탄올, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: YMC-Actus Triart C18, 100x20mm, 5 μm)에 적용하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(126 mg, 257 μmol, 68.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[10857] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.33; 관측치 490.2; Rt = 2.033.

[10858] *단계 3: N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1249) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(ent-화합물 1249)의 합성*

[10859] N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(126 mg, 257 μmol)를 카이럴 HPLC(Chiralpel OJ-H 250*20, 5-I 헥산-IPA-MeOH,60-20-20, 12 mL/분, 0.36L(15 mg)/inj., 8 inj.)에 적용하여, d N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(48.0 mg, 98.0 μmol, 76.2% 수율) 화합물 1249(체류 시간= 12.828분(분석), 16,18분(분취)) 및 N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29.0 mg, 59.2 μmol, 46.0% 수율) ent-화합물 1249(체류 시간= 18.201분(분석), 22.28분(분취))를 백색 고체로서 제공하였다.

[10860] **화합물 1249:** N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[10861] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.37 - 0.51 (m, 2H), 0.82 - 0.93 (m, 2H), 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.72 - 1.82 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 2H), 2.77 - 3.27 (m, 1H), 3.44 - 4.06 (m, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 2H), 5.18 - 5.70 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 7.98 - 8.10 (m, 2H), 10.44 - 10.60 (m, 1H).

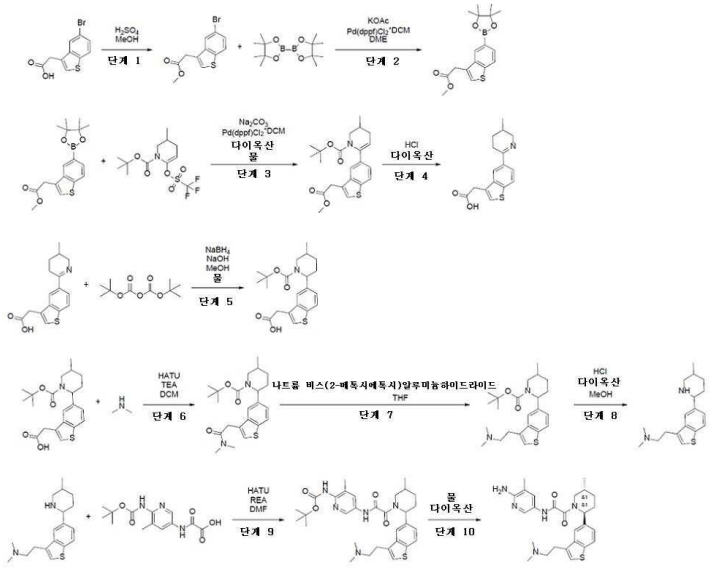
[10862] LCMS(ESI): $[M-H]^+$ m/z: 계산치 488.33; 관측치 488.2; Rt = 1.801.

[10863] **ent-화합물 1249:** N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[1-[2-(다이메틸아미노)에틸]인다졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드

[10864] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.38 - 0.48 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.60 - 1.76 (m, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 2.25 - 2.33 (m, 1H), 2.49 - 2.57 (m, 6H), 2.70 - 2.96 (m, 1H), 2.99 - 3.20 (m, 2H), 3.43 - 4.05 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.21 - 5.71 (m, 1H), 5.71 - 5.83 (m, 2H), 7.26 - 7.46 (m, 2H), 7.67 - 7.77 (m, 2H), 7.96 - 8.12 (m, 2H), 10.44 - 10.56 (m, 1H).

[10865] LCMS(ESI): $[M-H]^+$ m/z: 계산치 488.33; 관측치 488.2; Rt = 1.812.

[10866] **실시예 454. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1142)의 합성**



[10867]

[10868] *단계 1: 메틸 2-(5-브로모벤조티오펜-3-일)아세테이트의 합성*

[10869] 2-(5-브로모벤조티오펜-3-일)아세트산(0.50g, 1.84 mmol)을 건식 메탄올(20.0 mL)에 용해시키고, 황산(1.00g, 10.2 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고, 여과시켰다. 석출물을 EA(50.0 mL)에 용해시키고, $NaHCO_3$의 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 메틸 2-(5-브로모벤조티오펜-3-일)아세테이트(0.60g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였다.

[10870] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.62 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H).

[10871] *단계 2: 메틸 2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조티오펜-3-일]아세테이트의 합성*

[10872] DME(25.0 mL) 중 메틸 2-(5-브로모벤조티오펜-3-일)아세테이트(0.39g, 1.35 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(326 mg, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 아세트산칼륨(266 mg, 2.71 mmol, 169 μL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 배기시키고, 아르곤으로 다시 채웠다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(99.1 mg, 135 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $CHCl_3$에 용해시키고, 실리카 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켜 메틸 2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조티오펜-3-일]아세테이트(170 mg, 512 μmol, 37.8% 수율)를 연황색 검으로서 제공하였다.

[10873] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 333.15; 관측치 -; Rt = 4.046.

[10874] *단계 3: tert-부틸 6-[3-(2-메톡시-2-옥소-에틸)벤조티오펜-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10875] 물(100 mL) 및 다이옥산(250 mL) 중 메틸 2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조티오펜-3-일]아세테이트(19.3g, 34.8 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(11.8g, 34.1 mmol)의 교반된 용액에, 탄산나트륨(7.37g, 69.5 mmol, 2.91 mL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드(1.27g, 1.74 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, $CHCl_3$에 용해시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 실리카 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켜 tert-부틸 6-[3-(2-메톡시-2-옥소-에틸)벤조티오펜-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(15.4g, 조질물)를 갈색 검으로서 제공하였다.

[10876] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 -; Rt = 4.557.

[10877] *단계 4: 2-[5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤조티오펜-3-일]아세트산의 합성*

[10878] 다이옥산(150 mL) 및 20% 염화수소(100 mL) 중 tert-부틸 6-[3-(2-메톡시-2-옥소-에틸)벤조티오펜-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(15.4g, 24.9 mmol)의 용액을 21℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 2-[5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤조티오펜-3-일]아세트산(12.7g, 조질물, HCl염)을 갈색 검으로서 제공하였다.

[10879] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 288.10; 관측치 288.2; Rt = 2.133.

[10880] *단계 5: 2-[5-(1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-3-일]아세트산의 합성*

[10881] MeOH(250 mL) 중 2-[5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤조티오펜-3-일]아세트산(12.5g, 23.9 mmol, HCl 염)의 빙랭 용액에 수소화붕소나트륨(1.81g, 47.9 mmol, 1.69 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 1N HCl로 pH=3-4로 산성화시켰다. MeOH(250 mL) 및 물(50.0 mL) 중 수산화나트륨, 펄(1.91g, 47.9 mmol, 899 μL)을 첨가하고 나서 다이-tert-부틸 다이카보네이트(5.22g, 23.9 mmol, 5.49 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/물로 분배시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 물을 pH=1로 산성화시키고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 2-[5-(1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-3-일]아세트산(9.15g, 23.5 mmol, 98.2% 수율)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

[10882] LCMS(ESI): $[M-boc]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 290.2; Rt = 4.087.

[10883] *단계 6: tert-부틸 2-[3-[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10884] 2-[5-(1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-3-일]아세트산(1.00g, 2.57 mmol), HATU(1.17g, 3.08 mmol) 및 TEA(779 mg, 7.70 mmol, 1.07 mL)를 건식 DCM(25.0 mL)에서 실온에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다.다이메틸아민(419 mg, 5.13 mmol, 540 μL, HCl 염)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 진공중 농축시켜 tert-부틸 2-[3-[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.30g, 조질물)를 갈색 검으로서 제공하였다.

[10885] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.26; 관측치 -; Rt = 4.352.

[10886] *단계 7: tert-부틸 2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[10887] THF(25.0 mL) 중 tert-부틸 2-[3-[2-(다이메틸아미노)-2-옥소-에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.10g, 2.64 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드(3.05g, 10.6 mmol, 3.02 mL, 70% 순도)를 불활성 분위기에서 첨가하였다. 실온에서 12시간 교반 후, 얻어진 혼합물을 1N NaOH로 반응중지시키고, MTBE(2x25.0 mL)로 추출하고, 건조시키고, 진공중 건조상태로 농축시켜 tert-부틸 2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.10g, 조질물)를 갈색 검으로서 제공하였다.

[10888] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 403.29; 관측치 403.2; Rt = 3.089.

[10889] *단계 8: N,N-다이메틸-2-[5-(5-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-3-일]에탄아민의 합성*

[10890] MeOH(25.0 mL) 중 tert-부틸 2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.21g, 3.01 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(4.00g, 110 mmol, 5.00 mL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켜 N,N-다이메틸-2-[5-(5-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-3-일]에탄아민(0.90g, 2.40 mmol, 79,2%)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

[10891] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 303.23; 관측치 303.2; Rt = 1.129.

[10892] *단계 9: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[10893] N,N-다이메틸-2-[5-(5-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-3-일]에탄아민(0.45g, 1.20 mmol, 2HCl 염), HATU(456 mg, 1.20 mmol) 및 TEA(607 mg, 5.99 mmol, 835 μL)를 건식 DMF(5.00 mL)에서 실온에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(354 mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 계속 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 HPLC(0.5-6.5분 63% 물-아세토나이트릴+NH_3, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL; 아세토나이트릴) 칼럼: YMC-ACTUS TRIART C18 100*20 5 마이크로M) tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(159 mg, 274 μmol, 22.9% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[10894] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 580.34; 관측치 580.4; Rt = 3.059.

[10895] *단계 10: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1141)의 합성*

[10896] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(159 mg, 274 μmol)를 물(2.00 mL)/다이옥산(2.00 mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 얻어진 혼합물을 진공중 건조상태로 농축시켰다. 잔사를 HPLC(1차 시행: 45-70% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴+NH_3; 유량 30mL/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 칼럼 xbridgeC18 100x19mm 5um (R); 2차 시행: 10-40% 0.5-6.5분 물-ACN+FA; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4mL/분 acn); 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 적용하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에틸]벤조티오펜-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(61.4 mg, 128 μmol, 46.7% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

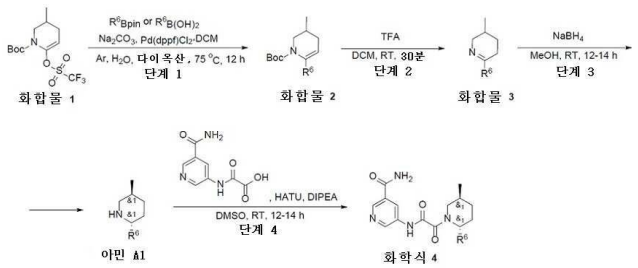
[10897] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.79 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.06 - 2.18 (m, 1H), 2.22 - 2.26 (m, 6H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 2H), 3.28 - 3.30 (m, 1H), 3.65 - 4.11 (m, 1H), 5.25 - 5.60 (m, 1H), 5.59 - 5.77 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.53 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 7.92 - 8.07 (m, 2H), 10.46 - 10.59 (m, 1H).

[10898] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.28; 관측치 480.4; Rt = 2.171.

[10899] *반응식 D. 화학식 4의 화합물의 합성*

[10900] 화학식 4의 화합물은 R^1이 H이고, R^2가 -C(=O)NH_2이고 R^3, R^4 및 R^8이 H이고, R^7이 -Me인 화학식 (I), (Ia) 및 (Ib)의 화합물이다.

[10901] **일반적 절차 4**

[10902] 

[10903] *단계 1: 화합물 1*(1.0 eq), 대응하는 보론산(1.25 eq), 탄산나트륨(3 eq), Pd(dppf)Cl_2·DCM(0.04 eq), 물(1 mL) 및 1,4-다이옥산(2 mL)을 8 ml 바이알에 넣고, 글러브 박스에 Ar을 주입하였다. 이 반응 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 바이알에 물(4 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 분리시킨 유기층을 농축시켜 조질의 **화합물 2**를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[10904] *단계 2:* DCM 중 조질의 **화합물 2**(0.5 mL)의 용액에, TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 증발시키고, 잔사를 DCM(5 mL)에 용해시켰다. 유기층을 NaOH의 수성 용액으로 2회 세척하고, 감압하에 농축시켜 조질의 **화합물 3**을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

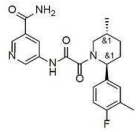
[10905] *단계 3*: $NaBH_4$(1.1 eq)를 메탄올(4 mL) 중 조질의 **화합물 3**(1 eq)의 용액에 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 DCM(5 mL)에 용해시키고, 물로 2회 세척하였다. 유기층을 진공중 농축시켜 조질의 **아민 A1**을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[10906] *예시적인 커플링 절차 1:* 아민 A1(~1 eq), 2-((5-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산트라이에틸암모늄염(~1.1 eq), HATU(1.1 eq), DIPEA(1.5 eq)를 DMSO에서 하룻밤 교반하였다. 목적하는 생성물의 존재의 LCMS 확인 후, 이 반응 혼합물을 HPLC(Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼, 이동상으로서 H_2O-MeOH, 유량 15 ml/분, 시행 시간 5분)에 적용하여, **화학식 4**의 순수한 화합물을 제공하였다.

[10907] *예시적인 커플링 절차 2*: 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(~1eq), HATU(~1.1eq) 및 트라이에틸아민(~3eq)을 건식 DMF에 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 여기에 아민 A1(~1eq)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(예컨대, (0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)), 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 적용하여, 화학식 4의 화합물을 제공하였다.

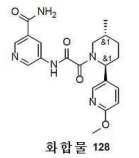
[10908] 상기 절차에 따라서, 라이브러리의 출발 물질의 변형을 생성하였다. 시약의 몰비 및 반응 조건을 일련의 각 반응에서 동일하게 유지시켰다. 최종 생성물의 수율 및 LC-MS 및 NMR 설명은 다음 페이지에 제시된다. 모든 보론산 및 피나콜레이트는 상업적 Enamine 스톡이다.

[10909] **실시예 455. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 131)의 합성**

[10910] 
화합물 131

[10911] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 12.8 mg, 9.18% ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 8.92 (m, 2H), 9.53 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 3.381분.

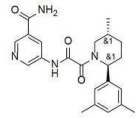
[10912] **실시예 456. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 128)의 합성**

[10913] 
화합물 128

[10914] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 6.1 mg, 4.38% ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.74 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 2.770분.

[10915] **실시예 457. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카**

복스아마이드(화합물 118)의 합성

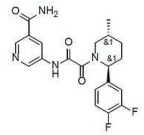


화합물 118

[10916]

[10917] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 5.2 mg, 3.77% ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.33 (m, 6H), 3.44 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 6.03 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 8.69 (m, 1H), 8.94 (m, 2H), 9.79 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.4; Rt = 3.518분.

[10918] **실시예 458. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 263)의 합성**

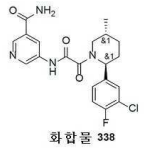


화합물 263

[10919]

[10920] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 8.3 mg, 5.89% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.07 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 2.00 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.29 (m, 1H), 2.78 - 3.26 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 1H), 5.06 - 5.65 (m, 1H), 7.10 - 7.23 (m, 1H), 7.33 - 7.50 (m, 2H), 7.51 - 7.68 (m, 1H), 8.10 - 8.23 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.17 - 11.33 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 3.123분.

[10921] **실시예 459. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 338)의 합성**

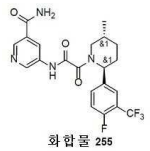


화합물 338

[10922]

[10923] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 1.7 mg, 1.16% LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.308분

[10924] **실시예 460. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 255)의 합성**



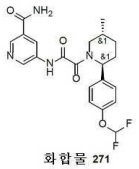
화합물 255

[10925]

[10926] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 17.7 mg, 11.18% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 - 1.07 (m, 3H), 1.21 - 1.42 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.84 - 1.98 (m, 1H), 2.04 - 2.31 (m, 2H), 2.73 - 3.28 (m, 1H), 3.45 - 4.04 (m, 1H), 5.15 - 5.71 (m, 1H), 7.48 - 7.72 (m, 4H), 8.07 - 8.22 (m, 1H), 8.39 - 8.56 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.97 (m, 1H), 11.17 - 11.36 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.281분.

[10927] **실시예 461. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피**

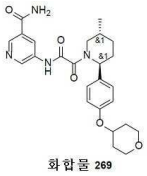
리딘-3-카복스아마이드(화합물 271)의 합성



[10928]

[10929] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량:13.3 mg, 8.79% ^{1}H R (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.69 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 2.16 - 2.29 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.46 - 4.04 (m, 1H), 5.10 - 5.60 (m, 1H), 7.06 - 7.33 (m, 3H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.13 - 11.35 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 432.2; 관측치 433.2; Rt = 3.218분.

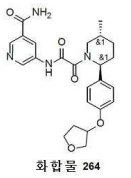
[10930] **실시예 462. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(옥산-4-일옥시)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 269)의 합성**



[10931]

[10932] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 8.1 mg, 4.96% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.49 - 1.57 (m, 2H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.79 - 3.21 (m, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 3H), 3.80 - 3.98 (m, 2H), 4.48 - 4.59 (m, 1H), 5.02 - 5.60 (m, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 1H), 8.67 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.08 - 11.35 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 3.057분.

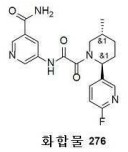
[10933] **실시예 463. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(옥솔란-3-일옥시)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 264)의 합성**



[10934]

[10935] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 5.4 mg, 3.41% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 2H), 1.97 - 2.13 (m, 1H), 2.15 - 2.23 (m, 2H), 2.77 - 3.23 (m, 1H), 3.40 - 3.70 (m, 1H), 3.73 - 4.00 (m, 4H), 4.95 - 5.04 (m, 1H), 5.05 - 5.63 (m, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 8.11 - 8.20 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 11.13 - 11.28 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 2.921분.

[10936] **실시예 464. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(6-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 276)의 합성**

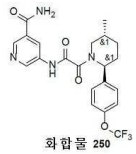


화합물 276

[10937]

[10938] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 14.9 mg, 11.05% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.62 - 1.70 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 1.99 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 2.70 - 3.25 (m, 1H), 3.48 - 4.23 (m, 1H), 5.21 - 5.78 (m, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 1H), 7.87 - 8.00 (m, 1H), 8.07 - 8.26 (m, 2H), 8.36 - 8.52 (m, 1H), 8.65 - 8.78 (m, 1H), 8.78 - 8.94 (m, 1H), 11.21 (br s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 385.3; 관측치 386.2; Rt = 2.738분.

[10939] **실시예 465. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메톡시)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 250)의 합성**

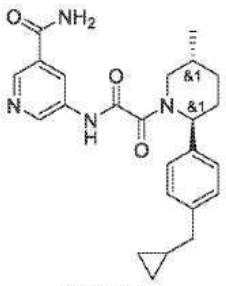


화합물 250

[10940]

[10941] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 10.3 mg, 6.53% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.11 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 1H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.29 (m, 1H), 2.79 - 3.20 (m, 1H), 3.38 - 4.08 (m, 1H), 5.09 - 5.71 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.13 - 11.31 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 1.299분.

[10942] **실시예 466. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(사이클로프로필메틸)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 273)의 합성**

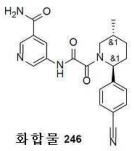


화합물 273

[10943]

[10944] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 12.4 mg, 8.42% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.14 - 0.19 (m, 2H), 0.41 - 0.47 (m, 2H), 0.88 - 0.97 (m, 1H), 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.23 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.77 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.29 (m, 1H), 2.43 - 2.45 (m, 1H), 2.49 - 2.52 (m, 1H), 2.74 - 3.20 (m, 1H), 3.45 - 4.04 (m, 1H), 5.08 - 5.63 (m, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 4H), 7.49 - 7.64 (m, 1H), 8.05 - 8.28 (m, 1H), 8.38 - 8.54 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.22 (br s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.4; Rt = 3.738분.

[10945] **실시예 467. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-사이아노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 246)의 합성**

[10946] 
화합물 246

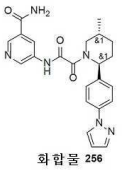
[10947] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 8.0 mg, 5.34% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.56 - 1.65 (m, 1H), 1.66 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 2.13 (m, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 1H), 2.73 - 3.25 (m, 1H), 3.47 - 4.31 (m, 1H), 5.22 - 5.77 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 7.83 - 7.89 (m, 2H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.72 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.18 - 11.32 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 1.017분.

[10948] **실시예 468. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 337)의 합성**

[10949] 
화합물 337

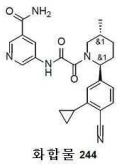
[10950] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 14.7 mg, 8.96% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.17 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 468.2; 관측치 469.2; Rt = 3.388분.

[10951] **실시예 469. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 256)의 합성**

[10952] 
화합물 256

[10953] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 10.8 mg, 7.2% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.29 - 1.44 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.32 (m, 1H), 2.77 - 3.17 (m, 1H), 3.47 - 4.06 (m, 1H), 5.17 - 5.74 (m, 1H), 6.50 - 6.55 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 2H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 2H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.83 - 8.94 (m, 1H), 11.05 - 11.39 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 432.2; 관측치 433.2; Rt = 3.037분.

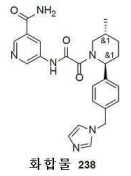
[10954] **실시예 470. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-사이아노-3-사이클로프로필페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 244)의 합성**

[10955] 
화합물 244

[10956] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 2.9 mg, 1.93% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.75 - 0.84 (m, 2H), 0.97 - 1.15 (m, 5H), 1.23 - 1.38 (m, 1H), 1.51 - 1.63 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.99 - 2.27 (m,

3H), 2.75 - 3.23 (m, 1H), 3.42 - 4.06 (m, 1H), 5.13 - 5.65 (m, 1H), 6.89 - 6.99 (m, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 1H), 7.70 - 7.83 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.39 - 8.57 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.93 (m, 1H), 11.12 - 11.35 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 431.2; 관측치 432.2; Rt = 1.306분.

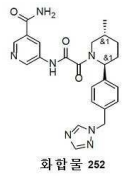
[10957] **실시예 471. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-{4-[(1H-이미다졸-1-일)메틸]페닐}-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 238)의 합성**



[10958]

[10959] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 26.6 mg, 17.02% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.08 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.00 - 2.26 (m, 2H), 2.74 - 3.24 (m, 1H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 5.13 - 5.57 (m, 3H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.61 - 8.66 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.12 - 11.28 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 446.2; 관측치 447.2; Rt = 0.809분.

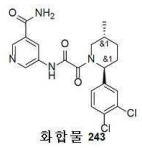
[10960] **실시예 472. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-{4-[(1H-1,2,4-트라이아졸-1-일)메틸]페닐}피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 252)의 합성**



[10961]

[10962] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 22.2 mg, 14.17% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.08 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.00 - 2.26 (m, 2H), 2.74 - 3.24 (m, 1H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 5.13 - 5.57 (m, 3H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.61 - 8.66 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.12 - 11.28 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 447.2; 관측치 448.2; Rt = 1.008분.

[10963] **실시예 473. 5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 243)의 합성**

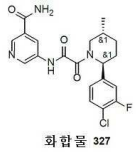


[10964]

[10965] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 13.4 mg, 8.79% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.08 (m, 3H), 1.24 - 1.42 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.78 - 1.97 (m, 1H), 2.01 - 2.28 (m, 2H), 2.76 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 4.09 (m, 1H), 5.12 - 5.58 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.09 - 11.34 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 435.3; 관측치 437.1; Rt = 1.336분.

[10966] **실시예 474. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘**

-3-카복스아마이드(화합물 327)의 합성

[10967] 

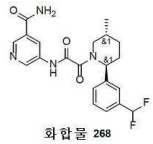
[10968] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 7.0 mg, 4.78% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.24 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 1.311분.

[10969] **실시예 475. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 247)의 합성**

[10970] 

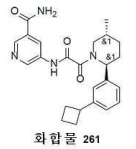
[10971] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 9.8 mg, 7.28% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.08 (m, 3H), 1.29 - 1.43 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.74 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.08 (m, 1H), 5.13 - 5.69 (m, 1H), 7.05 - 7.22 (m, 3H), 7.37 - 7.50 (m, 1H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.29 (br s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 1.235분.

[10972] **실시예 476. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[3-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 268)의 합성**

[10973] 

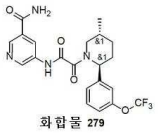
[10974] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 7.6 mg, 5.21% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.60 - 1.69 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.04 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.74 - 3.25 (m, 1H), 3.51 - 4.10 (m, 1H), 5.18 - 5.75 (m, 1H), 6.90 - 7.15 (m, 1H), 7.45 - 7.67 (m, 5H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.41 - 8.55 (m, 1H), 8.69 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.98 (m, 1H), 11.19 - 11.34 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 3.096분.

[10975] **실시예 477. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-사이클로부틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 261)의 합성**

[10976] 

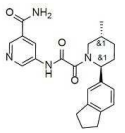
[10977] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 1.8 mg, 1.22% LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.386분.

[10978] **실시예 478. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메톡시)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 279)의 합성**

[10979] 
화합물 279

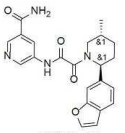
[10980] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 19.6g, 12.43% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.58 - 1.68 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 2.01 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 2.71 - 3.24 (m, 1H), 3.47 - 4.07 (m, 1H), 5.19 - 5.70 (m, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 1H), 11.17 - 11.38 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 3.477분.

[10981] **실시예 479. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(2,3-다이하이드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 277)의 합성**

[10982] 
화합물 277

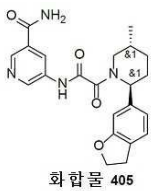
[10983] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 4.8 mg, 3.73% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 3H), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 2.77 - 2.85 (m, 4H), 3.23 - 3.27 (m, 1H), 3.46 - 4.01 (m, 1H), 4.99 - 5.62 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 8.06 - 8.22 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 9.01 (m, 1H), 11.02 - 11.40 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 3.466분.

[10984] **실시예 480. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(1-벤조퓨란-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 241)의 합성**

[10985] 
화합물 241

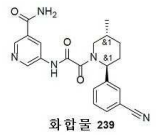
[10986] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 10.0 mg, 7.03% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.28 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.77 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.05 - 2.20 (m, 1H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 2.81 - 3.21 (m, 1H), 3.47 - 4.06 (m, 1H), 5.18 - 5.75 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 11.11 - 11.39 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.1; Rt = 1.248분.

[10987] **실시예 481. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 405)의 합성**

[10988] 
화합물 405

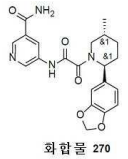
[10989] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 8.8 mg, 6.0% ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 1H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.82 - 3.14 (m, 2H), 3.46 - 4.04 (m, 1H), 4.23 - 4.59 (m, 3H), 5.05 - 5.60 (m, 1H), 6.68 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 1H), 7.56 - 7.69 (m, 1H), 8.10 - 8.26 (m, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 1H), 8.72 - 8.83 (m, 1H), 8.84 - 8.96 (m, 1H), 11.08 - 11.38 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 3.179분.

[10990] **실시예 482. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-사이아노페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 239)의 합성**

[10991] 
화합물 239

[10992] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 14.5 mg, 10.58% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.83 - 1.08 (m, 3H), 1.23 - 1.39 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 2.00 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 2.73 - 3.26 (m, 1H), 3.48 - 4.06 (m, 1H), 5.12 - 5.72 (m, 1H), 7.56 - 7.71 (m, 3H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.40 - 8.54 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 11.15 - 11.39 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.2; Rt = 1.169분.

[10993] **실시예 483. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(1,3-다이옥사인단-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 270)의 합성**

[10994] 
화합물 270

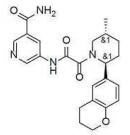
[10995] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 2.4 mg, 1.67% LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.0; Rt = 1.181분.

[10996] **실시예 484. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 265)의 합성**

[10997] 
화합물 265

[10998] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 11.7 mg, 7.69% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.08 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 2.03 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 2.70 - 3.24 (m, 1H), 3.50 - 4.07 (m, 1H), 5.22 - 5.76 (m, 1H), 7.57 - 7.72 (m, 5H), 8.08 - 8.19 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 1H), 8.67 - 8.78 (m, 1H), 8.78 - 8.93 (m, 1H), 11.29 (br s, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.373분.

[10999] **실시예 485. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이하이드로-2H-1-벤조피란-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 341)의 합성**

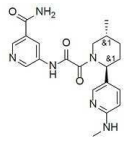


화합물 341

[11000]

[11001] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 10.2 mg, 6.90% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.19 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 3.122분.

[11002] **실시예 486. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(메틸아미노)피리딘-3-일]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 209)의 합성**

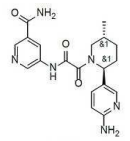


화합물 209

[11003]

[11004] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 18.3 mg, 13.19% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 6.46 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.19 (m, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 0.782분.

[11005] **실시예 487. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(6-아미노피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 224)의 합성**

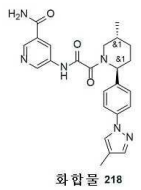


화합물 224

[11006]

[11007] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 6.7 mg, 5.01% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.96 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.88 (m, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.1; Rt = 0.742분.

[11008] **실시예 488. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 218)의 합성**

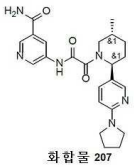


화합물 218

[11009]

[11010] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 20.8 mg, 13.31% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (s, 4H), 2.26 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.29 (s, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 446.2; 관측치 447.2; Rt = 1.234분

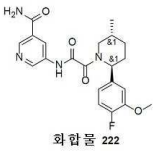
[11011] **실시예 489. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 207)의 합성**



[11012]

[11013] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 10.9 mg, 7.13% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.89 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 3.61 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.15 (m, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 0.866분.

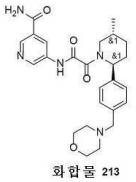
[11014] **실시예 490. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 222)의 합성**



[11015]

[11016] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 2.2 mg, 1.52% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (m, 3H), 3.71 (m, 4H), 5.34 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.27 (s, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.219분.

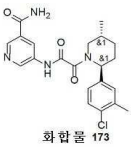
[11017] **실시예 491. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-{4-[(몰폴린-4-일)메틸]페닐}피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 213)의 합성**



[11018]

[11019] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 20.4 mg, 12.52% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.55 (m, 4H), 5.38 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.22 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 466.2; Rt = 0.854분.

[11020] **실시예 492. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-클로로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 173)의 합성**

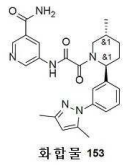


[11021]

[11022] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 12.8 mg, 8.81% LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.359분.

[11023] **실시예 493. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[3-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트**

아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 153)의 합성

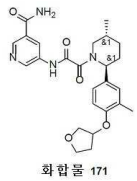


화합물 153

[11024]

[11025] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 15.1 mg, 9.37% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.03 (dd, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 6.05 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.26 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 460.2; 관측치 461.2; Rt = 1.160분.

[11026] **실시예 494. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[3-메틸-4-(옥솔란-3-일옥시)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 171)의 합성**

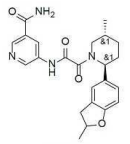


화합물 171

[11027]

[11028] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 21.6 mg, 12.23% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.11 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.76 (m, 5H), 4.97 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.19 (m, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 466.3; 관측치 467.2; Rt = 1.175분.

[11029] **실시예 495. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-5-일)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 151)의 합성**

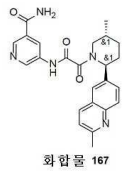


화합물 151

[11030]

[11031] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 22.4 mg, 15.15% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.37 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 11.19 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.263분.

[11032] **실시예 496. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 167)의 합성**



화합물 167

[11033]

[11034] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 18.2 mg, 12.05% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.24 (m, 2H), 8.50 (m, 1H), 8.84 (m, 2H), 11.30 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 431.2; 관측치 432.2; Rt = 0.859분.

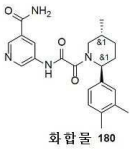
[11035] **실시예 497. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로-4-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 162)의 합성**



[11036] 화합물 162 p1718-2

[11037] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 8.6 mg, 6.17% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.25 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 1.189분.

[11038] **실시예 498. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 180)의 합성**



[11039] 화합물 180

[11040] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 13.1 mg, 9.49% ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.18 (m, 7H), 3.08 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.20 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.274분.

[11041] **실시예 499. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 179)의 합성**



[11042] 화합물 179

[11043] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 25.4 mg, 17.49% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.31 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.26 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.4; Rt = 1.319분.

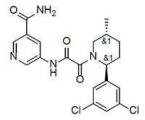
[11044] **실시예 500. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 416)의 합성**



[11045] 화합물 416

[11046] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 3.4 mg,2.35% ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.21 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 2.07 - 2.22 (m, 1H), 2.79 - 3.26 (m, 1H), 3.52 - 4.11 (m, 1H), 5.12 - 5.68 (m, 1H), 6.95 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.25 (m, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 2H), 8.08 - 8.30 (m, 1H), 8.37 - 8.60 (m, 1H), 8.71 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 9.02 (m, 1H), 11.21 - 11.45 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^{+}$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.0; Rt = 1.209분.

[11047] **실시예 501. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 206)의 합성**



[11048] 화합물 206

[11049] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 2.5 mg, 1.64% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.31 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 1.377분.

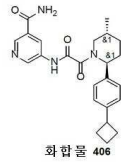
[11050] **실시예 502. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-아미노-4-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 280)의 합성**



[11051] 화합물 280

[11052] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 4.9 mg, 3.37% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 - 1.06 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 2H), 2.81 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.03 (m, 1H), 5.02 - 5.29 (m, 1H), 5.29 - 5.51 (m, 2H), 6.45 - 6.54 (m, 1H), 6.73 - 6.83 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.93 (m, 1H), 10.73 - 11.52 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.199분.

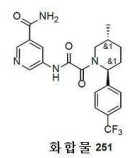
[11053] **실시예 503. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-사이클로부틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 406)의 합성**



[11054] 화합물 406

[11055] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 27.1 mg, 15.5% ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.76 - 1.90 (m, 2H), 1.91 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 2.15 (m, 3H), 2.18 - 2.34 (m, 3H), 2.80 - 3.29 (m, 1H), 3.50 - 4.06 (m, 1H), 5.12 - 5.65 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 4H), 7.55 - 7.70 (m, 1H), 8.05 - 8.28 (m, 1H), 8.45 - 8.58 (m, 1H), 8.75 - 8.85 (m, 1H), 8.85 - 8.97 (m, 1H), 11.09 - 11.39 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.420분.

[11056] **실시예 504. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 251)의 합성**

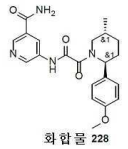


[11057] 화합물 251

[11058] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 3.4 mg, 2.27% ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.07 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m,

1H), 2.73 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.12 (m, 1H), 5.18 - 5.80 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 8.07 - 8.23 (m, 1H), 8.41 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 1H), 11.16 - 11.33 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.0; Rt = 1.366분.

[11059] **실시예 505. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 228)의 합성**



화합물 228

[11060]

[11061] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 2.1 mg, 1.51% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 5.34 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.26 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 1.195분.

[11062] **실시예 506. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,5-다이메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 428)의 합성**

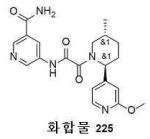


화합물 428

[11063]

[11064] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 14.7 mg, 7.2% ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 - 1.10 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.83 - 3.20 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 0.7H), 3.68 - 3.80 (m, 6H), 3.97 - 4.07 (m, 0.3H), 5.08 - 5.61 (m, 1H), 6.33 - 6.55 (m, 3H), 7.55 - 7.69 (m, 1H), 8.11 - 8.23 (m, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 1H), 8.73 - 8.82 (m, 1H), 8.83 - 8.93 (m, 1H), 11.18 - 11.42 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.0; Rt = 3.024분.

[11065] **실시예 507.** rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 225)의 **합성**

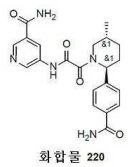


화합물 225

[11066]

[11067] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 1.3 mg, 0.94% LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 398.2; Rt = 1.088분.

[11068] **실시예 508. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-카바모일페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 220)의 합성**



화합물 220

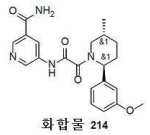
[11069]

[11070] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 16.7 mg, 11.65% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.40

(m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.27 (m, 1H).

[11071] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 0.944분.

[11072] **실시예 509. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 214)의 합성**

[11073] 

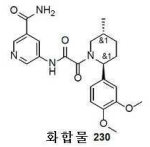
[11074] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 19.1 mg, 13.76% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 3.66 (m, 4H), 5.36 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.27 (s, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 1.177분.

[11075] **실시예 510. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 208)의 합성**

[11076] 

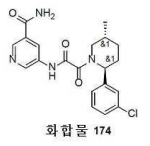
[11077] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 24.1 mg, 16.61% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 5.32 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.25 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.181분.

[11078] **실시예 511. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3,4-다이메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 230)의 합성**

[11079] 

[11080] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 12.4 mg, 8.31% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.74 (m, 7H), 5.33 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 11.25 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 426.2; 관측치 427.2; Rt = 1.142분.

[11081] **실시예 512. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 174)의 합성**

[11082] 

[11083] 일반적 절차 1에 의해 제조됨. 수득량: 5.7 mg, 4.06% ^{1}H NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 7.39

(m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.84 (m, 2H), 11.29 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 1.250분.

[11084] **실시예 513. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-카바모일페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 125)의 합성**

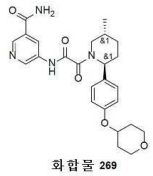


[11085]

[11086] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 2.9 mg, 2.02%

[11087] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.4; Rt = 2.455분.

[11088] **실시예 514. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(옥산-4-일옥시)페닐]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 269)의 합성**



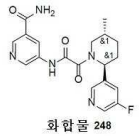
[11089]

[11090] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 8.1 mg, 4.96%

[11091] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.49 - 1.57 (m, 2H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.89 (m, 1H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.79 - 3.21 (m, 1H), 3.40 - 3.49 (m, 3H), 3.80 - 3.98 (m, 2H), 4.48 - 4.59 (m, 1H), 5.02 - 5.60 (m, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 1H), 8.67 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.08 - 11.35 (m, 1H).

[11092] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 3.057분.

[11093] **실시예 515. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 248)의 합성**



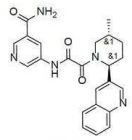
[11094]

[11095] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 7.3 mg, 5.41%

[11096] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 - 1.09 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.01 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.32 (m, 1H), 2.76 - 3.26 (m, 1H), 3.46 - 4.08 (m, 1H), 5.25 - 5.76 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.42 - 8.53 (m, 3H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.93 (m, 1H), 11.20 - 11.31 (m, 1H).

[11097] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 385.3; 관측치 386.1; Rt = 1.031분.

[11098] **실시예 516. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(퀴놀린-3-일)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 257)의 합성**


화합물 257

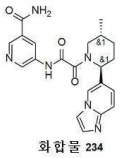
[11099] p1728-1

[11100] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 6.6 mg, 4.52%

[11101] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.82 - 1.13 (m, 3H), 1.31 - 1.50 (m, 1H), 1.71 - 1.81 (m, 1H), 1.85 - 1.99 (m, 1H), 2.06 - 2.34 (m, 1H), 2.65 - 3.23 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.56 - 4.11 (m, 1H), 5.39 - 5.97 (m, 1H), 7.47 - 7.64 (m, 2H), 7.69 - 7.79 (m, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 8.07 - 8.19 (m, 1H), 8.26 - 8.34 (m, 1H), 8.38 - 8.55 (m, 1H), 8.64 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.88 (m, 1H), 8.88 - 8.94 (m, 1H), 11.03 - 11.68 (m, 1H).

[11102] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 417.2; 관측치 418.0; Rt = 1.045분.

[11103] **실시예 517. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-{이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 234)의 합성**

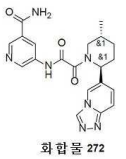
[11104] 
화합물 234

[11105] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 6.7 mg, 4.71%

[11106] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.15 (m, 3H), 1.30 - 1.47 (m, 1H), 1.80 - 2.01 (m, 2H), 2.02 - 2.24 (m, 2H), 2.83 - 3.27 (m, 1H), 3.46 - 4.07 (m, 1H), 5.15 - 5.76 (m, 1H), 6.86 - 7.27 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 3H), 7.87 - 7.96 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.44 - 8.58 (m, 2H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 11.25 (br s, 1H).

[11107] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.1; Rt = 0.800분.

[11108] **실시예 518. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-{[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일}피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 272)의 합성**

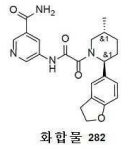
[11109] 
화합물 272

[11110] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 5.2 mg, 3.65%

[11111] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.42 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.74 - 3.15 (m, 1H), 3.50 - 4.07 (m, 1H), 5.17 - 5.64 (m, 1H), 7.23 - 7.48 (m, 1H), 7.49 - 7.62 (m, 1H), 7.74 - 7.86 (m, 1H), 8.06 - 8.18 (m, 1H), 8.37 - 8.49 (m, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 1H), 8.64 - 8.75 (m, 1H), 8.76 - 8.92 (m, 1H), 9.15 - 9.23 (m, 1H), 11.24 (br s, 1H).

[11112] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 2.016분.

[11113] **실시예 519. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 282)의 합성**

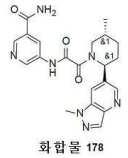
[11114] 
화합물 282

[11115] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 7.3 mg, 5.11%

[11116] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.06 (m, 3H), 1.25 - 1.37 (m, 1H), 1.67 - 1.79 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 2.81 - 3.11 (m, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 2H), 3.42 - 3.98 (m, 1H), 4.44 - 4.53 (m, 2H), 4.96 - 5.66 (m, 1H), 6.65 - 6.82 (m, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 8.07 - 8.23 (m, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 1H), 8.71 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.96 (m, 1H), 11.05 - 11.31 (m, 1H).

[11117] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.4; Rt = 2.925분.

[11118] **실시예 520. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-{1-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일}피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 178)의 합성**

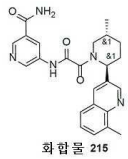
[11119] 
화합물 178

[11120] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 14.1 mg, 9.56%

[11121] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.48 (m, 2H), 8.80 (m, 2H), 11.24 (m, 1H)

[11122] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.0; Rt = 1.003분.

[11123] **실시예 521. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(8-메틸퀴놀린-3-일)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 215)의 합성**

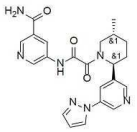
[11124] 
화합물 215

[11125] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 3.8 mg, 2.52%

[11126] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.72 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.90 (m, 2H), 11.29 (m, 1H)

[11127] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 431.2; 관측치 432.2; Rt = 1.137분.

[11128] **실시예 522. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[5-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 226)의 합성**



화합물 226

[11129]

[11130] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 20.5 mg, 13.51%

[11131] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.50 (m, 2H), 8.64 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 11.29 (m, 1H)

[11132] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 433.2; 관측치 434.2; Rt = 1.031분.

[11133] **실시예 523. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일]피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 221)의 합성**



화합물 221

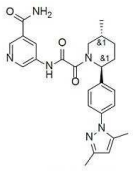
[11134]

[11135] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 19.2 mg, 12.60%

[11136] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.81 (m, 3H), 11.33 (s, 1H).

[11137] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 435.2; 관측치 436.2; Rt = 1.173분.

[11138] **실시예 524. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 157)의 합성**



화합물 157

[11139]

[11140] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 15.5 mg, 9.62%

[11141] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.17 (m, 3H), 2.29 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 5.86 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[11142] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 460.3; 관측치 461.2; Rt = 1.129분.

[11143] **실시예 525. rac-5-{2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 403)의 합성**



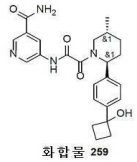
화합물 403

[11144]

[11145] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 2.2 mg, 1.45%

[11146] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.247분.

[11147] **실시예 526. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시사이클로부틸)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 259)의 합성**

[11148] 
화합물 259

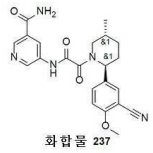
[11149] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 11.3 mg, 7.54%

[11150] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.55 - 1.74 (m, 2H), 1.81 - 1.94 (m, 2H), 1.97 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 3H), 2.31 - 2.37 (m, 2H), 2.77 - 3.25 (m, 1H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.12 - 5.68 (m, 2H), 7.24 - 7.34 (m, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 11.15 - 11.34 (m, 1H).

[11151] LCMS(ESI): $[M+3H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 439.2; Rt = 1.201분.

[11152] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.4; Rt = 3.108분.

[11153] **실시예 527. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(3-사이아노-4-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 237)의 합성**

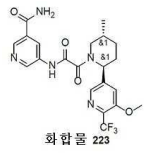
[11154] 
화합물 237

[11155] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 8.5 mg, 5.76%

[11156] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.07 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 2.78 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 3.49 (m, 0.6H), 3.86 - 3.92 (m, 3H), 3.95 - 4.00 (m, 0.4H), 4.98 - 5.61 (m, 1H), 7.19 - 7.31 (m, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 3H), 8.10 - 8.20 (m, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 1H), 8.70 - 8.79 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.18 - 11.34 (m, 1H).

[11157] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 2.961분.

[11158] **실시예 528. rac-5-{2-[(2R,5S)-2-[5-메톡시-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 223)의 합성**

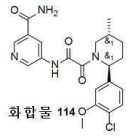
[11159] 
화합물 223

[11160] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 15.4 mg, 9.45%

[11161] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.96 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.28 (m, 1H).

[11162] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 466.2; Rt = 1.193분.

[11163] **실시예 529. rac-rac-5-{2-[(2R,5S)-2-(4-클로로-3-메톡시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아미도}피리딘-3-카복스아마이드(화합물 114)의 합성**

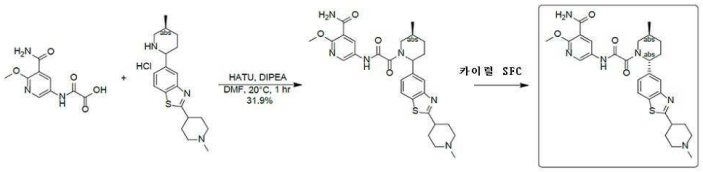
[11164] 

[11165] 일반적 절차에 의해 제조됨. 수득량: 16 mg, 10.7%

[11166] ^{1}H NMR (500 MHz, $PDCl_3$) δ 1.11 (m, 3H), 1.39 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 8.85 (m, 2H), 9.50 (m, 1H).

[11167] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 3.356분.

[11168] **실시예 530. 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1126)의 합성**

[11169] 

[11170] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

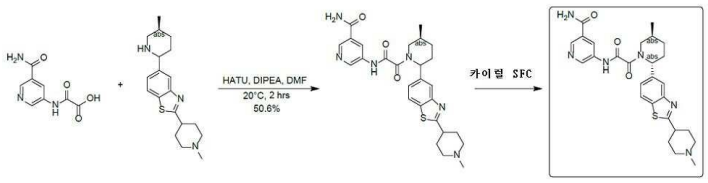
[11171] DMF(5 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(489 mg, 2.04 mmol), 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(500 mg, 1.37 mmol, HCl) 및 HATU(856 mg, 2.25 mmol)의 혼합물에 DIPEA(1.1 mL, 6.32 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 분취 HPLC 정제(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분 B 18% 내지 48%, 100% B 2.0분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(240 mg, 31.9% 수율)를 백색 건조 분말로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 551.2; 관측치 551.3.

[11172] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1126)의 합성*

[11173] 2-메톡시-5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(240 mg, 0.436 mmol)를 카이럴 SFC(기기: SFC-80Q; 칼럼: Daicel Chiralpak OD-H 250×30 mm I.D. 5 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 40/60; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜, 화합물 1126을 제공하였다.

[11174] 화합물 1126: 2-메톡시-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(160 mg, 66.7% 수율, 피크 2, 체류 시간 = 2.600분, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 공지된 거울상이성질체, 백색 건조 분말). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.35 - 8.73 (m, 2H), 7.88 - 8.01 (m, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 1H), 5.41 - 5.90 (m, 1H), 3.93 - 4.19 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.96 - 3.27 (m, 4H), 2.13 - 2.43 (m, 10H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 1.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 551.2, 관측치 551.2; HPLC: 98.13%@220nm, 99.22%@254nm; 99.7%ee.

[11175] **실시예 531. 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1255)의 합성**



[11176]

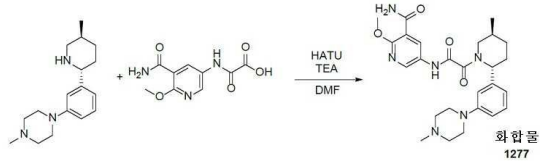
[11177] *단계 1: 5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[11178] DMF(3 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(50.0 mg, 0.239 mmol), 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(50 mg, 0.152 mmol), HATU(70 mg, 0.184 mmol) 및 DIPEA(0.08 mL, 0.459 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 0.05% NH_3-H_2O+10mM NH_4HCO_3(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 26% 내지 56%, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 50.6% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.2, 관측치 521.2.

[11179] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1255)의 합성*

[11180] 5-[[2-[(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 0.0768 mmol)를 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralcel OD-H 250 mm X 30 mm×5 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 50/50; 유량:80mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(21 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 공지된 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 6.929분, 백색 고체)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.32 - 9.17 (m, 3H), 7.84 - 8.07 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 5.44 - 5.89 (m, 1H), 3.77 - 4.07 (m, 1H), 3.46 (br d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.02 - 3.21 (m, 2H), 2.18 - 2.43 (m, 9H), 1.98 (br s, 4H), 1.50 (br s, 1H), 1.15 (br d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.2, 관측치 521.3; HPLC: 100%@220nm, 100%@254nm; 100%ee, 99.5%de.

[11181] **실시예 532. 2-메톡시-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1277)의 합성**



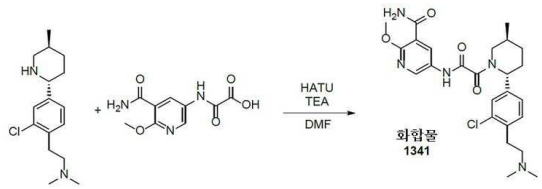
[11182]

[11183] 1-메틸-4-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진(115 mg, 420.61 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(100.60 mg, 420.61 μmol) 및 TEA(425.61 mg, 4.21 mmol, 586.24 μL)를 DMF(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(239.89 mg, 630.91 μmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(2-10분 50-70% MeOH+NH_3 유량 30mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH), 칼럼: sun fire c18)에 적용하여, 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(64 mg, 129.40 μmol, 30.77% 수율)를 제공하였다.

[11184] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.10 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 1H), 1.60 - 1.77 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.27 (m, 4H), 2.40 - 2.46 (m, 4H), 2.78 - 2.83 (m, 0.3H), 3.04 - 3.16 (m, 4H), 3.23 - 3.27 (m, 0.7H), 3.40 - 3.49 (m, 0.7H), 3.91 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 4.04 (m, 0.3H), 5.08 - 5.64 (m, 1H), 6.69 - 6.78 (m, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 2H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 2H), 8.38 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 1H), 10.94 - 11.12 (m, 1H).

[11185] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 2.246분.

[11186] **실시예 533. 5-(2-((*2R,5S*)-2-(3-클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1341)의 합성**

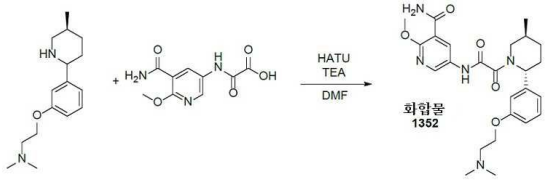
[11187] 

[11188] 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(71.54 mg, 299.11 μmol) 및 2-[2-클로로-4-[*rac*-(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-*N,N*-다이메틸-에탄아민(0.07g, 249.26 μmol)을 DMF(10 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(113.73 mg, 299.11 μmol)에 이어서 TEA(75.67 mg, 747.77 μmol, 104.22 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 13시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.3g를 분취 30-90% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30mL/분에 의해 정제하여 생성물 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[*rac*-(*2R,5S*)-2-[3-클로로-4-[2-(다이메틸아미노)에틸]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(0.0179g, 35.66 μmol, 14.31% 수율) 를 제공하였다.

[11189] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.53 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.46 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 11.09 (m, 1H).

[11190] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 502.2; 관측치 503.2; Rt = 2.589분.

[11191] **실시예 534. 5-(2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1352)의 합성**

[11192] 

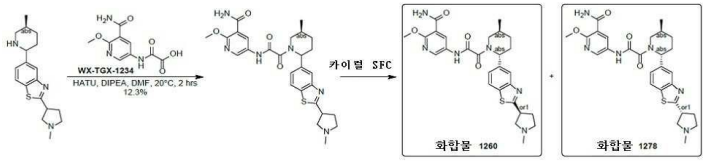
[11193] *N,N*-다이메틸-2-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(200 mg, 762.23 μmol), 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(182.31 mg, 762.23 μmol) 및 TEA(385.65 mg, 3.81 mmol, 531.20 μL)를 DMF(2 mL)에 혼합하고, 여기에 HATU(347.79 mg, 914.67 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, 정제하여(2-10분 40-65% MeOH+NH_3, 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeOH+NH_3) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M), 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(36.4 mg, 75.28 μmol, 9.88% 수율) 및 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(124.7 mg, 257.88 μmol, 33.83% 수율)를 제공하였다.

[11194] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.08 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 2.17 - 2.21 (m, 6H), 2.55 - 2.62 (m, 3H), 2.77 - 3.25 (m, 1H),

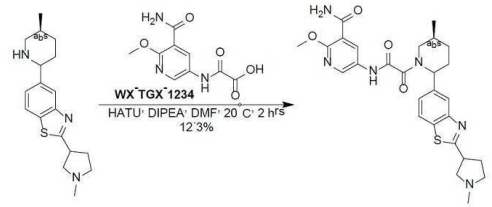
3.36 - 3.49 (m, 1H), 3.91 - 3.98 (m, 3H), 4.00 - 4.06 (m, 2H), 5.09 - 5.65 (m, 1H), 6.80 - 6.94 (m, 3H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.67 - 7.81 (m, 2H), 8.38 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.60 (m, 1H), 10.96 - 11.14 (m, 1H).

[11195] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 483.2; 관측치 484.2; Rt = 2.191분.

[11196] **실시예 535. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1260) 및 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1278)의 합성**

[11197] 

[11198] *단계 1: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[11199] 

[11200] DMF(6 mL) 중 2-[(5-카바모일-6-메톡시-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(400 mg, 1.67 mmol), 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-5-[rac-(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(500 mg, 1.58 mmol)의 혼합물에 HATU(760 mg, 2.00 mmol) 및 DIPEA(0.87 mL, 4.99 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40 mm * 3 μm; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)가 포함된 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 28% 내지 58%, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(110 mg, 12.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. HPLC: 89.17%@220nm, 93.20%@254nm.

[11201] *단계 2: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1260) 및 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1278)의 합성*

[11202] 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(110 mg, 0.205 mmol)를 SFC(기기: Berger, multigr AM-II; 칼럼: Daicel chiralpak IC 250 mm X 30 mm×5 μm; 이동상: 초임계 CO_2/MeOH-MeCN(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 50/50; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하였다. 분획을 감압하에 농축시키고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 **화합물 1260** 및 화합물 **1278**을 제공하였다.

[11203] **화합물 1260**: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(30.5 mg, 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 1, 체류 시간: 3.854분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.57 - 8.72 (m, 1H), 8.34 - 8.54 (m, 1H), 7.87 - 8.00 (m, 2H), 7.42 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 - 5.87 (m, 1H), 4.00 - 4.16 (m, 3H), 3.91 (br s, 1H), 3.76 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (br d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.74 - 2.94

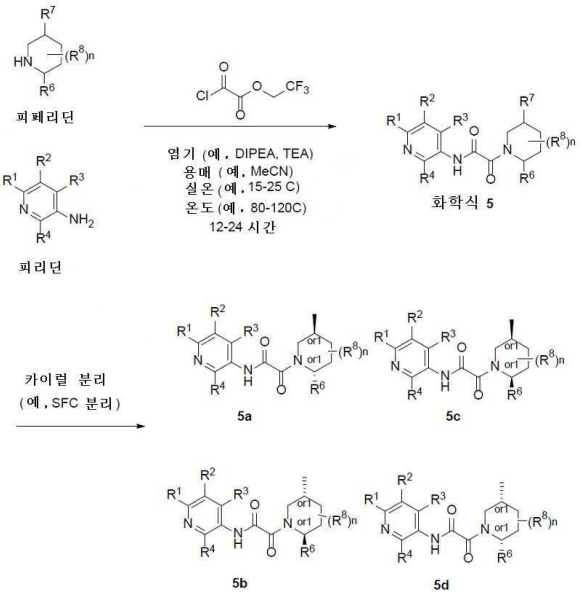
(m, 3H), 2.43 (s, 4H), 2.19 - 2.38 (m, 3H), 1.94 (br s, 2H), 1.46 (br d, J =11.9 Hz, 1H), 1.14 (br d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 537.2, 관측치 537.2; HPLC: 99.36%@220nm, 100%@254nm; 98.6%ee.

[11204] **화합물 1278**: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(31.5 mg, 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간: 7.108분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.58 - 8.75 (m, 1H), 8.33 - 8.54 (m, 1H), 7.80 - 8.08 (m, 2H), 7.34 - 7.52 (m, 1H), 5.37 - 5.93 (m, 1H), 3.99 - 4.17 (m, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.76 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.43 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.24 (m, 1H), 2.73 - 2.95 (m, 3H), 2.43 (s, 4H), 2.17 - 2.38 (m, 3H), 1.94 (br s, 2H), 1.46 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.14 (br d, J = 6.3 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 537.2, 관측치 537.2; HPLC: 98.90%@220nm, 100%@254nm; 98.7%ee.

[11205] *반응식 E - 화학식 5의 화합물의 합성*

[11206] 화학식 5의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 및 R^8이 본 명세서에 기재된 바와 같은 것인 화학식 (I)의 화합물이다.

[11207] **일반적 절차 5**



[11208]

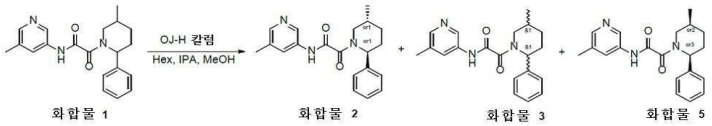
[11209] 분리 단계는 선택적이고, 상세히 설명된 절차에 기재된 바와 같이, 소정의 경우에 시스/트랜스 부분입체이성질체를 분리하는 데, 소정의 경우에 별개의 거울상이성질체를 분리하는 데 사용되는 것에 유의한다. 소정의 경우에, 출발 피페리딘은 정의된 시스 또는 트랜스 배치에 있고 - 이러한 경우에, 카이럴 분리 단계는 묘사된 4개 중 2개의 거울상이성질체로만 얻는다.

[11210] **일반적 라이브러리 절차**

[11211] DIPEA(1.5 당량 + 1.0 당량, 반응물의 염 형성이 사용된 경우)를 MeCN(0.7 mL) 중 피리딘 반응물(1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 나서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트(1.0 당량)를 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하고, 피페리딘 반응물(1.1 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 이어서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, MeOH(2.0 mL)를 첨가하였다. 맑은 용액이 관찰될 때까지 현탁액을 교반하고, SiliaMetS DMT(Di머캅토triazine)(50.0 mg)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DMSO(0.5 mL)에 재용해시켰다. 얻어진 용액을 HPLC(DAD 및 질량-검출기가 장비된 Agilent 1260 Infinity systems; SunFire C18 Prep Guard Cartridge가 구비된 Waters SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 100 A, 5mkm, 19*100 mm, 100 A, 10 mkm,

19*100 mm; 이동상으로서 MeOH-H_2O, 시행 시간 5분)에 적용하여 화학식 5의 생성물을 제공하였다.

[11212] **실시예 536. 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 2), 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 3), 2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 5)**

[11213] 

[11214] 2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-N-(5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 1**)를 일반적 라이브러리 절차에 의해 제조하였다. 수득량: 11.3 mg(11.3%).

[11215] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 2.81 (m, 0.4H), 3.28 (m, 0.6H), 4.11 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.95 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 10.88 (m, 1H).

[11216] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 3.157분.

[11217] 카이럴 분리 조건: 기기: 분취 Agilent HPLC 1200 (DAD); 역상 및 구배: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 mL/분 칼럼: CHIRALPAK OJ-H, 250 * 20 mm, 5 μm; 주입 용적: 600 mL

[11218] 3가지 생성물이 관찰되었다: 2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(6.35 mg, 18.82 μmol, 12.12% 수율)(**화합물 2**; 베이지색 고체), 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(3.54 mg, 10.49 μmol, 6.76% 수율)(회색 고체), 2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(10.16 mg, 30.11 μmol, 19.39% 수율)(베이지색 고체).

[11219] **2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 3(부분입체이성질체의 혼합물로서 얻어짐):**

[11220] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.27 (m, 1H).

[11221] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 337.18; 관측치 339.03; Rt = 4.808분.

[11222] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 10.295분.

[11223] **2-[(2S,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 5**(10.16 mg, 30.11 μmol, 19.39% 수율):

[11224] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.29 (m, 1H).

[11225] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 337.18; 관측치 339.03; Rt = 4.743분.

[11226] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 mL/분) = 28.230분.

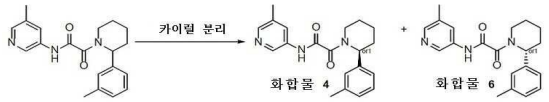
[11227] **2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 화합물 2:**

[11228] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.33 (m, 1H).

[11229] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 337.18; 관측치 339.03; Rt = 4.740분.

[11230] RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 70

[11231] **실시예 537. *N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*)-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 *N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*)-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 4 및 화합물 6)의 카이럴 분리**

[11232] 

[11233] *N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(34.6 mg, 102.54 μmol)(일반적 절차를 통해서 제조됨)를 카이럴 크로마토그래피(칼럼: Chiralpak OJ-H 250 x 30 mm, 5 um; 이동상: CO_2-MeOH, 60-40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 225 nm)에 적용하여, *N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*)-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(12.42 mg, **화합물 4**) 및 *N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*)-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 **화합물 6**을 얻었다.

[11234] ***N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*)-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 4)**

[11235] ^{1}H NMR (DMSO+CCl_4, 500 MHz): δ (ppm) 1.60 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.35 (m, 6H), 2.45 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 10.91 (m, 1H).

[11236] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.0; Rt = 4.543분.

[11237] 카이럴 HPLC: Rt = 3.864분 (칼럼: CHIRALPAK OJ-H, 150 x 4.6 mm, 5 μm; 이동상: CO_2-MeOH, 60-40; 유량: 2.0 mL/분).

[11238] ***N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*)-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 6).**

[11239] ^{1}H NMR (DMSO+CCl_4, 500 MHz) δ (ppm) 1.58 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.35 (m, 6H), 2.46 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 10.91 (m, 1H).

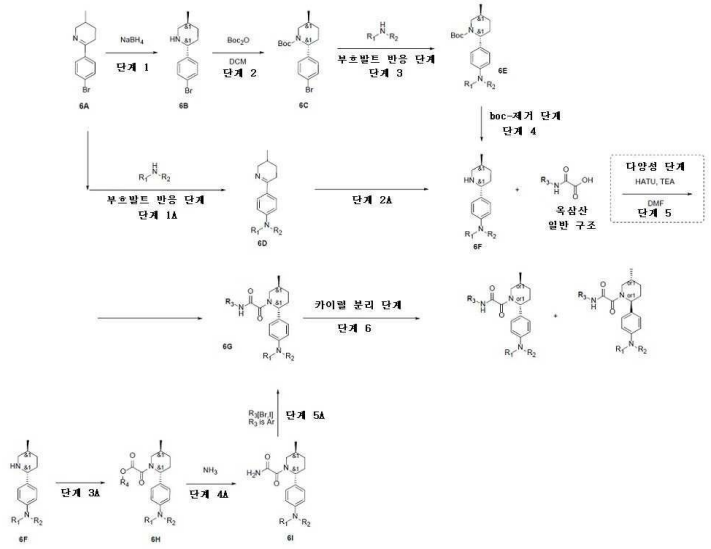
[11240] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.0; Rt = 4.542분.

[11241] 카이럴 HPLC: Rt = 5.894분 (칼럼: CHIRALPAK OJ-H, 150 x 4.6 mm, 5 μm; 이동상: CO_2-MeOH, 60-40; 유량: 2.0 mL/분)

[11242] *반응식 F - 화학식 6의 화합물의 합성*

[11243] 화학식 6의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8 이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[11244] **일반적 절차 6**



[11245]

[11246] *단계 1: 6B의 합성*

[11247] **6A**(1.0 당량)의 용액에, 수소화붕소나트륨(1.0 당량)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공중 제거하였다. 잔사를 물(2 mL)로 희석시키고, DCM(3*4 mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 진공중 제거하여 **6B**를 얻었다.

[11248] *단계 1A: 3.1D의 합성*

[11249] 용매(5 mL) 중 **6A**(1.0 당량)의 교반된 용액에 염기(2.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. 리간드(0.05 당량) 및 Pd 촉매(0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70...100℃에서 14...36시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해 모니터링), 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, SiO_2의 박층을 통해서 여과시키고, 용매(2 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 진공중 제거하고, 잔사를 정제에 적용하여 **6D**를 제공하였다.

[11250] **부흐발트(Buchwald) 반응 단계:**

방법:	Pd 촉매	염기	리간드	불활성 분위기	용매	온도	시간
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	다이옥산	100°C	18 시간
B	$Pd_2(dba)_3$	K t-부톡사이드	CyJohnPhos	Ar	톨루엔	100°C	16 시간
C	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	다이옥산	100°C	15-36 시간

[11251]

[11252] *단계 2: 6C의 합성*

[11253] **6B**(1.0 당량)를 DCM(5 mL)에 용해시키고, DCM(2 mL) 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.02 당량)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다(격렬한 기체 방출!). 얻어진 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 **화합물 및 사용 방법**을 제공하였다.

[11254] *단계 2A: 6F의 합성*

[11255] **6D**(1.0 당량)의 용액에, 수소화붕소나트륨(1.0 당량)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공중 제거하였다. 잔사를 물(2 mL)로 희석시키고, DCM(3*4 mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 진공중 제거하여 **6F**를 얻었다.

[11256] *단계 3: 6E의 합성*

[11257] 용매(5 mL) 중 **6C**(1.0 당량)의 교반된 용액에 염기(2.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기

시켰다. 리간드(0.05 당량) 및 Pd 촉매(0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 70...100℃에서 14...36시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해 모니터링됨), 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, SiO_2의 박층을 통해서 여과시키고, 용매(2 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 진공중 제거하고, 잔사를 정제에 적용하여 **6E**를 제공하였다.

[11258] **부흐발트 반응 단계:**

방법:	Pd 촉매	염기	리간드	불활성 분위기	용매	온도	시간
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	다이옥산	100°C	16-24 시간
B	Pd G4 RuPhos	LiHMDS	RuPhos	Ar	THF	70°C	18 시간
C	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	다이옥산	100°C	15-36 시간
D	Pd G4 RuPhos	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	다이옥산	100°C	16 시간
E	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	다이옥산	100°C	15 시간
F	$Pd_2(dba)_3$	Na t-부톡사이드	CyJohnPhos	Ar	톨루엔	80°C	16 시간

[11259]

[11260] *단계 3A: 6H의 합성*

[11261] MeCN(2 mL) 중 벤질 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.1 당량)의 용액을 MeCN(4 mL) 중 **6F**(1.0 당량) 및 DIPEA(2.5 당량)의 교반된 용액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공중 증발시켰다. 잔사를 HPLC 정제에 적용하여 **6I**를 제공하였다.

[11262] *단계 4: 6 F의 합성*

[11263] **6E**(1.0 당량)를 용매(2...10 mL)에 용해시키고, 산(50.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1...4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 제거하여 **6F**를 얻었다.

[11264] *Boc-제거 단계:*

방법	산	용매	온도	시간
A	HCl(다이옥산 중 4.0M 용액)	MeOH	RT	30 분...12 시간
B	TFA	DCM	20...50 °C	1 시간
C	H_2O	다이옥산	100 °C	12...16 시간

[11265]

[11266] *단계 4A: 6I의 합성*

[11267] 6H의 용액(1.0 당량)을 MeOH 중 암모니아 용액(20.0 당량)에 혼합하고, 45℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공중 제거하여 **6I**를 제공하였다

[11268] *단계 5: 6G의 합성*

[11269] **6F**(1.0 당량), 옥살산(1.0 당량) 및 TEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq) 또는 DIPEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq)를 DMF 또는 DMS+SO에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(1.5 eq)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 **6G**를 얻었다.

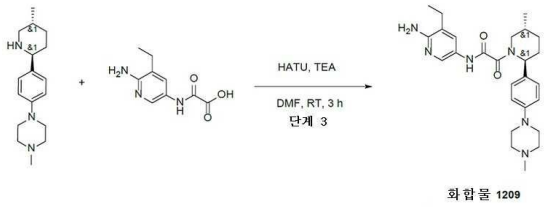
[11270] *단계 5A: 6G의 합성*

[11271] **6I**(1.0 당량), R_3I(1.0 당량), CuI(0.2 당량), CuI(0.2 당량), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(0.2 당량) 및 Cs_2CO_3를 Ar 분위기하에 다이옥산(6 mL)에서 함께 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동

안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과 제거하였다. 여과액을 HPLC에 적용하여 6G를 제공하였다.

[11272] **실시예 538. rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1209), rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1371) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1116)의 합성**

[11273] *단계 1: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1209)의 합성*

[11274] 

화합물 1209

[11275] 일반적 절차 반응식 F 단계 5에 의해 제조됨

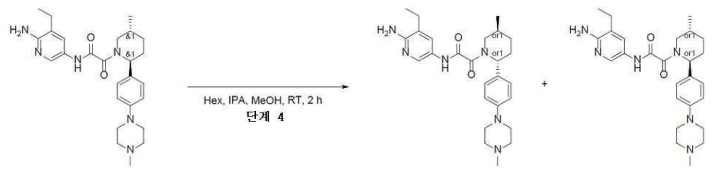
[11276] HPLC 조건: 45 - 60% 0 - 5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올); YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um

[11277] 수득량: 0.4 g(33.63%)

[11278] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.13 (m, 6H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 1.78 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.18 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.34 - 2.39 (m, 2H), 2.40 - 2.44 (m, 4H), 2.70 (d, 0.5H), 3.07 - 3.12 (m, 4H), 3.17 (d, 0.5H), 3.37 - 4.00 (m, 1H), 5.01 - 5.55 (m, 1H), 5.57 - 5.67 (m, 2H), 6.88 - 6.97 (m, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 10.44 - 10.54 (m, 1H).

[11279] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 465.2; Rt = 1.937분.

[11280] *단계 2: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1371) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1116)의 합성*

[11281] 

화합물 1209 화합물 1371 화합물 1116

[11282] 일반적 절차 반응식 F 단계 6에 의해 제조됨

[11283] **카이럴 분리 조건:** Chiralpak AS-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10, 12 mL/분, 주입 부피: 200.000 μl; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 264 nm), 화합물 1371에 대한 체류시간 = 88.90분 및 화합물 1116에 대한 체류시간 = 62.12분

[11284] **화합물 1371:**

[11285] 수득량: 140.0 mg(35.0%)

[11286] RT(Chiralpak IA(250*4.6 mm, 5 mkm), MeOH - IPA, 50 - 50, 0.8 mL/분) = 48.14분.

[11287] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.34 (m, 7H), 1.65 - 2.20 (m, 8H), 2.35 - 2.42 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.05 - 3.18 (m, 4H), 3.40 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.05 - 5.63 (m, 3H), 6.90 - 6.93 (m, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (d, 1H), 8.01 - 8.05 (d, 1H), 10.49 (m, 1H).

[11288] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 0.830분.

[11289] **화합물 1116:**

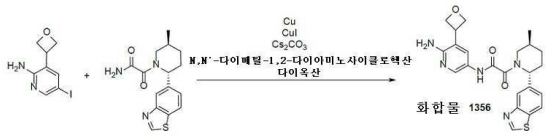
[11290] 수득량: 190.0 mg(47.5%)

[11291] RT(Chiralpak IA(250*4.6 mm, 5 mkm), MeOH - IPA, 50 - 50, 0.8 mL/분) = 32.53분.

[11292] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.34 (m, 7H), 1.67 - 2.20 (m, 8H), 2.35 - 2.43 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.06 - 3.19 (m, 4H), 3.40 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 5.04 - 5.63 (m, 3H), 6.90 - 6.93 (m, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (d, 1H), 8.01 - 8.05 (d, 1H), 10.49 (m, 1H).

[11293] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 466.2; Rt = 0.826분.

[11294] **실시예 539. N-[6-아미노-5-(옥세탄-3-일)-3-피리딜]-2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1356)의 합성**

[11295] 

[11296] 2-[(2R,5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(140 mg, 362 μmol)를 다이옥산(2.00 mL) 중 5-아이오도-3-(옥세탄-3-일)피리딘-2-아민(100 mg, 362 μmol), Cu(11.5 mg, 181 μmol), 요오드화구리(I)(6.90 mg, 36.2 μmol, 1.23 μL) 및 탄산세슘(236 mg, 724 μmol)의 혼합물에 첨갛였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반되게 하였다. 얻어진 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 HPLC(0.5-6.5분 20-0% 물 - ACN, +0.1% vol.의 25% 수성 NH_3, 30 mL/분, 칼럼: XBridge, 100x19mm, 5 μm)에 적용하였다. 얻어진 물질(44.3mg)을 카이럴 HPLC(1차 시행 - Chiralcel OJ-H (250*21, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 mL/분, 38.717분에 주 피크; 2차 시행 - Chiralpak IA II (250*21, 5 mkm), IPA-MeOH,50-50, 10 mL/분)에 적용하여, 화합물 1356(20.7mg, 99+ee, 2회 시행 후)을 제공하였다.

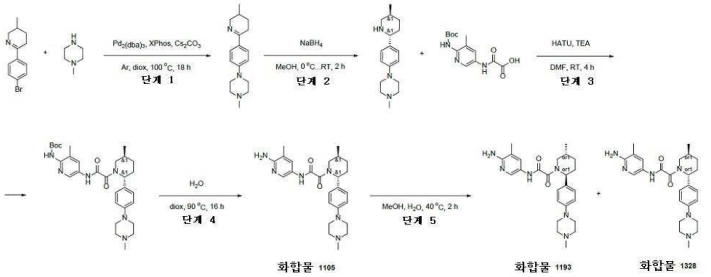
[11297] 분석: 화합물 1356(Chiralcel OJ-H (250*4.6 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0,6 mL/분)에 대한 RT - 39.803분.

[11298] 1H NMR(600 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 0.92 - 1.06 (m, 3H), 1.22 - 1.41 (m, 2H), 1.72 - 1.92 (m, 2H), 2.08 - 2.33 (m, 2H), 2.80 - 2.83 (m, 1H), 3.86 - 4.56 (m, 3H), 4.87 - 4.95 (m, 2H), 5.35 - 5.74 (m, 3H), 7.43 - 7.76 (m, 3H), 8.02 - 8.19 (m, 2H), 9.39 - 9.41 (m, 1H), 10.61 - 10.67 (m, 1H)

[11299] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.19; 관측치 452.0; Rt = 0.824.

[11300] 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 - 1.06 (m, 3H), 1.33 - 1.41 (m, 1H), 1.71 - 1.91 (m, 2H), 2.09 - 2.37 (m, 2H), 3.53 - 4.24 (m, 3H), 4.47 - 4.56 (m, 2H), 4.87 - 4.95 (m, 2H), 5.36 - 5.73 (m, 3H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 8.02 - 8.19 (m, 3H), 9.39 (s, 1H), 10.61 - 10.67 (d, 1H).

[11301] **실시예 540. rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1105), rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1193) 및 rel- N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1328)의 합성**



[11302]

[11303] *단계 1: 1-메틸-4-(4-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페닐)피페라진의 합성*

[11304] 일반적 절차 6 단계 1A에 의해 제조됨.

[11305] 수득량: 4.0 g(74.33%)

[11306] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 272.2; Rt = 0.608분.

[11307] *단계 2: rac-1-메틸-4-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진의 합성*

[11308] 일반적 절차 6 단계 2A에 의해 제조됨

[11309] 수득량: 3.7 g(91.82%)

[11310] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 274.4; 관측치 374.4; Rt = 0.464분.

[11311] *단계 3: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[11312] 일반적 절차 6 단계 5에 의해 제조됨

[11313] **HPLC 조건:** 40 - 90% 0 - 5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um

[11314] 수득량: 260.0 mg(43.91%)

[11315] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 552.4; 관측치 552.4; Rt = 2.770분.

[11316] *단계 4: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1105)의 합성*

[11317] 일반적 절차 6 단계 6에 의해 제조됨

[11318] **HPLC 조건:** 30 - 50% 0 - 6분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um

[11319] 수득량: 154.0 mg(72.39%)

[11320] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 451.2; Rt = 1.320분.

[11321] *단계 5: rel-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1193) 및 rel- N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1328)의 합성*

[11322] 일반적 절차 6 단계 7에 의해 제조됨

[11323] 카이럴 분리 조건: Chiralpak IB (250 * 20 mm, 10 mkm); 이동상: CO_2-MeOH, 60 - 40. 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 215 nm. 체류시간(화합물 1193) = 12.65분; 체류시간(화합물 1328) = 16.12분

[11324] **화합물 1193:**

[11325] 수득량: 49.14 mg(34.90%).

[11326] RT(Chiralpak IA, IPA - MeOH, 50 - 50, 1.0 mL/분) = 26.336분.

[11327] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 3.11 (m, 5H), 3.68 (dd, 1H), 5.57 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.47 (m, 1H).

[11328] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 452.2; Rt = 1.619분.

[11329] **화합물 1328:**

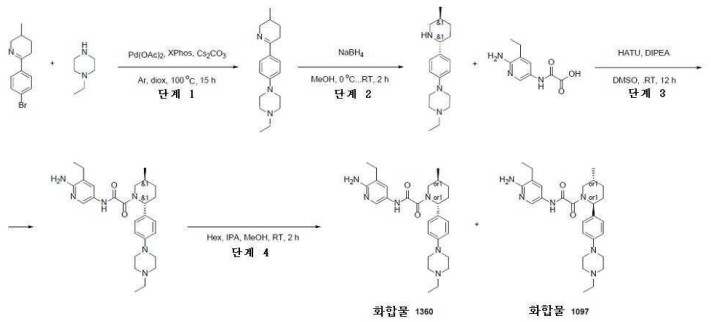
[11330] 수득량: 45.07 mg(32.01%).

[11331] RT(Chiralpak IA, IPA - MeOH, 50 - 50, 1.0 mL/분) = 34.522분.

[11332] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 2.42 (m, 5H), 3.15 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 5.57 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.15 (dd, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 10.46 (m, 1H).

[11333] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 452.2; Rt = 1.619분.

[11334] **실시예 541. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1360) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1097)의 합성**

[11335] 

[11336] *단계 1: 1-에틸-4-[4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페닐]피페라진의 합성*

[11337] 일반적 절차 6 단계 1A(방법 C)에 의해 제조됨

[11338] 수득량: 0.65 g(조질물)

[11339] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 286.2; 관측치 286.2; Rt = 0.617분.

[11340] *단계 2: rac-1-에틸-4-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진의 합성*

[11341] 일반적 절차 6 단계 2A에 의해 제조됨

[11342] 수득량: 0.39 g(95.62%)

[11343] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 288.2; Rt = 0.606분.

[11344] *단계 3: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-에틸피페라진-1--일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[11345] 일반적 절차 6 단계 5에 의해 제조됨

[11346] **HPLC 조건:** 2 - 10분 40 - 100% MeCN/H_2O 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL MeCN 칼럼; SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M

[11347] 수득량: 0.18 g(18.25%)

[11348] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 480.2; Rt = 0.781분.

[11349] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1360) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1097)의 합성*

[11350] 일반적 절차 반응식 F 단계 6에 의해 제조됨

[11351] 카이럴 분리 조건: Chiralpak AS-H(250 * 20 mm; 5 m); 이동상: 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 20℃; 파장: 205 nm, 체류시간(이성질체 A) = 11.37분; 체류시간(이성질체 B) = 19.30분

[11352] **화합물 1360:**

[11353] 수득량: 42.0 mg(23.33%)

[11354] RT(Chiralpak AS-H(250 * 20 mm; 5 m), 헥산 - IPA - MeOH, 60 - 20 - 20, 유량: 0.6 mL/분) = 12.74분.

[11355] ^{1}H NMR (600 MHz, cd_3od) δ 1.11 (d, 3H), 1.14 - 1.27 (m, 6H), 1.39 - 1.46 (m, 1H), 1.85 - 1.99 (m, 2H), 2.08 - 2.28 (m, 2H), 2.45 - 2.53 (m, 4H), 2.61 - 2.67 (m, 4H), 3.00 - 3.38 (m, 5H), 3.61 - 4.08 (m, 1H), 5.21 - 5.71 (m, 1H), 6.93 - 7.03 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.49 - 7.66 (m, 1H), 7.94 - 8.12 (m, 1H).

[11356] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.4; 관측치 479.4; Rt = 2.042분.

[11357] **화합물 1097:**

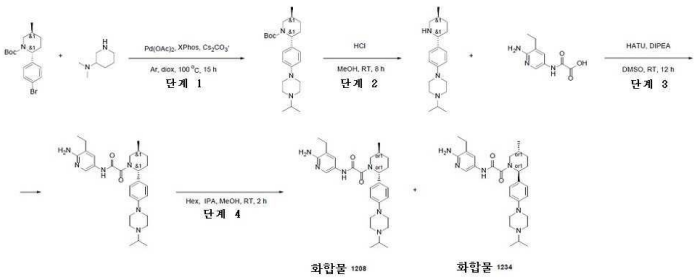
[11358] 수득량: 42.0 mg(23.33%)

[11359] RT(Chiralpak AS-H(250 * 20 mm; 5 m), 헥산 - IPA - MeOH, 60 - 20 - 20, 유량: 0.6 mL/분) = 8.94분.

[11360] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.03 (m, 6H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.93 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 1H), 2.34 - 2.41 (m, 4H), 2.49 - 2.53 (m, 4H), 2.67 - 3.20 (m, 5H), 3.37 - 4.00 (m, 1H), 5.00 - 5.55 (m, 1H), 5.57 - 5.66 (m, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 10.38 - 10.53 (m, 1H).

[11361] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.4; 관측치 479.4; Rt = 2.035분.

[11362] **실시예 542. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1208) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1234)의 합성**

[11363] 

[11364] *단계 1: rac-tert-부틸(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11365] 일반적 절차 반응식 F 단계 3(방법 C)에 의해 제조됨

[11366] 수득량: 0.7 g(조질물)

[11367] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 402.2; Rt = 1.054분.

[11368] *단계 2: rac-1-아이소프로필-4-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페라진의 합성*

[11369] 일반적 절차 반응식 F 단계 4(방법 A)에 의해 제조됨

[11370] 수득량: 0.58 g(88.88%, 2HCl)

[11371] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 302.2; Rt = 0.671분.

[11372] *단계 3: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[11373] 일반적 절차 반응식 F 단계 5에 의해 제조됨

[11374] HPLC 조건: 2 - 10분 50 - 100% 메탄올/water; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 메탄올; 칼럼 SunFire 19*100mm

[11375] 수득량: 0.178 g(18.78%)

[11376] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 493.2; Rt = 0.854분.

[11377] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1208) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1234)의 합성*

[11378] 일반적 절차 반응식 F 단계 6에 의해 제조됨

[11379] 카이럴 분리 조건: Chiralpak AS-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 70 - 15 - 15, 유량 12 mL/분; 체류시간 = 10.582분 및 체류시간 = 16.370분

[11380] **화합물 1208:**

[11381] 수득량: 72.8 mg(40.90%)

[11382] RT(Chiralpak AS-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 7.584분.

[11383] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 9H), 1.09 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.68 (dd, 1H), 5.58 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 10.47 (m, 1H).

[11384] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 493.2; Rt = 1.815분.

[11385] **화합물 1234:**

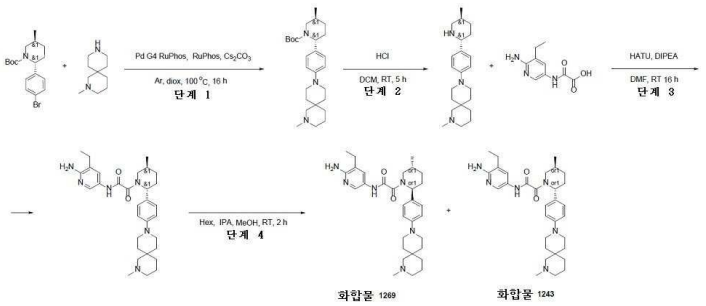
[11386] 수득량: 61.9 mg(34.78%)

[11387] RT(Chiralpak AS-H(250*20, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 9.703분.

[11388] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.99 (m, 9H), 1.09 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.68 (dd, 1H), 5.58 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 10.47 (m, 1H).

[11389] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 493.2; Rt = 1.814분.

[11390] **실시예 543. rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1269) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1243)의 합성**

[11391] 

[11392] *단계 1: tert-부틸(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11393] 일반적 절차 반응식 F 단계 3(방법 B)에 의해 제조됨

[11394] HPLC 조건: 60 - 88% 0 - 6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올); 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um

[11395] 수득량: 42.0 mg(6.74%)

[11396] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 442.4; 관측치 442.4; Rt = 2.592분.

[11397] *단계 2: rac-2-메틸-9-[4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸의 합성*

[11398] 일반적 절차 반응식 F 단계 4(방법 A)에 의해 제조됨

[11399] 수득량: 43.0 mg(99.37%, 3HCl)

[11400] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.4; 관측치 342.4; Rt = 1.466분.

[11401] *단계 3: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[11402] 일반적 절차 반응식 F 단계 5에 의해 제조됨

[11403] HPLC 조건: 60 - 100% 0 - 5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올); 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um

[11404] 수득량: 14.0 mg(20.87%)

[11405] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 533.2; Rt = 2.228분.

[11406] *단계 4: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1269) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1243)의 합성*

[11407] 일반적 절차 반응식 F 단계 6에 의해 제조됨

[11408] 카이럴 분리 조건: Chiralpak IB (250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 유량 12 mL/분; 주입 부피: 200.000 μl; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 264 nm), 체류시간(화합물 1269) = 16.655분 및 체류시간(화합물 1243) = 21.256분

[11409] **화합물 1269:**

[11410] 수득량: 3.8 mg(38.00%)

[11411] RT(Chiralpak IB (250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 16.655분.

[11412] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.11 (m, 6H), 1.22 - 1.31 (m, 3H), 1.52 - 1.67 (m, 6H), 1.81 - 2.15 (m, 8H), 2.39 - 2.40 (m, 2H), 2.69 - 2.71 (m, 1H), 3.11 - 3.18 (m, 6H), 3.39- 3.98 (m, 2H), 5.04 -

5.63 (m, 3H), 6.90 - 6.93 (m, 2H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (d, 1H), 8.01 - 8.05 (d, 1H), 10.45 - 10.49 (d, 1H).

[11413] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 533.2; Rt = 0.752분.

[11414] **화합물 1243:**

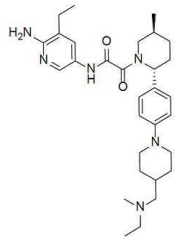
[11415] 수득량: 2.8 mg(28.00%)

[11416] RT(Chiralpak IB (250*20 mm, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6 mL/분) = 21.256분.

[11417] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.22 (m, 6H), 1.22 - 1.29 (m, 3H), 1.51 - 1.67 (m, 6H), 1.82 - 2.16 (m, 8H), 2.40 (m, 2H), 2.69 - 2.71 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 5H), 3.39 - 3.98 (m, 2H), 5.04 - 5.63 (m, 3H), 6.90 - 6.93 (m, 2H), 7.10 - 7.16 (m, 2H), 7.46 - 7.49 (d, 1H), 8.07 - 8.05 (d, 1H), 10.45 - 10.49 (d, 1H).

[11418] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 533.2; Rt = 0.758분.

[11419] **실시예 544. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-[(2R,5S)-2-[4-(4-{[에틸(메틸)아미노]메틸}피페리딘-1-일)페닐]-5-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아마이드(화합물 1232)의 합성:**



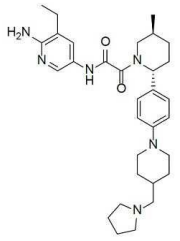
[11420]

[11421] 수득량: 13.70 mg; 26.30%.

[11422] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.94 - 0.96 (m, 3H), 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.08 - 1.18 (m, 5H), 1.23 - 1.38 (m, 1H), 1.54 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.77 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 1.92 - 2.06 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.28 - 2.33 (m, 2H), 2.39 - 2.41 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 2H), 2.72 - 3.20 (m, 1H), 3.38 - 3.43 (m, 0.7H), 3.62 - 3.66 (m, 2H), 3.93 - 4.01 (m, 0.3H), 5.02 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 6.88 - 6.93 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 1H), 10.39 - 10.56 (m, 1H).

[11423] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 521.4; 관측치 521.4; Rt = 2.050분.

[11424] **실시예 545. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(4-{4-[(피롤리딘-1-일)메틸]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-1-일]-2-옥소아세트아마이드(화합물 1276)의 합성**



[11425]

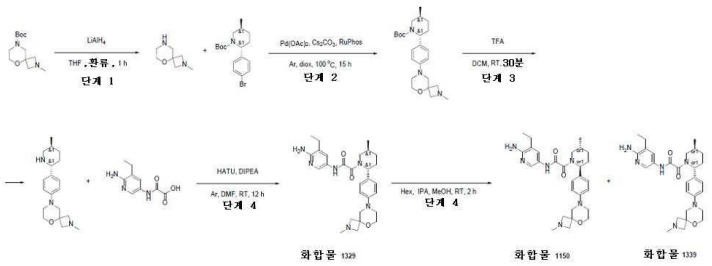
[11426] 수득량: 22.70 mg; 21.30%.

[11427] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.15 - 1.22 (m, 2H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.50 - 1.74 (m, 7H), 1.75 - 2.22 (m, 6H), 2.24 - 2.28 (m, 2H), 2.38 - 2.41 (m, 5H), 2.62 - 2.73 (m, 1H), 3.13 - 3.99 (m, 4H), 5.00 - 5.53 (m, 1H), 5.55 - 5.65 (m, 2H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 7.07

- 7.19 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 10.43 - 10.53 (m, 1H).

[11428] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 534.4; 관측치 534.4; Rt = 1.677분.

[11429] **실시예 546. rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1329), rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1150) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1339)의 합성**

[11430] 

[11431] *단계 1: rac-2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난의 합성*

[11432] $LiAlH_4$(374.08 mg, 9.86 mmol)를 THF(50 mL)에 현탁시키고, THF(50 mL) 중 tert-부틸 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(1.5g, 6.57 mmol) tert-부틸 5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(1.5g, 6.57 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 반응이 완결된 후에, 반응 혼합물 1시간 동안 환류시키고, 이어서 실온까지 냉각되게 하였다. 사전 냉각된 반응 혼합물에 물(10 mL)을 조심하여 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 THF(3*40 mL)로 헹구고, 여과액을 진공 중 농축시켜 조질의 2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난(1.2g, 8.44 mmol, 128.43% 수율)을 얻었다. 얻어진 물질은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[11433] 수득량: 1.2 g(조질물)

[11434] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.23 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.77 - 2.97 (m, 4H), 3.41 - 3.43 (m, 2H), 3.55 - 3.57 (m, 2H), 4.84 (s, 2H).

[11435] *단계 2: rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-2,6-다이아자스피로[3.5]노난-6-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11436] 일반적 절차 반응식 F 단계 3 (방법 E)에 의해 제조됨

[11437] 수득량: 0.1 g(48.12%)

[11438] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 416.4; 관측치 416.4; Rt = 1.064분.

[11439] *단계 3: rac-2-메틸-8-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난의 합성*

[11440] 일반적 절차 반응식 F 단계 4 (방법 B)에 의해 제조됨

[11441] 수득량: 0.12 g(조질물)

[11442] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 316.2; 관측치 316.2; Rt = 0.분분.

[11443] *단계 4: rac-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1329)의 합성*

[11444] 일반적 절차 반응식 F 단계 5에 의해 제조됨

[11445] HPLC 조건: 40 - 50% 2 - 10분; 물/MeCN; 유량 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeCN; 칼럼 SunFire 19*100 mm, 5 um

[11446] 수득량: 28.0 mg(14.53%)

[11447] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.71 - 0.78 (m, 1H), 0.99 - 1.13 (m, 5H), 1.29 - 2.20 (m, 5H), 2.32 - 2.40 (m, 4H), 2.89 - 2.90 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 3H), 3.38 - 3.42 (m, 3H), 3.64 - 4.19 (m, 3H), 5.05 - 5.63 (m, 3H), 6.93 - 6.97 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.99 - 8.16 (m, 1H), 10.47 - 10.54 (m, 1H).

[11448] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.4; 관측치 507.4; Rt = 2.217분.

[11449] *단계 5: rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1150) 및 rel-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-8-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1339)의 합성*

[11450] 일반적 절차 반응식 F 단계 6에 의해 제조됨

[11451] 카이럴 분리 조건: Chiracel OD-H(250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10; Flow = 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm; 체류시간(이성질체 A) = 63.71분, 체류시간(이성질체 B) = 85.15분.

[11452] **화합물 1339:**

[11453] 수득량: 12.21 mg(48.84%)

[11454] RT (Chiracel OD-H(250 * 20 mm, 5 mkm); 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10; 0.6 mL/분) = 75.345분.

[11455] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.32 (t, 1H), 1.68 (d, 1H), 1.85 (d, 1H), 2.03 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (d, 3H), 2.69 - 3.06 (m, 5H), 3.19 (d, 3H), 3.38 - 4.02 (m, 6H), 5.30 (d, 1H), 5.62 (d, 2H), 6.95 (dd, 2H), 7.18 (dd, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.48 (d, 1H).

[11456] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 507.2; Rt = 0.886분.

[11457] **화합물 1150:**

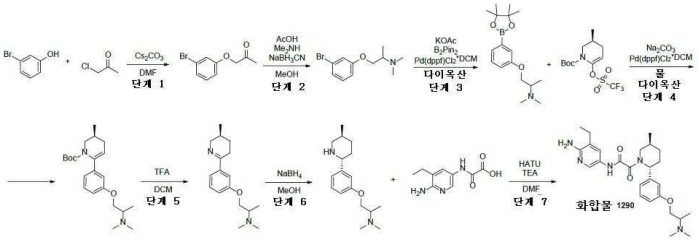
[11458] 수득량: 11.18 mg(44.72%)

[11459] RT (Chiracel OD-H(250 * 20 mm, 5 mkm); 헥산 - IPA - MeOH, 80 - 10 - 10; 0.6 mL/분) = 59.883분.

[11460] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.13 (m, 6H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.72 (m, 1H), 1.79 - 1.90 (m, 1H), 1.92 - 2.22 (m, 2H), 2.36 - 2.39 (m, 4H), 2.70 - 3.07 (m, 5H), 3.13 - 3.22 (m, 3H), 3.42 - 3.98 (m, 5H), 5.02 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 6.93 - 6.99 (m, 2H), 7.13 - 7.23 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 10.44 - 10.53 (m, 1H).

[11461] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 508.4; 관측치 508.4; Rt = 0.883분.

[11462] **실시예 547. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(3-(2-(다이메틸아미노)프로폭시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1290)의 합성**



[11463]

[11464] *단계 1: 1-(3-브로모페녹시)프로판-2-온의 합성*

[11465] 3-브로모페놀(6.6g, 38.15 mmol) 및 탄산세슘(21.13g, 64.85 mmol)을 DMF(70 mL)에 용해시키고, 15분 동안 실온에서 교반하였다. 1-클로로프로판-2-온(5.29g, 57.22 mmol, 4.56 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서

하룻밤 교반하였다.

[11466] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 1.253분.

[11467] *단계 2: 1-(3-브로모페녹시)-N,N-다이메틸프로판-2-아민의 합성*

[11468] *N*-메틸메탄아민(4.92g, 43.65 mmol, 6.35 mL) 및 아세트산(2.62g, 43.65 mmol, 2.50 mL)을 MeOH(50 mL) 중 1-(3-브로모페녹시)프로판-2-온(5g, 21.83 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후 여기에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(2.74g, 43.65 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 10% 수성 K_2CO_3 용액(30 ml)과 DCM(80 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, FCC(Companion comb flash; 40g SiO_2, $CHCl_3$-MeCN 0~100%, 유량 =40mL/분, cv=15)에 의해 정제하여 1-(3-브로모페녹시)-*N,N*-다이메틸-프로판-2-아민(1g, 3.87 mmol, 17.75% 수율)을 얻었다.

[11469] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 258.2; 관측치 259.2; Rt = 0.877분.

[11470] *단계 3: N,N-다이메틸-1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시)프로판-2-아민의 합성*

[11471] 다이옥산(10 mL) 중 1-(3-브로모페녹시)-*N,N*-다이메틸-프로판-2-아민(872 mg, 3.38 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(857.76 mg, 3.38 mmol) 및 아세트산칼륨(663.00 mg, 6.76 mmol, 422.29 μL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(247.16 mg, 337.78 μmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*50ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 농축시켜 조질의 *N,N*-다이메틸-1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]프로판-2-아민을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 단계에 직접 사용하였다.

[11472] *단계 4: (3S)-tert-부틸 6-(3-(2-(다이메틸아미노)프로폭시)페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11473] *N,N*-다이메틸-1-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페녹시]프로판-2-아민(1.56g, 5.10 mmol), *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.76g, 5.10 mmol) 및 탄산나트륨(1.08g, 10.21 mmol, 427.35 μL)을 다이옥산(9 mL)과 물(3 mL)의 혼합물에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 다시 채웠다. 이러한 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(208.43 mg, 255.23 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*30ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[2-(다이메틸아미노)프로폭시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.63g, 4.34 mmol, 85.11% 수율)를 얻었다.

[11474] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.313분.

[11475] *단계 5: N,N-다이메틸-1-(3-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)페녹시)프로판-2-아민의 합성*

[11476] *tert*-부틸(*3S*)-6-[3-[2-(다이메틸아미노)프로폭시]페닐]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.63g, 4.35 mmol)를 DCM(6 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(6 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사에 수성 K_2CO_3 용액(40 ml의 수중 12g)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*40ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜, *N,N*-다이메틸-1-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]프로판-2-아민(1g, 3.64 mmol, 83.73% 수율)을 얻었다.

[11477] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 274.2; 관측치 275.2; Rt = 0.590분.

[11478] *단계 6: N,N-다이메틸-1-(3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)프로판-2-아민의 합성*

[11479] *N,N*-다이메틸-1-[3-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]페녹시]프로판-2-아민(1g, 3.64 mmol)을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(413.62 mg, 10.93 mmol, 385.12 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(10ml)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다.

잔사를 물(30ml)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*40ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 *N,N*-다이메틸-1-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]프로판-2-아민(1.03g, 조질물)을 얻었다.

[11480] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 276.2; 관측치 277.2; Rt = 0.672분.

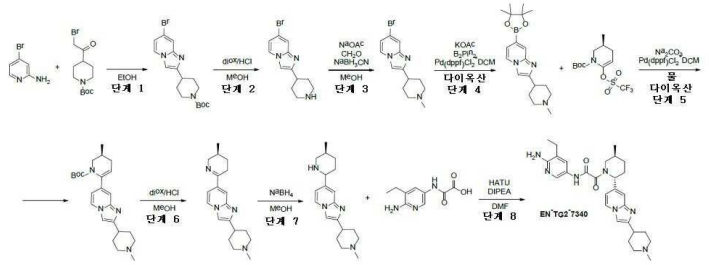
[11481] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(3-(2-(다이메틸아미노)프로폭시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1290)의 합성*

[11482] *N,N*-다이메틸-1-[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]프로판-2-아민(328 mg, 1.19 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(248.24 mg, 1.19 mmol) 및 TEA(600.37 mg, 5.93 mmol, 826.95 μL)를 DMF(3 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(541.43 mg, 1.42 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고 정제하여(2-10분 30-60% MeOH+NH_3 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)프로폭시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(15.7 mg, 33.58 μmol, 2.83% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)프로폭시]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(32.7 mg, 69.93 μmol, 5.89% 수율)를 얻었다.

[11483] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 6H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 2.18 (m, 2H), 2.19 - 2.22 (m, 6H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 2.73 - 3.26 (m, 2H), 3.44 - 4.05 (m, 3H), 5.10 - 5.55 (m, 1H), 5.57 - 5.67 (m, 2H), 6.77 - 6.94 (m, 3H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 10.47 - 10.58 (m, 1H).

[11484] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 468.2; Rt = 2.156분.

[11485] **실시예 548. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)이미다조[*1,2-a*]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1274)의 합성**



[11486]

[11487] *단계 1: tert-부틸 4-(7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11488] 4-브로모피리딘-2-아민(2.83g, 16.33 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카복실레이트(5g, 16.33 mmol)를 EtOH(50 mL)에 용해시키고, 16시간 동안 환류시켰다. 이어서 이것을 증발시켜 *tert*-부틸 4-(7-브로모이미다조[*1,2-a*]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(5.6g, 14.73 mmol, 90.18% 수율)를 제공하였다.

[11489] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 0.950분.

[11490] *단계 2: 7-브로모-2-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘의 합성*

[11491] *tert*-부틸 4-(7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(5.6g, 14.73 mmol)를 MeOH(50 mL)에 용해시키고, dioX/HCl(14.73 mmol, 6 mL)을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이것을 여과시켰다. 고체를 건조시켜 7-브로모-2-(4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘(4.9g, 13.88 mmol, 94.24% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[11492] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 0.339분.

[11493] *단계 3: 7-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘의 합성*

[11494] *7 내지 8%* MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(833.38 mg, 27.76 mmol, 769.51 μL) 및 아세트산나트륨(2.28g, 27.76 mmol, 1.49 mL)을 MeOH(77.88 mL) 중 7-브로모-2-(4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘(4.9g, 13.88 mmol, 2HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(1.74g, 27.76 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 15% 수성 K_2CO_3 용액(30 ml)과 DCM(50 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 7-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘(4g, 13.60 mmol, 97.98% 수율)을 남겼다.

[11495] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 295.2; Rt = 0.256분.

[11496] *단계 4: 2-(1-메틸피페리딘-4-일)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘의 합성*

[11497] 7-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘(4g, 13.60 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(2.67g, 27.19 mmol, 1.70 mL) 및 *비스*(파나콜라토) 다이보론(3.45g, 13.60 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 탈기시키고, Pd(dppf)Cl_2*DCM(555.18 mg, 679.83 μmol)을 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar로 더욱 탈기시키고, 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이후에 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시키고, 용매를 진공중 제거하여, 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[*1,2-a*]피리딘(4.6g, 13.48 mmol, 99.14% 수율)을 제공하였다.

[11498] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 0.209분.

[11499] *단계 5: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11500] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(6.98g, 20.22 mmol), 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[*1,2-a*]피리딘(4.6g, 13.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.29g, 40.44 mmol, 1.69 mL)을 다이옥산(58.95 mL)과 물(19.65 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(550.40 mg, 673.98 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘-7-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 12.18 mmol, 90.35% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[11501] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 0.928분.

[11502] *단계 6: (S)-7-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하의 합성 이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘의 합성*

[11503] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘-7-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 12.18 mmol)를 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 여기에 diox/HCl(10.96 mmol, 5 mL)을 첨가하였다. 이어서 이것을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]이미다조[*1,2-a*]피리딘(3.8g, 9.91 mmol, 81.39% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[11504] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 310.2; 관측치 311.2; Rt = 0.581분.

[11505] *단계 7: 7-((5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘의 합성*

[11506] MeOH(50 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]이미다조[*1,2-a*]피리딘(3.8g, 9.91 mmol, 2HCl)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(750.03 mg, 19.82 mmol, 698.35 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이어서 물 20mL 및 50 ml EtOAc로 반응중지시켰다. 합한 유기상을 염수 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]이미다조[*1,2-*

a]피리딘(2.5g, 8.00 mmol, 80.72% 수율)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[11507] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 0.255분.

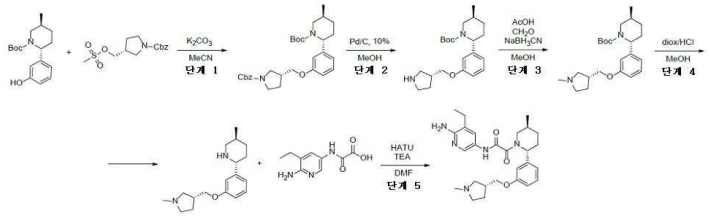
[11508] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1274)의 합성*

[11509] DIPEA(308.90 mg, 2.39 mmol, 416.30 μL)를 DMF(19.58 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 956.02 μmol) 및 2-(1-메틸-4-피페리딜)-7-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]이미다조[*1,2-a*]피리딘(298.71 mg, 956.02 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(399.86 mg, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN+FA)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)이미다조[*1,2-a*]피리딘-7-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(21.9 mg, 39.84 μmol, 4.17% 수율, HCOOH)를 제공하였다.

[11510] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.14 (m, 6H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.66 - 1.74 (m, 3H), 1.76 - 2.18 (m, 7H), 2.19 - 2.27 (m, 4H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 2.62 - 2.65 (m, 1H), 2.76 - 2.91 (m, 3H), 3.93 - 4.07 (m, 1H), 5.13 - 5.58 (m, 1H), 5.58 - 5.67 (m, 2H), 6.71 - 6.86 (m, 1H), 7.33 - 7.54 (m, 2H), 7.62 - 7.69 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 8.40 - 8.45 (m, 1H), 10.50 - 10.64 (m, 1H).

[11511] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 504.2; Rt = 1.336분.

[11512] **실시예 549. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(((*R*)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1178)의 합성**

[11513] 

[11514] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-(((R)-1-((벤질옥시)카보닐)피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11515] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 3.09 mmol), 벤질 (*3R*)-3-(메틸설포닐옥시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.26g, 4.02 mmol) 및 99% 무수 탄산칼륨(853.78 mg, 6.18 mmol, 372.83 μL)를 MeCN(19.63 mL)에서 함께 혼합하고, 81℃에서 36시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc/H_2O에 용해시키고, EtOAc층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 FCC(헥산 0% 내지 100% 중 MTBE)에 의해 정제하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-벤질옥시카보닐피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.25g, 491.50 μmol, 15.91% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11516] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 1.814분.

[11517] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-((R)-피롤리딘-3-일메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11518] MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-벤질옥시카보닐피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.25g, 491.50 μmol)의 용액을 Pd/C(10%)(0.075g, 491.50 μmol) 위에서 H_2(1atm)하에 20℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 조질물)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11519] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.241분.

[11520] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11521] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 560.72 μmol), 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(25.25 mg, 841.09 μmol, 23.32 μL) 및 아세트산(67.35 mg, 1.12 mmol, 64.20 μL)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(105.71 mg, 1.68 mmol)를 얼음+물로 냉각 시 나누어서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 잔사를 Na_2CO_3(aq)에 용해시키고, DCM(3*50ml)로 추출하고, DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 540.48 μmol, 96.39% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11522] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 0.954분.

[11523] *단계 4: (2R,5S)-5-메틸-2-(3-(((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘의 합성*

[11524] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 540.48 μmol)를 MeOH(7 mL)와 diox/HCl(7 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 맑은 용액을 4시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘(0.2g, 조질물, 2HCl)을 연황색 검으로서 얻었다.

[11525] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.601분.

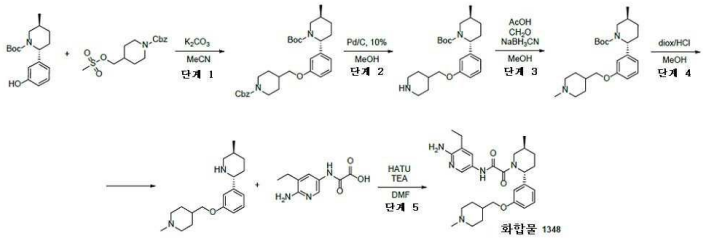
[11526] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1178)의 합성*

[11527] (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘(0.2g, 553.48 μmol, 2HCl), TEA(392.05 mg, 3.87 mmol, 540.01 μL) 및 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(115.79 mg, 553.48 μmol)를 DMF(5 mL)에 용해시키고, HATU(231.50 mg, 608.83 μmol)를 한번에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(2-10분 60-85% MeOH+NH_3 유량 30ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire C18)에 적용하였다. *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3R*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(0.099g, 206.42 μmol, 37.29% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

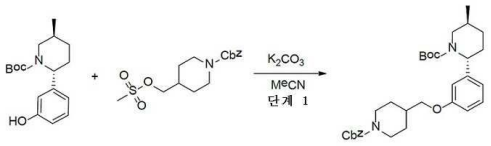
[11528] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 1.04 (m, 3H), 1.07 - 1.16 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.42 - 1.52 (m, 1H), 1.61 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.96 (m, 2H), 1.97 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.29 - 2.45 (m, 5H), 2.51 - 2.52 (m, 2H), 2.73 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 3.47 (m, 0.7H), 3.78 - 3.87 (m, 2H), 3.99 - 4.05 (m, 0.3H), 5.03 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 6.77 - 6.94 (m, 3H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 1H), 10.47 (br s, 1H).

[11529] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 0.754분.

[11530] **실시예 550. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1348)의 합성**

[11531] 

[11532] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-((1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-4-일)메톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11533] 

[11534] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 3.09 mmol), 벤질 4-(메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.52g, 4.63 mmol) 및 99% 무수 탄산칼륨(853.75 mg, 6.18 mmol, 372.82 μL)를 MeCN(20 mL)에서 함께 혼합하고, 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc/H_2O에 용해시키고, EtOAc층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 FCC(헥산 0% 내지 100% 중 MTBE)에 의해 정제하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[3-[(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)메톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.75g, 1.43 mmol, 46.46% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11535] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 1.863분.

[11536] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(피페리딘-4-일메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11537] MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[3-[(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)메톡시]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.75g, 1.43 mmol)의 용액을 H_2(1atm)하에 20℃에서 12시간 동안 Pd/C(10%)(0.1g, 1.43 mmol) 위에서 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-피페리딜 메톡시)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.61g, 조질물)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11538] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.269분.

[11539] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11540] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(4-피페리딜메톡시)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.61g, 1.57 mmol), 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(70.71 mg, 2.35 mmol, 65.29 μL) 및 아세트산(188.56 mg, 3.14 mmol, 179.75 μL)을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(295.98 mg, 4.71 mmol)를 얼음+물로 냉각하면서 나누어서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 잔사를 Na_2CO_3(aq)에 용해시키고, DCM(3*50ml)으로 추출하고, DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.41g, 1.02 mmol, 64.87% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11541] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.2; Rt = 0.967분.

[11542] *단계 4: 1-메틸-4-((3-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)페녹시)메틸)피페리딘의 합성*

[11543] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.41g, 1.02 mmol)를 MeOH(7 mL) 및 다이옥산(HCl)(7 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 맑은 용액을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 1-메틸-4-[[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]메틸]피페리딘(0.3g, 799.20 μmol, 78.47% 수율, 2HCl)을 연황색 고체로서 얻었다.

[11544] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 0.631분.

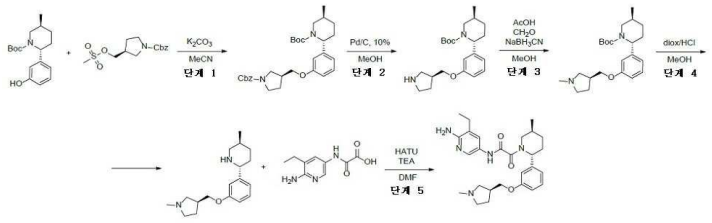
[11545] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-((1-메틸피페리딘-4-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1348)의 합성*

[11546] 1-메틸-4-[[3-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]메틸]피페리딘(0.3g, 799.20 μmol, 2HCl), TEA(566.10 mg, 5.59 mmol, 779.75 μL) 및 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(167.19 mg, 799.20 μmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, HATU(334.27 mg, 879.12 μmol)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(2-10분 60-80% MeOH+NH_3 유량 30ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire C18)에 적용하였다. *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[(1-메틸-4-피페리딜)메톡시] 페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(0.153g, 309.94 μmol, 38.78% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[11547] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.76 - 1.03 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.22 - 1.37 (m, 3H), 1.62 - 1.75 (m, 4H), 1.80 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 2.11 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.73 - 2.80 (m, 2.3H), 3.21 - 3.25 (m, 0.7H), 3.43 - 3.48 (m, 0.7H), 3.76 - 3.84 (m, 2H), 3.99 - 4.06 (m, 0.3H), 5.08 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 5.68 (m, 2H), 6.76 - 6.91 (m, 3H), 7.22 - 7.32 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.97 - 8.12 (m, 1H), 10.21 (br s, 1H).

[11548] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 494.2; Rt = 0.773분.

[11549] **실시예 551. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1179)의 합성**

[11550] 

[11551] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-(((S)-1-((벤질옥시)카보닐)피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11552] *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-하이드록시페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 3.09 mmol), 벤질 (*3S*)-3-(메틸설포닐옥시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(1.26g, 4.02 mmol) 및 99% 무수 탄산칼륨(853.78 mg, 6.18 mmol, 372.83 μL)를 MeCN(19.92 mL)에서 함께 혼합하고, 81℃에서 36시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc/H_2O에 용해시키고, EtOAc층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 FCC(헥산 0% 내지 100% 중 MTBE)에 의해 정제하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-1-벤질옥시카보닐피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.25g, 491.50 μmol, 15.91% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11553] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 1.814분.

[11554] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-((S)-피롤리딘-3-일메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11555] MeOH(10 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[3-[[(3S)-1-벤질옥시카보닐피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.25g, 491.50 μmol)의 용액을 Pd/C(10%)(0.075g, 491.50 μmol) 위에서 H_2(1atm)하에 20℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 조질물)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11556] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.249분.

[11557] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(3-(((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11558] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 560.72 μmol), 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(25.25 mg, 841.09 μmol, 23.32 μL) 및 아세트산(67.35 mg, 1.12 mmol, 64.20 μL)을 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(105.71 mg, 1.68 mmol)를 나누어서 첨가하고, 얼음+물로 냉각시키고, 이 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 잔사를 Na_2CO_3(aq)에 용해시키고, DCM(3*50ml)으로 추출하고, DCM층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 540.48 μmol, 96.39% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[11559] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 0.956분.

[11560] *단계 4: (2R,5S)-5-메틸-2-(3-(((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘의 합성*

[11561] *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 540.48 μmol)를 MeOH(7 mL) 및 다이옥산(HCl)(7 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 맑은 용액을 12시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘(0.18g, 498.13 μmol, 92.16% 수율, 2HCl)을 연황색 고체로서 얻었다.

[11562] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.604분.

[11563] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3-(((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)메톡시)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1179)의 합성*

[11564] (*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]피페리딘(0.18g, 498.13 μmol, 2HCl), TEA(352.84 mg, 3.49 mmol, 486.01 μL) 및 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(104.21 mg, 498.13 μmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, HATU(208.35 mg, 547.95 μmol)를 한번에 첨가하였다, 얻어진 혼합물을 20℃에서3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(2-10분 60-85% MeOH+NH_3 유량 30ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire C18)에 적용하였다. *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-[[(*3S*)-1-메틸피롤리딘-3-일]메톡시]페닐]-1-피페리딜]아세트아마이드(0.078g, 162.63 μmol, 32.65% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

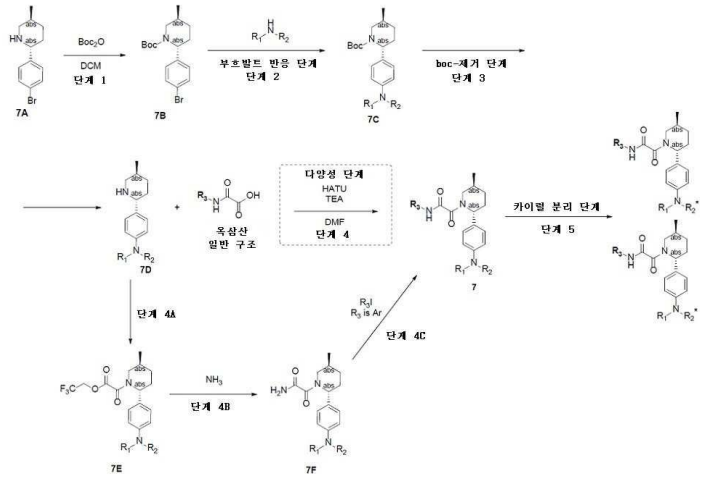
[11565] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 1.02 (m, 3H), 1.07 - 1.15 (m, 3H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.42 - 1.55 (m, 1H), 1.58 - 1.73 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 1.98 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.29 - 2.43 (m, 5H), 2.50 - 2.52 (m, 2H), 2.72 - 2.77 (m, 0.3H), 3.20 - 3.26 (m, 0.7H), 3.42 - 3.50 (m, 0.7H), 3.76 - 3.86 (m, 2H), 3.97 - 4.05 (m, 0.3H), 5.07 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.69 (m, 2H), 6.75 - 6.95 (m, 3H), 7.23 - 7.34 (m, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 1H), 7.96 - 8.13 (m, 1H), 10.45 (br s, 1H).

[11566] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 2.217분.

[11567] *반응식 G - 화학식 7의 화합물의 합성*

[11568] 화학식 7의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[11569] *일반적 절차 7*



[11570]

[11571] *단계 1: 7B의 합성*

[11572] **7A**(1.0 당량)를 DCM(280 mL)에 용해시키고, DCM(20 mL) 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.02 당량)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다(격렬한 기체 방출!). 얻어진 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하 제거하여, 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 FCC ($CHCl_3$-MeCN 100%-0% 내지 0%-100%)에 의해 정제하여 *tert*-부틸(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(**7B**)를 제공하였다.

[11573] *단계 2: 7C의 합성*

[11574] 용매(5 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(**7B**; 1.0 당량) 및 각각의 아민(1.0 당량)의 교반된 용액에 염기(2.5 당량)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. 리간드(0.05 당량) 및 Pd 촉매(0.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 65...100℃에서 15...48시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(LCMS에 의해 모니터링), 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, SiO_2의 박층을 통해 여과시키고, 용매(2 mL)로 세척하였다. 휘발성 물질을 진공중 제거하고, 잔사를 정제에 적용하여 **7C**를 제공하였다.

[11575] **부흐발트 반응 단계:**

방법:	Pd 촉매	염기	리간드	불활성 분위기	용매	온도	시간	정제 조건
A	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	XanthPhos	Ar	다이옥산	100 °C	16-48 h	칼럼 크로마토그래피(클로로폼-MeOH 10:1)
B	Pd G4 RuPhos	LiHMDS	RuPhos	Ar	THF	65°C	18 h	생성물은 다음 단계에서 직접 사용하였다
C	$Pd_2(dba)_3$	LiHMDS	RuPhos	Ar	THF	65°C	18 h	HPLC(60 - 60 - 100% 0 - 1 - 6 분 H_2O/MeOH/0.1%NH_4OH)
D	$Pd_2(dba)_3$	Na t-부톡사이드	BrettPhos	Ar	다이옥산	100 °C	16 h	칼럼 크로마토그래피($CHCl_3$-MeOH, 10:1) 또는 FCC (0% 내지 100%의 MTBE 중 MeOH)
E	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	RuPhos	Ar	다이옥산	100 °C	15 h	생성물은 다음 단계에서 직접 사용하였다
F	$Pd_2(dba)_3$	Cs_2CO_3	BrettPhos	Ar	다이옥산	100 °C	16 h	HPLC 크로마토그래피 (65 - 65 - 80% 0 - 1 - 6 분 H_2O/MeCN/0.1%NH_4OH)

[11576]

[11577] **단계 3: 7D의 합성**

[11578] 7C를 용매(2...10 mL)에 용해시키고, 산50.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1...4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 제거하여 7D를 얻었다.

[11579] Boc 제거 단계:

방법	산	용매	온도	시간	워크업 및 정제
A	HCl (diox 중 4.0M 용액)	MeOH	RT	4 h	잔사를 MTBE-MeCN 혼합물과 배산시키고, 여과시키고, 용매를 감압하에 제거하였다.
B	TFA	DCM	RT	1 h	이 반응 혼합물을 K_2CO_3 용액(30 mL의 물 중 10g의 K_2CO_3)에 주의해서 붓고 얻어진 혼합물을 DCM(2×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4, 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다.

[11580]

[11581] **단계 4: 7의 합성**

[11582] **7D**(1.0 당량), 옥삼산(1.0 당량) 및 TEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq)를 DMF에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(1.5 eq)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 **7**을 얻었다.

[11583] **단계 4A: 7E의 합성**

[11584] **7D**(1.0 당량) 및 TEA(1.2 당량)를 THF에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.1 당량)을 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 혼합물(**7E**)은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

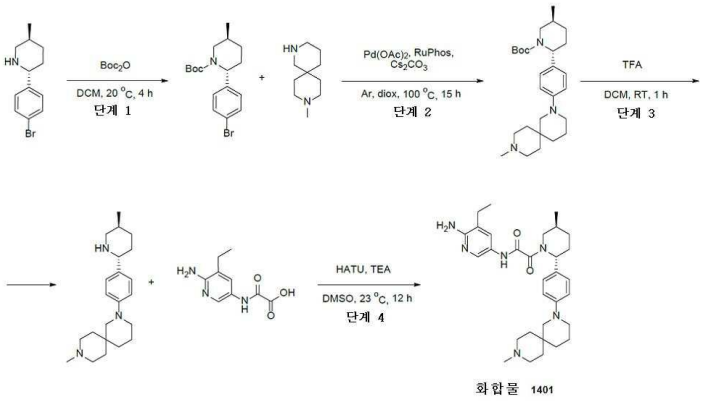
[11585] **단계 4B: 7E의 합성**

[11586] THF(50 mL) 중 **7E**(1.0 당량)의 용액을 통해서, 암모니아(50.0 당량)를 20℃에서 10분 동안 버블링시켰다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 진공중 증발시키고, MTBE - MeCN과 배산시켰다. 석출물을 여과시키고, 건조시켜 **7F**를 제공하였다.

[11587] **단계 4C: 7의 합성**

[11588] **7F**(1.0 당량), R_3I(1.0 당량), CuI(0.2 당량), CuI(0.2 당량), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(0.2 당량) 및 Cs_2CO_3를 Ar 분위기하에 다이옥산(6 mL)에서 함께 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과 제거하였다. 여과액을 HPLC에 적용하여 **7**을 제공하였다.

[11589] **실시예 552. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(9-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1401)의 합성**



[11590]

[11591] *단계 1: tert-부틸(5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11592] 일반적 절차 7에 의해 제조됨.

[11593] 수득량: 14 g(87.34%)

[11594] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 254.0; 관측치 254.0; Rt = 1.539분.

[11595] *단계 2: tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(9-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11596] 일반적 절차 7에 의해 제조됨

[11597] 수득량: 105.0 mg(조질물)

[11598] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 442.4; 관측치 442.4; Rt = 1.159분.

[11599] *단계 3: 9-메틸-2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸의 합성*

[11600] 일반적 절차 반응식 7에 의해 제조됨

[11601] 수득량: 96.0 mg(조질물)

[11602] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.2; Rt = 0.754분.

[11603] *단계 4: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-(9-메틸-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1401)의 합성*

[11604] 일반적 절차 반응식 G 단계 4에 의해 제조됨

[11605] 수득량: 10.5 mg(7.01%).

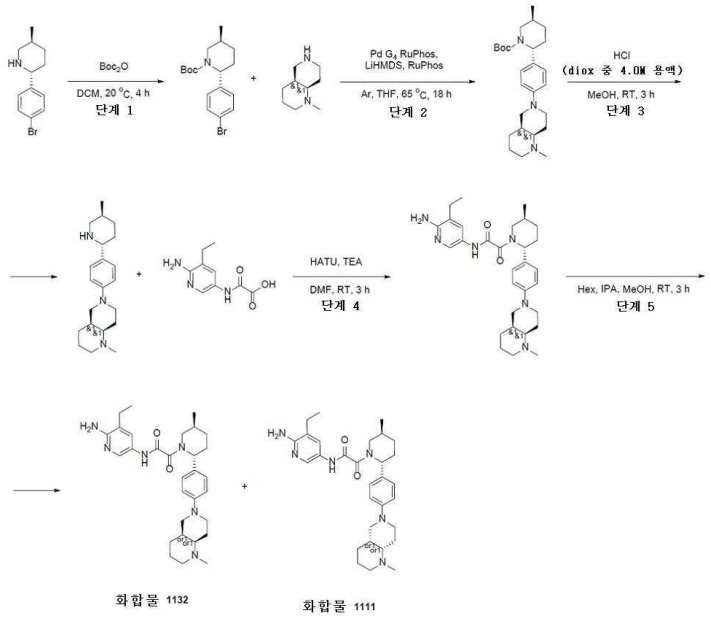
[11606] **HPLC 조건:** 2 - 10분 40 - 65% 물-MeOH-0.1% NH_4OH; 30 mL/분; 로딩 펌프 MeOH-0.1% NH_4OH 4 mL/분 ; 칼럼 SunFire 19*100 mm, 5 mkm

[11607] ^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.88 - 1.03 (m, 3H), 1.04 - 1.15 (m, 4H), 1.26 - 1.35 (m, 1H), 1.36 - 1.44 (m, 4H), 1.48 - 1.54 (m, 2H), 1.59 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 4H), 2.20 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.33 (m, 2H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 0.4H), 2.89 - 2.94 (m, 2H), 3.01 - 3.08 (m, 2H), 3.16 - 3.22 (m, 0.6H), 3.50 - 3.98 (m, 1H), 5.02 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.69 (m, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 7.08 - 7.21 (m, 2H), 7.40 - 7.55 (m, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 10.42 - 10.51 (m, 1H).

[11608] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 533.4; 관측치 533.4; Rt = 1.961분.

[11609] **실시예 553. 2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aR,8aS)-1-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1111) 및 rel-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-**

(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1132)의 합성



[11610]

[11611] 단계 1: tert-부틸(5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트*의 합성* 일반적 절차 반응식 G 단계 1에 의해 제조됨 수득량: 14 g(87.34%)

[11612] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 254.0; 관측치 254.0; Rt = 1.539분.

[11613] *단계 2: tert-부틸(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6-일]페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11614] 일반적 절차 반응식 G 단계 2(방법 B)에 의해 제조됨

[11615] 수득량: 0.8 g(조질물)

[11616] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 428.4; 관측치 428.4; Rt = 1.268분.

[11617] *단계 3: (4aS,8aR)-1-메틸-6-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘의 합성*

[11618] 일반적 절차 반응식 G 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[11619] 수득량: 0.7 g(85.64%)

[11620] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.4; 관측치 328.4; Rt = 0.666분.

[11621] *단계 4: 2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드의 합성* 일반적 절차 7 단계 4에 의해 제조됨

[11622] 수득량: 340.0 mg(40.91%)

[11623] HPLC 조건: 40 - 40 - 90% 0 - 1 - 6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올); YMC Triart C18 100 x 20 mm, 5 um

[11624] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 519.2; Rt = 2.452분.

[11625] *단계 5: rel-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aR,8aS)-1-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1111) 및 rel-2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-1-메틸-2,3,4,4a,5,7,8,8a-옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-*

(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1132)의 합성

[11626] 일반적 절차7 단계 5에 의해 제조됨

[11627] **화합물 1132:** 수득량: 103 mg(60.59%).

[11628] **화합물 1111:** 수득량: 94 mg(55.29%).

[11629] 카이럴 분리 조건: 칼럼: Chiralpak IB (250*20 mm, 5 mkm) 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50 - 25 - 25 유량: 12 mL/분; m = 0.25g, 주사 37, 6.75 mg/inj, V = 11.1 l, 15.4 h.

[11630] **화합물 1111:**

[11631] RT(Chiralpak IB (250 * 4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6mL/분) = 16.35분.

[11632] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 3H), 1.27 - 1.35 (m, 1H), 1.40 - 1.73 (m, 7H), 1.80 - 2.33 (m, 10H), 2.37 - 2.42 (m, 2H), 2.64 - 3.24 (m, 5H), 3.38 - 4.00 (m, 1H), 5.02 - 5.54 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 1H), 10.40 - 10.55 (m, 1H).

[11633] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 518.0; 관측치 518.0; Rt = 2.214분.

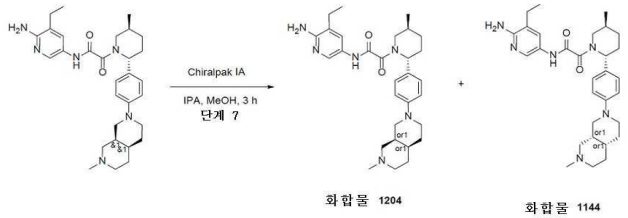
[11634] **화합물 1132:**

[11635] RT(Chiralpak IB (250 * 4.6, 5 mkm), 헥산 - IPA - MeOH, 50 - 25 - 25, 0.6mL/분) = 19.69분.

[11636] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.27 - 1.73 (m, 8H), 1.80 - 2.26 (m, 9H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.61 - 3.26 (m, 6H), 3.37 - 4.00 (m, 1H), 5.01 - 5.54 (m, 1H), 5.57 - 5.66 (m, 2H), 6.87 - 6.94 (m, 2H), 7.06 - 7.17 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 10.40 - 10.53 (m, 1H).

[11637] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 519.4; 관측치 519.4; Rt = 2.216분.

[11638] **rel- 2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aR,8aS)-7-메틸-1,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타하이드로-2,7-나프티리딘-2-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1204) 및 rel- 2-[(2R,5S)-2-[4-[(4aS,8aR)-7-메틸-1,3,4,4a,5,6,8,8a-옥타하이드로-2,7-나프티리딘-2-일]페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1144)의 합성**

[11639] 

[11640] 일반적 절차 반응식 G 단계 5에 의해 제조됨.

[11641] **화합물 1204:** 수득량: 49.0 mg(46.65%).

[11642] **화합물 1144:** 수득량: 39.0 mg(37.15%).

[11643] **HPLC 조건:** 15 - 15 - 65% 0 - 1 - 6분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 칼럼: XBridge BEH C18 5 um 130 A

[11644] **카이럴 분리 조건:** 칼럼: ChiralART YMC (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상 : IPA-MeOH, 50 - 50. 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm

[11645] **화합물 1204:**

[11646] 1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.94 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.37 - 1.78

(m, 7H), 1.80 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.10 (m, 5H), 2.12 - 2.21 (m, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 3H), 2.70 - 3.26 (m, 5H), 3.36 - 4.00 (m, 1H), 4.99 - 5.54 (m, 1H), 5.54 - 5.65 (m, 2H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

[11647] RT(Chiralpak IA(250 * 4.6, 5 mkm), IPA - MeOH, 50 - 50, 0.6 mL/분) = 26.19분.

[11648] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 519.2; Rt = 1.704분.

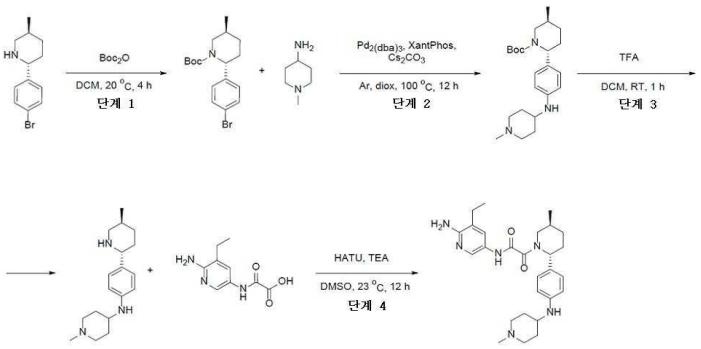
[11649] **화합물 1144:**

[11650] 1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.07 - 1.13 (m, 3H), 1.27 - 1.35 (m, 1H), 1.40 - 1.75 (m, 7H), 1.81 - 1.97 (m, 3H), 2.02 - 2.22 (m, 7H), 2.33 - 2.42 (m, 2H), 2.69 - 3.25 (m, 5H), 3.38 - 3.99 (m, 1H), 5.00 - 5.54 (m, 1H), 5.56 - 5.65 (m, 2H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 10.39 - 10.55 (m, 1H).

[11651] RT(Chiralpak IA(250 * 4.6, 5 mkm), IPA - MeOH, 50 - 50, 0.6 mL/분) = 20.31분.

[11652] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 519.2; Rt = 1.703분.

[11653] **실시예 554. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1112)의 합성**



[11654]

[11655] *단계 2: tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11656] 일반적 절차 반응식 G 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 94.0 mg(9.55%)

[11657] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 388.2; Rt = 1.075분.

[11658] *단계 3: 1-메틸-N-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]피페리딘-4-아민의 합성*

[11659] 일반적 절차 반응식 G 단계 3(방법 B)에 의해 제조됨. 수득량: 150.0 mg(조질물)

[11660] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 288.2; Rt = 0.583분.

[11661] *단계 4: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1112)의 합성*

[11662] 일반적 절차 반응식 G 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 42.5 mg(35.56%)

[11663] **HPLC 조건:** 2 - 10분 30 - 45% 물-MeOH-0.1% NH_4OH; 30 mL/분; 로딩 펌프 MeOH-0.1% NH_4OH; 4 mL/분; 칼럼 SunFire 19 * 100 mm, 5 mkm

[11664] ^1H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.71 - 0.78 (m, 1H), 0.98 - 1.13 (m, 5H), 1.27 - 1.36 (m, 3H), 1.59 - 1.99 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 2.68 - 2.70 (m, 2H), 3.12 - 3.19 (m, 1H), 3.36 - 4.14 (m, 3H), 5.37 - 5.62 (m, 4H), 6.54 - 6.57 (m, 2H), 6.96 - 7.03 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 1H), 10.27 (m, 1H).

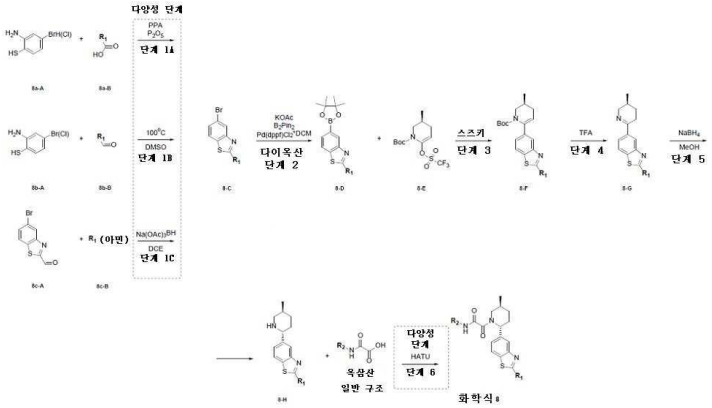
[11665] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 479.2; Rt = 0.841분.

[11666] *반응식 H - 화학식 8의 화합물의 합성*

[11667] 화학식 8의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8 이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[11668] *일반적 절차 8*

[11669] **반응식 H**

[11670] 

[11671] *단계 1A: 8-C의 합성*

[11672] 인산(4 eq) 및 오산화인(4 eq)을 함께 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 8a-A(1 eq)에 이어서 8a-B(1.2 eq)를 Ar하에 첨가하였다. 이 용액을 110℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 물과 배산시키고, pH=10으로 염기성화(NaOH, 10% 수성)시키고, DCM으로 2회 추출하고, 건조시키고, 진공중 증발시켜 8-C를 제공하였다.

[11673] *단계 1B: 8-C의 합성*

[11674] DMSO 중 8b-A(1 eq)의 교반된 용액에 8b-B(1 eq)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉수에 붓고, MTBE로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. MTBE를 진공중 증발시켜 8-C를 제공하였다.

[11675] *단계 1C: 8-C의 합성*

[11676] 1,2-다이클로로에탄 중 8c-A(1eq)의 교반된 용액에 8c-B(2 eq)를 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반되게 하고, 나트륨(트라이아세톡시) 보로하이드라이드(2 eq)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 물로 반응중지시키고, K_2CO_3로 pH=10으로 중화시켰다. 수성상을 $CHCl_3$로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 8-C를 제공하였다. (아민염이 사용된다면, 각 산 당량당 TEA 1.5 당량을, 각각의 아민의 용액에 첨가하였다)

[11677] *단계 2: 8-D의 합성*

[11678] 8-C(1 eq), B_2Pin_2(1.1 eq) 및 KOAc(2 eq)를 다이옥산에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(0.05 eq)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산으로 2회 세척하였다. 용매를 증발시켜 8-D를 제공하였다.

[11679] *단계 3: 8-F의 합성*

[11680] 8-D(1 eq), *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.2 eq), 탄산나트륨(3 eq)을 다이옥산-물 혼합물(3:1)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(819.86 mg, 1.00 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 희석시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 대부분의 잔사가 용해된 후, 무수 황산나트륨을 첨가하고, 얻

어진 혼합물을 여과시켰다. 여과 케이크를 MTBE(5*50 ml)로 추가로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 농축시켜 8-F를 제공하였다.

[11681] *단계 4: 8-G의 합성*

[11682] TFA(15 eq) 중 8-F(1 eq)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사에 냉수를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. DCM층을 따라내고, 수성층을 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 8-G를 제공하였다.

[11683] *단계 5: 8-H의 합성*

[11684] 8-G(1 eq)를 MeOH에 용해시키고, 얻어진 용액을 빙욕에서 0℃까지 냉각시켰다. 앞서의 용액에 수소화붕소나트륨(2 eq)를 나누어서 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 8-H를 얻었다.

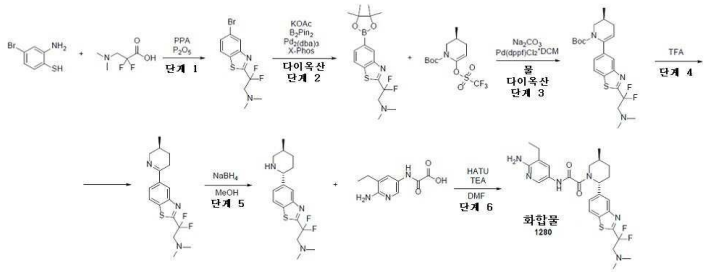
[11685] *단계 6A: 화학식 8의 합성*

[11686] 8-H(1 eq), 옥살산(1 eq) 및 TEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq)를 DMF에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(1.5 eq)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 화학식 8을 얻었다.

[11687] *단계 6B: 화학식 8의 합성*

[11688] DIPEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq)를 DMF 중 각각의 아민 또는 이의 염(8-H)(1 eq) 및 옥살산(1 eq)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF 중 HATU(1.1 eq)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 여과액을 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 이동상으로서 H_2O-MeOH)에 적용하여 순수한 생성물(화학식 8)을 제공하였다.

[11689] **실시예 555. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-*1H*-이미다졸-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1280)의 합성**



[11690]

[11691] *단계 1: 2-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2,2-다이플루오로-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[11692] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 8.3g의 조질물.

[11693] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 321.2; 관측치 322.2; Rt = 1.068분.

[11694] *단계 2: 2,2-다이플루오로-N,N-다이메틸-2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

[11695] 2-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-2,2-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-에탄아민(8.3g, 25.84 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(7.87g, 31.01 mmol) 및 아세트산칼륨(5.07g, 51.68 mmol, 3.23 mL)를 다이옥산(100 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, XPhos(2.46g, 5.17 mmol) 및 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(1.18g, 1.29 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, $CHCl_3$/MTBE)에 의해 정제하여, 2,2-다이플루오로-*N,N*-다이메틸-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-

일]에탄아민(8.8g, 23.90 mmol, 92.47% 수율)을 제공하였다.

[11696] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 369.2; Rt = 1.076분.

[11697] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(2-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11698] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 2.22 g(88.77%).

[11699] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 1.299분.

[11700] *단계 4: (S)-2,2-다이플루오로-N,N-다이메틸-2-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

[11701] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.14 g(66.59%).

[11702] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 0.586분.

[11703] *단계 5: 2,2-다이플루오로-N,N-다이메틸-2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

[11704] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 1.04 g(90.69%).

[11705] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 0.771분.

[11706] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1280)의 합성*

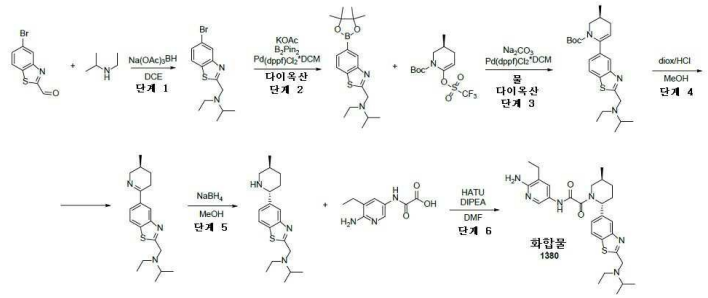
[11707] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 133 mg(56.72%).

[11708] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-100% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[11709] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.07 (t, 3H), 1.11 - 1.14 (m, 3H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.67 - 1.71 (m, 2H), 1.86 - 1.90 (m, 1H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 2.17 - 2.23 (m, 6H), 2.34 - 2.41 (m, 3H), 2.78 - 2.81 (m, 1H), 3.49 - 4.07 (m, 2H), 5.32 - 5.72 (m, 3H), 7.43 - 7.60 (m, 2H), 7.99 - 8.11 (m, 2H), 8.22 - 8.26 (m, 1H), 10.54 - 10.59 (m, 1H).

[11710] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 530.2; 관측치 531.2; Rt = 2.162분.

[11711] **실시예 556. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((에틸(*아이*소프로필)아미노)메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1380)의 합성**



[11712]

[11713] *단계 1: N-((5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)메틸)-N-에틸프로판-2-아민의 합성*

[11714] 일반적 절차 반응식 H 단계 1C에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(92.74%).

[11715] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 1.016분.

[11716] *단계 2: N-에틸-N-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민*

의 합성

[11717] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[11718] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 1.192분.

[11719] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-((에틸(아이소프로필)아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11720] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.65 g(41.94%).

[11721] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/EtOAc를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[11722] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.340분.

[11723] *단계 4: (S)-N-에틸-N-((5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민의 합성*

[11724] MeOH(10 mL) 및 diox/HCl(5 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-[[에틸(*아이*소프로필)아미노]메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(650.00 mg, 1.51 mmol)의 교반된 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시키고, $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 *N*-에틸-*N*-[[5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]메틸]프로판-2-아민(0.49g, 1.49 mmol, 98.29% 수율)을 단리시켰다.

[11725] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.483분.

[11726] *단계 5: N-에틸-N-((5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민의 합성*

[11727] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.49 g(99.39%).

[11728] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 0.777분.

[11729] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-((에틸(아이소프로필)아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1380)의 합성*

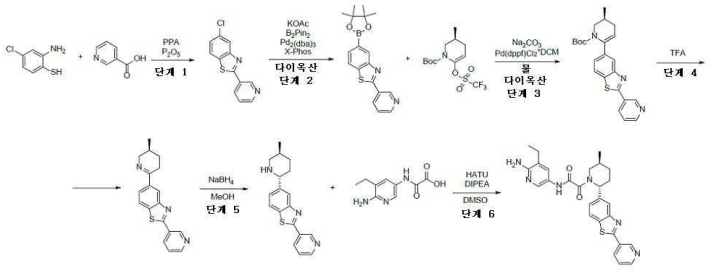
[11730] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 48 mg(30.44%).

[11731] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 60-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11732] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.06 (m, 10H), 1.11 - 1.13 (t, 3H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.71 (m, 2H), 1.85 - 1.89 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 2.27 - 2.41 (m, 3H), 2.56 - 2.79 (m, 3H), 2.98 - 3.02 (m, 1H), 3.47 - 4.05 (m, 3H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.31 - 7.51 (m, 2H), 7.80 - 7.83 (d, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 2H), 10.55 (br s, 1H).

[11733] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.999분.

[11734] **실시예 557. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(피리딘-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1200)의 합성**

[11735] 

[11736] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(피리딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1200)의 합성*

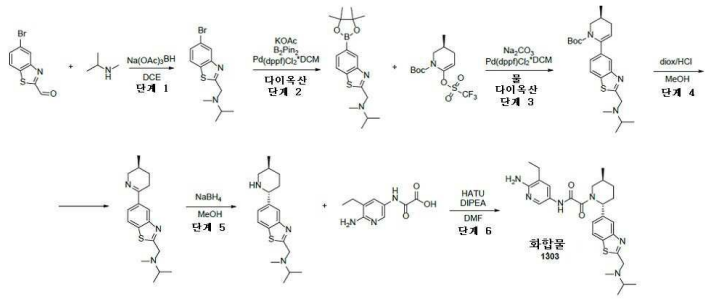
[11737] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 18.9 mg(12.37%).

[11738] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 50-75% MeOH+NH_3, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[11739] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.06 (t, 3H), 1.12 - 1.14 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.70 - 1.75 (m, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 1H), 2.11 - 2.29 (m, 1H), 2.30 - 2.35 (m, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 1H), 2.81 - 2.8 (m, 1H), 3.50 - 4.08 (m, 2H), 5.33 - 5.73 (m, 3H), 7.36 - 7.62 (m, 3H), 8.00 - 8.08 (m, 2H), 8.21 - 8.22 (m, 1H), 8.43 - 8.46 (m, 1H), 8.74 - 8.75 (d, 1H), 9.25 - 9.27 (m, 1H), 10.57 (br s, 1H).

[11740] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 500.2; 관측치 501.2; Rt = 2.793분.

[11741] **실시예 558. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((아이소프로필(메틸)아미노)메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1303)의 합성**



[11742]

[11743] *단계 1: N-((5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)메틸)-N-메틸프로판-2-아민의 합성*

[11744] 일반적 절차 반응식 H 단계 1C에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(97.09%).

[11745] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 300.2; Rt = 0.789분.

[11746] *단계 2: N-메틸-N-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민의 합성*

[11747] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[11748] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 0.917분.

[11749] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-((아이소프로필(메틸)아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11750] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.6 g(38.46%).

[11751] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/EtOAc를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[11752] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.292분.

[11753] *단계 4: (S)-N-메틸-N-((5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민의 합성*

[11754] MeOH(10 mL) 및 diox/HCl(5 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-[[아이소프로필(메틸)아미노]메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(600.00 mg, 1.44 mmol)의 교반된 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시키고, $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 *N*-메틸-*N*-[[5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-

6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]메틸]프로판-2-아민(0.45g, 1.43 mmol, 98.80% 수율)을 단리시켰다.

[11755] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.395분.

[11756] *단계 5: N-메틸-N-((5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민의 합성*

[11757] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.45 g(99.37%).

[11758] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.744분.

[11759] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-((아이소프로필(메틸)아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1303)의 합성*

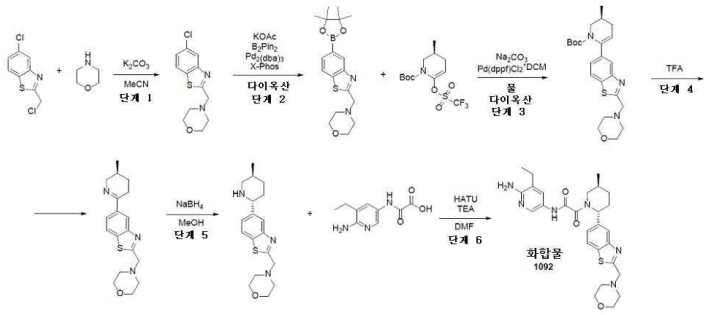
[11760] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 62 mg(38.70%).

[11761] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 50-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11762] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.14 (m, 12H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.67 - 1.71 (m, 1H), 1.85 - 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.18 - 2.26 (m, 4H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.77 - 2.95 (m, 2H), 3.47 - 4.05 (m, 3H), 5.28 - 5.69 (m, 3H), 7.32 - 7.51 (m, 2H), 7.82 - 7.86 (d, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 2H), 10.52 - 10.57 (m, 1H).

[11763] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 1.915분.

[11764] **실시예 559. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(몰폴리노메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1092)의 합성**

[11765] 

[11766] *단계 1: 4-((5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)메틸)몰폴린의 합성*

[11767] MeCN(50 mL) 중 5-클로로-2-(클로로메틸)-1,3-벤조티아졸(5g, 22.92 mmol) 및 몰폴린(2.00g, 22.92 mmol, 2.01 mL)의 용액에 탄산칼륨(6.34g, 45.85 mmol, 2.77 mL)을 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-[(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)메틸]몰폴린(6g, 22.32 mmol, 97.38% 수율)을 제공하였다.

[11768] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.2; Rt = 0.918분.

[11769] *단계 2: 4-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)몰폴린의 합성*

[11770] 아세트산칼륨(4.38g, 44.65 mmol, 2.79 mL)을 다이옥산(100 mL) 중 4-[(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)메틸]몰폴린(6g, 22.32 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(6.24g, 24.56 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(1.02g, 1.12 mmol) 및 XPhos(2.13g, 4.46 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(100 mL)로 희석시키고, 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 $CHCl_3$-MeCN 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]메틸]몰폴린(8g, 22.21 mmol, 99.46%

수율)을 제공하였다.

[11771] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 1.128분.

[11772] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(몰폴리노메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11773] 일반적 절차 8에 의해 제조됨. 수득량: 12g의 조질물.

[11774] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.299분.

[11775] *단계 4: (S)-4-((5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)몰폴린의 합성*

[11776] 일반적 절차 반응식 8에 의해 제조됨. 수득량: 5g의 조질물.

[11777] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.774분.

[11778] *단계 5: 4-((5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)몰폴린의 합성*

[11779] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[11780] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 0.798분.

[11781] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(몰폴리노메틸)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1092)의 합성*

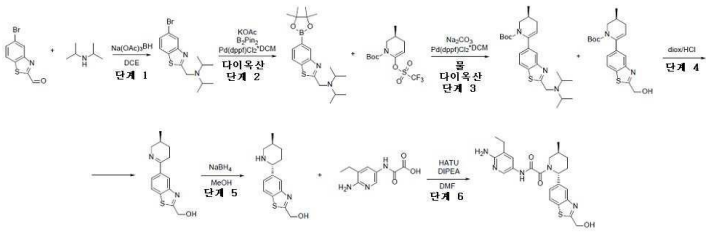
[11782] 일반적 절차 반응식 8에 의해 제조됨. 수득량: 90 mg(31.20%).

[11783] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 35-35-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11784] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.06 (t, 3H), 1.11 - 1.13 (m, 3H), 1.32 - 1.39 (m, 2H), 1.69 - 1.89 (m, 3H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.27 - 2.41 (m, 3H), 2.52 - 2.54 (m, 2H), 2.77 - 2.79 (m, 1H), 3.47 - 3.61 (m, 4H), 3.91 - 4.05 (m, 2H), 5.28 - 5.69 (m, 3H), 7.35 - 7.51 (m, 2H), 7.86 - 8.07 (m, 3H), 10.55 (br s, 1H).

[11785] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 2.102분.

[11786] **실시예 560.의 *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(하이드록시메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1152) 합성**

[11787] 

[11788] *단계 1: N-((5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)메틸)-N-아이소프로필프로판-2-아민의 합성*

[11789] 일반적 절차 반응식 H 단계 1C에 의해 제조됨. 수득량: 0.8 g(59.18%).

[11790] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 1.122분.

[11791] *단계 2: N-아이소프로필-N-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)프로판-2-아민의 합성*

[11792] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.1g의 조질물.

[11793] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.196분.

[11794] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(하이드록시메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11795] *N*-아이소프로필-*N*-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]메틸] 프로판-2-아민(1.1g, 2.94 mmol) 및 *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.12g, 3.23 mmol)를 다이옥산(30 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(10 mL) 중 탄산나트륨(934.33 mg, 8.82 mmol, 369.01 μL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(119.98 mg, 146.92 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(100ml)에 붓고, EtOAc(3x20 ml.)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*10 ml)로세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 $CHCl_3$/MeOH(1:1) 시스템에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2개의 분획을 제공하였다: *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-[(다이아*이*소프로필아미노)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.95g, 2.14 mmol, 72.87% 수율) 및 *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.1g, 277.42 μmol, 9.44% 수율).

[11796] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 1.423분.

[11797] *단계 4: (S)-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메탄올의 합성*

[11798] *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0,1g, 277.42 μmol)를 diox/HCl(50 mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 건조상태로 증발시키고, 잔사를 물(20 ml.)로 희석시키고, 얻어진 수성 상을 DCM(3*20 mL)에 의해 세척하였다. 이어서 이 알칼리성 반응액에 $NaHCO_3$를 첨가하고, 이 수성상을 DCM(3*30mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 순수한 [5-[(*3S*)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]메탄올(0.04g, 153.64 μmol, 55.38% 수율)을 제공하였다.

[11799] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 260.2; 관측치 261.2; Rt = 0.514분.

[11800] *단계 5: (5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메탄올의 합성*

[11801] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 40 mg의 조질물.

[11802] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 0.813분.

[11803] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(하이드록시메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1152)의 합성*

[11804] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 28.8 mg(41.65%).

[11805] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 25-75% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11806] 이어서, 생성물인 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0288g, 63.50 μmol, 41.65% 수율)를 카이럴 크로마토그래피에 의해 정제하여 더욱 순수한 생성물인 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[2-(하이드록시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(13.81 mg, 30.45 μmol, 19.97% 수율)를 제2 로트 - **화합물 1152**로서 제공하였다.

[11807] 카이럴 크로마토그래피의 조건:

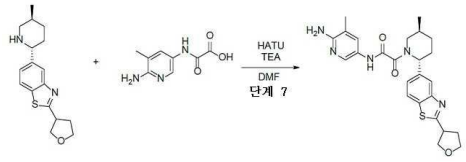
[11808] Chirailcel OD-H(250*20mm, 5mkm), 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 10ml/분.

[11809] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.28 - 1.44 (m, 1H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.22 (m, 1H), 2.25 - 2.37 (m, 2H), 2.39 - 2.44 (m, 1H),

2.75 - 3.28 (m, 1H), 3.47 - F1 (m, 1H), 4.82 - 4.87 (m, 2H), 5.26 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.75 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.97 - 8.12 (m, 2H), 10.55 (br s, 1H).

[11810] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 2.154분.

[11811] **실시예 561. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1145)의 합성**

[11812] 

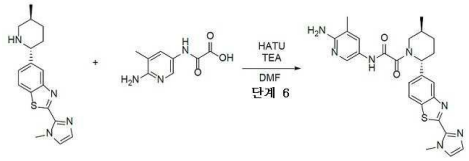
[11813] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 200 mg(50.45%).

[11814] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 40-40-75% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[11815] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.03 (m, 4H), 5.63 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 10.54 (m, 1H).

[11816] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 1.254분.

[11817] **실시예 562. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1186)의 합성**

[11818] 

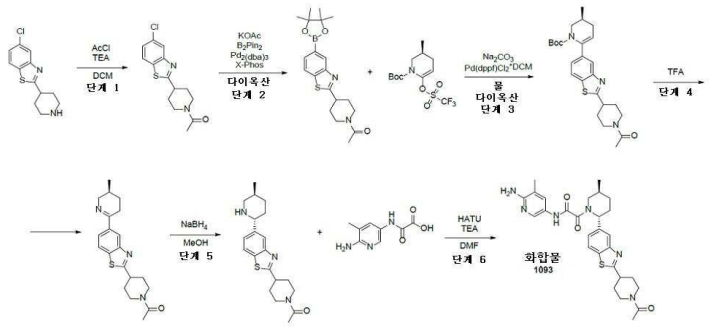
[11819] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 199 mg(50.80%).

[11820] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 20-20-45% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11821] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.05 (m, 3H), 1.34 - 1.40 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.87 - 2.19 (m, 5H), 2.30 - 2.33 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 4.05 - 4.33 (m, 4H), 5.58 - 5.71 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.92 - 8.13 (m, 3H), 10.53 - 10.58 (m, 1H).

[11822] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 489.2; 관측치 490.2; Rt = 2.879분.

[11823] **실시예 563. 2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1093)의 합성**

[11824] 

[11825] 단계 *1: 1-(4-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[11826] 아세틸 클로라이드(931.68 mg, 11.87 mmol, 722.23 uL)를 DCM(75 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.5g, 9.89 mmol) 및 TEA(1.50g, 14.84 mmol, 2.07 mL)의 교반된 용액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 물(25 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 1-[4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-피페리딜]에탄온(2.8g, 9.50 mmol, 96.03% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[11827] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 295.2; Rt = 1.357분.

[11828] *단계 2: 1-(4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[11829] 다이옥산(100 mL) 중 1-[4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-피페리딜]에탄온(2.3g, 7.80 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.18g, 8.58 mmol) 및 아세트산칼륨(1.53g, 15.60 mmol, 975.39 uL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(357.22 mg, 390.10 umol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(743.87 mg, 1.56 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 클로로폼/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-피페리딜]에탄온(2.3g, 5.95 mmol, 76.31% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[11830] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.347분.

[11831] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11832] 일반적 절차 반응식 8에 의해 제조됨. 수득량: 2.2 g(81.10%).

[11833] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/EtOAc를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[11834] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 455.2; 관측치 456.2; Rt = 1.546분.

[11835] *단계 4: (S)-1-(4-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄온*

[11836] 일반적 절차 8에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(69.91%).

[11837] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 0.730분.

[11838] *단계 5: 1-(4-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄온의 합성*

[11839] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.7 g(58%).

[11840] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 357.2; 관측치 358.2; Rt = 0.750분.

[11841] *단계 6: 2-((2R,5S)-2-(2-(1-아세틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1093)의 합성*

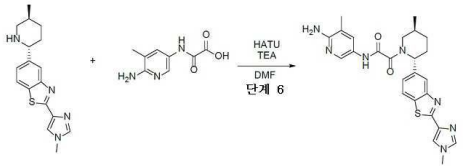
[11842] 일반적 절차 8에 의해 제조됨. 수득량: 48 mg(8.02%).

[11843] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 30-30-50% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11844] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.03 (m, 6H), 2.11 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 5.56 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 10.56 (m, 1H).

[11845] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.699분.

[11846] **실시예 564. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1214)의 합성**

[11847] 

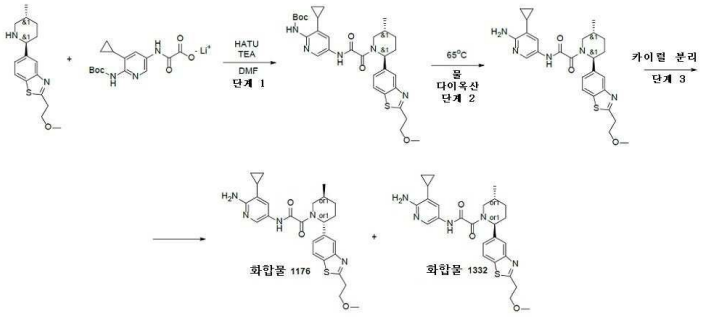
[11848] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 267 mg(57.10%).

[11849] HPLC 조건: 칼럼: Chromatorex C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 20-70% 물-MeOH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[11850] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.05 (m, 3H), 1.69 - 2.37 (m, 8H), 2.79 - 2.81 (m, 1H), 3.47 - 4.06 (m, 4H), 5.27 - 5.70 (m, 3H), 7.31 - 7.55 (m, 2H), 7.78 - 8.06 (m, 5H), 10.52 - 10.62 (m, 1H).

[11851] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 489.2; 관측치 490.2; Rt = 2.455분.

[11852] **실시예 565. *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1176 및 화합물 1332)의 합성**

[11853] 

[11854] *단계 1: rac-tert-부틸(3-사이클로프로필-5-(2-((2R,5S)-2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[11855] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[11856] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.624분.

[11857] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[11858] 다이옥산(6 mL) 및 물(3 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.7g, 1.18 mmol)의 용액을 64시간 동안 65℃에서 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: XBridge BEH C18 5um 130 A; 이

동상으로서 45-45-80% 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(158 mg, 320.08 umol, 27.15% 수율)를 제공하였다.

[11859] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 494.2; Rt = 2.452분.

[11860] *단계 3: 카이럴 분리(화합물 1176 및 화합물 1332)*

[11861] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(158 mg, 320.08 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IC-III (250*20, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분), *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 121.55 umol, 75.95% 수율)(RT=24.22) 및 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(57 mg, 115.47 umol, 72.15% 수율)(RT=38.03)를 얻었다.

[11862] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1176의 경우 18.91분 및 화합물 1332의 경우 29.26분.

[11863] **화합물 1176:**

[11864] 체류 시간: 18.91분

[11865] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.36 - 0.53 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.57 - 1.75 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.23 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 2.75 - 3.26 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.31 - 3.34 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 0.6H), 3.72 - 3.79 (m, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 0.4H), 5.25 - 5.70 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 2H), 7.24 - 7.46 (m, 2H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 2H), 10.46 - 10.66 (m, 1H).

[11866] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 494.2; Rt = 2.609분

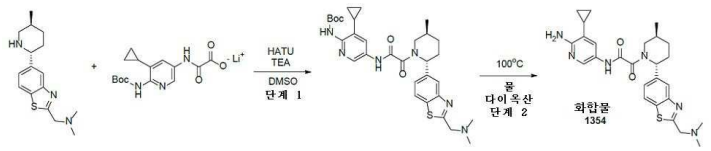
[11867] **화합물 1332:**

[11868] 체류 시간: 29.26분

[11869] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.38 - 0.52 (m, 2H), 0.81 - 0.91 (m, 2H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.42 (m, 1H), 1.59 - 1.75 (m, 2H), 1.79 - 1.95 (m, 1H), 2.06 - 2.22 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.76 - 3.26 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.31 - 3.34 (m, 2H), 3.44 - 3.53 (m, 0.6H), 3.71 - 3.80 (m, 2H), 4.02 - 4.06 (m, 0.4H), 5.25 - 5.70 (m, 1H), 5.70 - 5.84 (m, 2H), 7.27 - 7.43 (m, 2H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 2H), 10.46 - 10.57 (m, 1H).

[11870] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 494.2; Rt = 2.605분.

[11871] **실시예 566. 2-((2R,5S)-2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-3-일)아세트아마이드(화합물 1354)의 합성**

[11872] 

[11873] *단계 1: tert-부틸(3-사이클로프로필-5-(2-((2R,5S)-2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[11874] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 268 mg의 조질물.

[11875] HPLC 조건: 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 50-80% MeOH+NH_3; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH+NH_3).

[11876] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 592.2; 관측치 593.2; Rt = 1.029분.

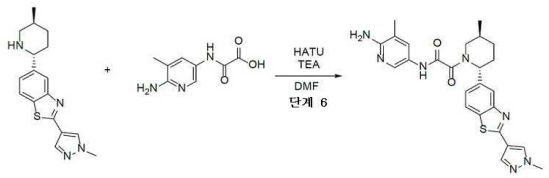
[11877] *단계 2: 2-((2R,5S)-2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(5-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘-3-일)아세트아마이드(화합물 1354)의 합성*

[11878] *tert*-부틸 *N*-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-[2-[(다이메틸아미노)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(73 mg, 87.44 umol)를 물(1 mL)과 다이옥산(1 mL)의 혼합물에 용해시키고, 100℃에서 12시간 동안 교반하면서 가열하였다. 조질의 생성물을 DMSO에 용해시키고, HPLC(SYSTEM 2-10분 30-55% MeCN+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm)에 적용하였다. *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-2-[2-[(다이메틸아미노)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19.8 mg, 40.19 umol, 45.97% 수율)를 얻었다.

[11879] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.38 - 0.51 (m, 2H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.58 - 1.73 (m, 2H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.04 - 2.20 (m, 1H), 2.25 - 2.32 (m, 7H), 2.75 - 3.26 (m, 1H), 3.45 - 4.09 (m, 3H), 5.26 - 5.70 (m, 1H), 5.72 - 5.82 (m, 2H), 7.26 - 7.46 (m, 2H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.96 - 8.08 (m, 2H), 10.43 - 10.60 (m, 1H).

[11880] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 1.651분.

[11881] **실시예 567. rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1104)의 합성**

[11882] 

[11883] 일반적 절차 8 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 88.4 mg(20.15%).

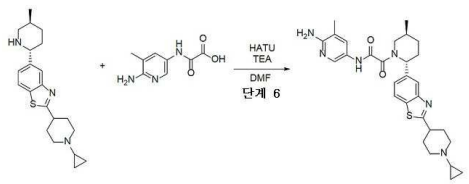
[11884] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-70% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11885] **화합물 1104:**

[11886] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 3.92 (m, 5H), 5.64 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 8.48 (m, 1H), 10.58 (s, 1H).

[11887] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 489.2; 관측치 490.2; Rt = 2.469분.

[11888] **실시예 568. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1181)의 합성**

[11889] 

[11890] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 53 mg(12.63%).

[11891] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 50-100% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

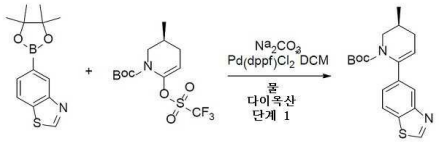
[11892] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.30 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.62 (m,

1H), 1.70 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.05 (m, 5H), 2.32 (m, 3H), 2.89 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 5.63 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 10.55 (s, 1H).

[11893] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 532.2; 관측치 533.2; Rt = 2.114분.

[11894] **실시예 569. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1158)의 합성**

[11895] *단계 1: (S)-tert-부틸 6-(벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

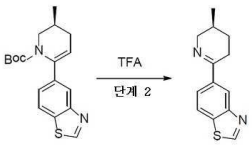
[11896] 

[11897] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3 g(45.56%).

[11898] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[11899] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 1.635분.

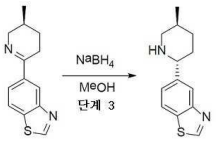
[11900] *단계 2: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11901] 

[11902] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 2 g(95.77%).

[11903] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 0.783분.

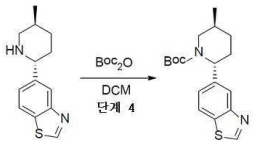
[11904] *단계 3: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11905] 

[11906] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 2 g(99.13%).

[11907] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 231.2; 관측치 232.2; Rt = 0.795분.

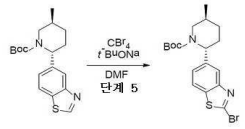
[11908] *단계 4: (2R,5S)-tert-부틸 2-(벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11909] 

[11910] 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(493.15 mg, 2.26 mmol, 518.56 μL)를 DCM(15 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(0.5g, 2.15 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(800 mg, 조질물)를 갈색 검으로서 제공하였으며, 이것은 정치 시 결정화되어 갈색 고체를 제공하였다.

[11911] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 332.2; 관측치 333.2; Rt = 3.995분.

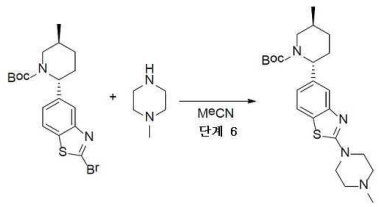
[11912] *단계 5: (2R,5S)-tert-부틸 2-(2-브로모벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11913] 

[11914] 나트륨 *tert*-부톡사이드(563.68 mg, 5.87 mmol)를 DMF(10 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(650 mg, 1.96 mmol) 및 사브로민화탄소(778.05 mg, 2.35 mmol, 227.50 μL)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다(약간 발열 반응!). 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 물(15 ml)로 희석시키고, MTBE(3*15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*5 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(750 mg, 1.82 mmol, 93.25% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[11915] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 412.2; Rt = 4.734분.

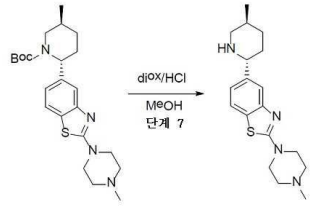
[11916] *단계 6: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[11917] 

[11918] 1-메틸피페라진(852.22 mg, 8.51 mmol, 943.77 μL)을 25℃에서 MeCN(20 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(700 mg, 1.70 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시키고, DCM(2*25 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(750 mg, 조질물)를 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[11919] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 430.2; 관측치 431.2; Rt = 3.638분.

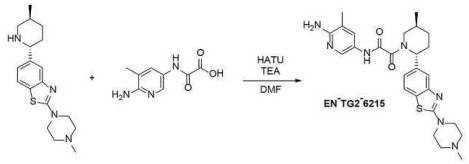
[11920] *단계 7: 2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11921] 

[11922] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(31.50g, 120.09 mmol, 39.38 mL, 13.9% 순도)을 MeOH(25.01 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(775.25 mg, 1.80 mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 건조상태 조질의 2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(900 mg, 조질물, 3HCl)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[11923] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 0.544분.

[11924] *단계 8: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1158)의 합성*



[11925]

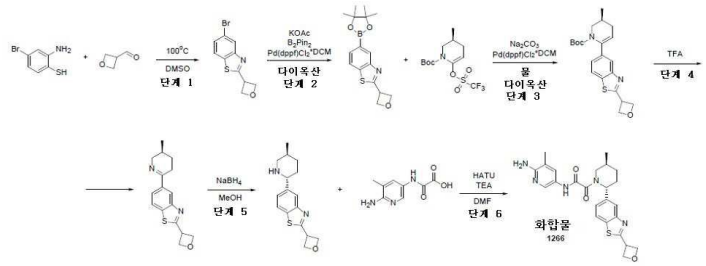
[11926] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 83 mg(18.01%).

[11927] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 30-30-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11928] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.42 (t, 4H), 3.01 (dd, 1H), 3.52 (m, 5H), 5.60 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 10.52 (m, 1H).

[11929] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 1.998분.

[11930] **실시예 570. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(옥세탄-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1266)의 합성**



[11931]

[11932] *단계 1: 5-브로모-2-(옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11933] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 2.7g의 조질물.

[11934] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 270.2; 관측치 271.2; Rt = 1.154분.

[11935] *단계 2: 2-(옥세탄-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11936] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.6 g(50.47%).

[11937] **CC 조건:** 조질의 생성물을 사이클로헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[11938] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 1.507분.

[11939] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[11940] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(61.55%).

[11941] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[11942] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.534분.

[11943] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11944] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.33 g(89.07%).

[11945] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 286.2; 관측치 287.2; Rt = 0.853분.

[11946] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11947] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.21 g(63.19%).

[11948] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.904분.

[11949] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1266)의 합성*

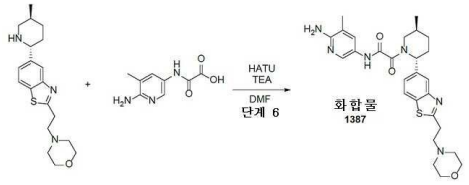
[11950] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 101 mg(29.79%).

[11951] HPLC 조건: 칼럼: Chromatorex C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 25-25-50% 물-MeCN, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11952] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 5.64 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 10.56 (m, 1H).

[11953] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 465.2; 관측치 466.2; Rt = 2.604분.

[11954] **실시예 571. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(2-몰폴리노에틸)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1387)의 합성**



[11955]

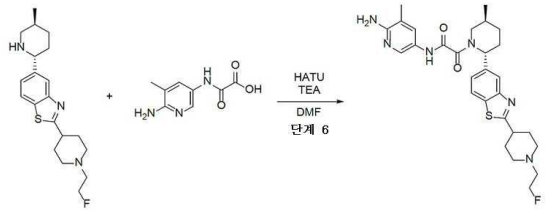
[11956] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 211 mg(42.27%).

[11957] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 35-35-70% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[11958] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.55 (m, 5H), 5.63 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 10.54 (m, 1H).

[11959] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 2.140분.

[11960] **실시예 572. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1114)의 합성**



[11961]

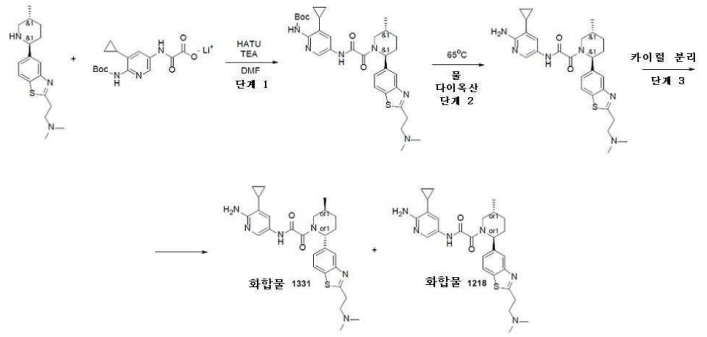
[11962] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 109 mg(33.25%).

[11963] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 30-30-45% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11964] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 2.00 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 3.75 (dd, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.63 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.98 (m, 3H), 10.54 (m, 1H).

[11965] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 538.2; 관측치 539.2; Rt = 2.191분.

[11966] **실시예 573. N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1331 및 화합물 1218)의 합성**



[11967]

[11968] *단계 1: rac-tert-부틸(3-사이클로프로필-5-(2-((2R,5S)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[11969] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 223 g(33.29%).

[11970] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-2-5분 50-50-85% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

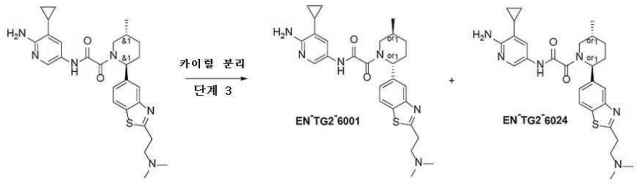
[11971] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 606.2; 관측치 607.2; Rt = 2.835분.

[11972] *단계 2: N-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[11973] 다이옥산(2 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-사이클로프로필-5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(223 mg, 367.52 umol)의 용액을 65℃에서 48시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 35-65% 0-5분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분, 유량: 30ml/분)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(84 mg, 165.79 umol, 45.11% 수율)를 제공하였다.

[11974] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.869분.

[11975] *단계 3: 카이럴 분리(화합물 1331 및 화합물 1218)*



[11976]

[11977] 라세미 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(84 mg, 165.79 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AS-H(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12ml/분 이어서 첫 번째 것용의 다른 칼럼: Chiralcel OJ-H (250*30, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분), *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(31 mg, 61.18 umol, 73.81% 수율)(RT=27.27) 및 *N*-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(27 mg, 53.29 umol, 64.29% 수율)(RT=15.45)를 얻었다.

[11978] 분석 조건(칼럼: AS-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1331의 경우 21.46분 및 화합물 1218의 경우 13.49분.

[11979] **화합물 1331:**

[11980] 체류 시간: 21.46분

[11981] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.36 - 0.49 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H), 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 2.76 - 3.20 (m, 1H), 3.21 - 3.26 (m, 2H), 3.34 - 4.08 (m, 1H), 5.25 - 5.70 (m, 1H), 5.71 - 5.83 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 8.03 - 8.08 (m, 1H), 10.45 - 10.64 (m, 1H).

[11982] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.812분.

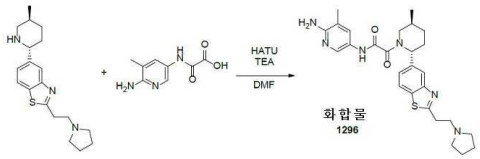
[11983] **화합물 1218:**

[11984] 체류 시간: 13.49분

[11985] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.38 - 0.49 (m, 2H), 0.80 - 0.92 (m, 2H), 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 2H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 2.66 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 3.19 (m, 1H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 3.37 - 4.08 (m, 1H), 5.26 - 5.70 (m, 1H), 5.70 - 5.82 (m, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 7.96 - 8.14 (m, 2H), 10.45 - 10.57 (m, 1H).

[11986] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.806분.

[11987] **실시예 574. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1296)의 합성**

[11988] 

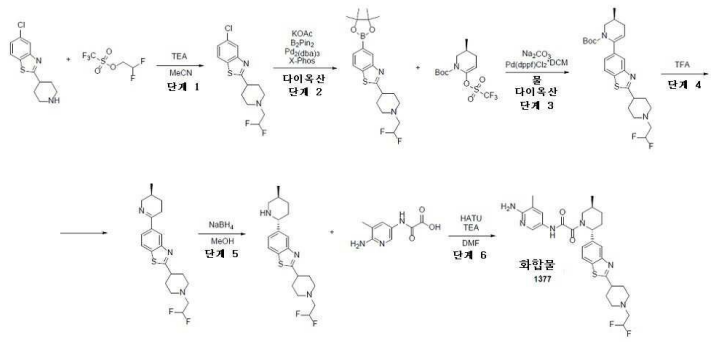
[11989] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 100 mg(40.02%).

[11990] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-55% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[11991] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 5H), 1.79 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.07 - 2.22 (m, 1H), 2.25 - 2.36 (m, 1H), 2.50 - 2.53 (m, 4H), 2.75 - 2.80 (m, 0.3H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2.7H), 3.43 - 4.07 (m, 1H), 5.22 - 5.59 (m, 1H), 5.59 - 5.73 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.79 - 7.91 (m, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 2H), 10.45 - 10.67 (m, 1H).

[11992] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 2.173분.

[11993] **실시예 575. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1377)의 합성**



[11994]

[11995] *단계 1: 5-클로로-2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11996] MeCN(100 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.6g, 11.05 mmol, 2HCl), 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(2.84g, 13.26 mmol) 및 TEA(5.59g, 55.27 mmol, 7.70 mL)의 혼합물을 60℃에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(50 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(250 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 5-클로로-2-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3g, 9.47 mmol, 85.67% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[11997] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 316.2; 관측치 317.2; Rt = 2.015분.

[11998] *단계 2: 2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[11999] 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3g, 9.47 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.65g, 10.42 mmol) 및 아세트산칼륨(1.86g, 18.94 mmol, 1.18 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔n-3-온) 다이팔라듐(433.58 mg, 473.49 umol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(902.89 mg, 1.89 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-4-피페리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(1.5g, 3.67 mmol, 38.79% 수율)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

[12000] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 0.989분.

[12001] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12002] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.9 g(51.29%).

[12003] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12004] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 1.120분.

[12005] *단계 4: (S)-2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12006] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.67 g(9F9%).

[12007] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 377.2; 관측치 378.2; Rt = 0.707분.

[12008] *단계 5: 2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12009] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.55 g(81.65%).

[12010] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 379.2; 관측치 380.2; Rt = 0.744분.

[12011] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1377)의 합성*

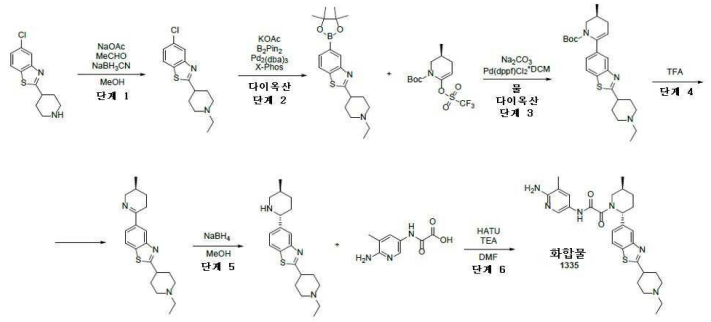
[12012] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 109 mg(29.72%).

[12013] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 30-30-50% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12014] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.26 - 1.41 (m, 1H), 1.63 - 1.94 (m, 5H), 1.96 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.11 (m, 3H), 2.13 - 2.29 (m, 1H), 2.33 - 2.37 (m, 2H), 2.72 - 2.78 (m, 2H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 3.35 - 4.10 (m, 1H), 5.26 - 5.62 (m, 1H), 5.62 - 5.72 (m, 2H), 6.14 (tt, 1H), 7.34 - 7.53 (m, 2H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 7.95 - 8.08 (m, 2H), 10.50 - 10.58 (m, 1H).

[12015] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 556.2; 관측치 557.2; Rt = 2.426분.

[12016] **실시예 576. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1335)의 합성**

[12017] 

[12018] *단계 1: 5-클로로-2-(피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12019] 오산화인(V)(50g, 352.25 mmol)을 인산(60g, 612.27 mmol, 35.29 mL)에 교반하면서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 맑은 용액이 형성될 때까지 80 내지 90℃에서 교반하고, 이어서 피페리딘-4-카복실산(15g, 116.14 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-벤젠티올(18.54g, 116.14 mmol)을 아르곤하에 한번에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 아르곤하에 160℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 물(500 ml)로 희석시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 비이커로 옮기고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*250 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 이어서 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(157.50g, 600.44 mmol, 150 mL, 13.9% 순도)을 생성물의 건조 다이클로로메탄 용액에 서서히 첨가하였다. 얻어진 석출물을 여과시키고, DCM(3*50 ml)으로 세척하고, 진공중 건조시켜 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(22g, 67.55 mmol, 58.16% 수율, 2HCl)을 녹색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12020] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.2; 관측치 253.2; Rt = 0.963분.

[12021] *단계 1: 5-클로로-2-(1-에틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12022] 아세트알데하이드(973.88 mg, 22.11 mmol, 790.23 uL)를 25℃에서 MeOH(100 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(4g, 12.28 mmol, 2HCl) 및 무수 아세트산나트륨(2.52g, 30.70 mmol, 1.65 mL)의 교반된 혼합물에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(1.54g, 24.56 mmol)를 25℃에서 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, LCMS는 출발 물질의 존재만을 나타내었다. 더 많은 아세트알데하이드(1.08g, 24.56 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(40 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 10-11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추

출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 5-클로로-2-(1-에틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.4g, 8.55 mmol, 69.59% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12023] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 2.381분.

[12024] *단계 2: 2-(1-에틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12025] 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-(1-에틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.4g, 8.55 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.39g, 9.40 mmol) 및 아세트산칼륨(1.68g, 17.09 mmol, 1.07 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(391.31 mg, 427.33 umol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(814.86 mg, 1.71 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE/MeOH 구배(0-100% MeOH)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(1-에틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(1.2g, 3.22 mmol, 37.71% 수율)을 연갈색 고체로서 제공하였다.

[12026] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 373.2; Rt = 1.181분.

[12027] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12028] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.4g의 조질물.

[12029] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 441.2; 관측치 442.2; Rt = 2.481분.

[12030] *단계 4: (S)-2-(1-에틸피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12031] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 250 mg의 조질물.

[12032] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 0.567분.

[12033] *단계 5: 2-(1-에틸피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12034] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 130 mg(51.69%).

[12035] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.610분.

[12036] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1335)의 합성*

[12037] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 13 mg(6.60%).

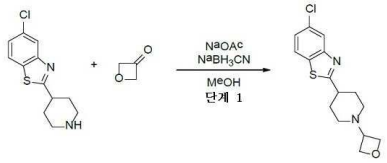
[12038] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-80% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12039] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 5H), 1.32 - 1.39 (m, 2H), 1.69 - 2.09 (m, 10H), 2.28 - 2.37 (m, 3H), 2.77 - 3.10 (m, 5H), 3.46 - 3.48 (m, 1H), 4.03 - 4.05 (m, 1H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.34 - 7.50 (m, 2H), 7.86 - 8.06 (m, 3H), 10.52 - 10.57 (m, 1H).

[12040] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.879분.

[12041] **실시예 577. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1268)의 합성**

[12042] *단계 1: 5-클로로-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*



[12043]

[12044] 옥세탄-3-온(1.33g, 18.42 mmol, 1.19 mL)을 25℃에서 MeOH(100 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(4g, 12.28 mmol, 2HCl) 및 무수 아세트산나트륨(2.52g, 30.70 mmol, 1.65 mL)의 교반된 혼합물에 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이아노보로하이드라이드(1.54g, 24.56 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 건조상태로 농축시켰다. 잔사를 물(40 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 10-11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*75 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 5-클로로-2-[1-(옥세탄-3-일)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3.5g, 11.33 mmol, 92.28% 수율)을 녹색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12045] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 308.2; 관측치 309.2; Rt = 1.776분.

[12046] *단계 2: 2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12047] 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-[1-(옥세탄-3-일)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3.5g, 11.33 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.17g, 12.47 mmol) 및 아세트산칼륨(2.22g, 22.67 mmol, 1.42 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(518.90 mg, 566.66 umol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(1.08g, 2.27 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 36시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 클로로폼/MeCN 구배(0-100% MeCN)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[1-(옥세탄-3-일)-4-피페리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(2.6g, 6.49 mmol, 57.30% 수율)을 녹색 고체로서 제공하였다.

[12048] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 1.113분.

[12049] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12050] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 2.7 g(88.52%).

[12051] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/MeCN 구배(0-100% MeCN)를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12052] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 469.2; 관측치 470.2; Rt = 1.233분.

[12053] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12054] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 900 mg의 조질물.

[12055] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 369.2; 관측치 370.2; Rt = 0.484분.

[12056] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12057] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 650 mg(71.83%).

[12058] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 371.2; 관측치 372.2; Rt = 0.625분.

[12059] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[d]티아*

졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1268)의 합성

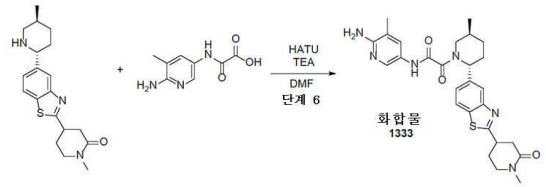
[12060] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 117 mg(31.69%).

[12061] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 20-20-45% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12062] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.04 (m, 3H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.66 - 1.70 (m, 3H), 1.79 -2.31 (m, 8H), 2.76 - 2.78 (m, 3H), 3.10 - 3.14 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 2H), 4.040 (m, 1H), 4.42 - 4.54 (dt, 4H), 5.27 (m, 1H), 5.58 - 5.69 (m, 3H), 7.34 - 7.50 (m, 2H), 7.86 - 8.07 (m, 3H), 10.52 - 10.57 (m, 1H).

[12063] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 2.201분.

[12064] **실시예 578. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1333)의 합성**



[12065]

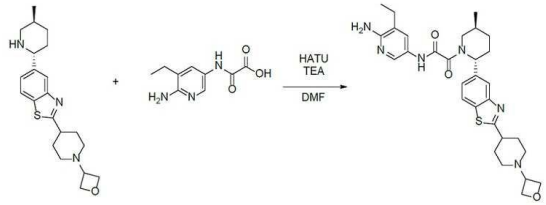
[12066] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 63.4 mg(11.95%).

[12067] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 40-40-65% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12068] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.04 (m, 3H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.71 (m, 1H), 1.84 - 2.31 (m, 9H), 2.60 - 2.82 (m, 5H), 3.39 - 4.05 (m, 4H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.36 - 7.50 (m, 2H), 7.88 - 8.09 (m, 3H), 10.52 - 10.56 (m, 1H).

[12069] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 2.359분.

[12070] **실시예 579. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1224)의 합성**



[12071]

[12072] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 96 mg(42.26%).

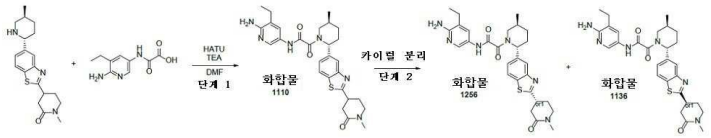
[12073] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 20-45% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12074] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.97 (m, 6H), 2.09 - 2.11 (m, 3H), 2.28 - 2.40 (m, 3H), 2.76 - 2.77 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.40 - 4.06 (m, 3H), 4.42 - 4.54 (m, 4H), 5.28 - 5.69 (m, 3H), 7.34 - 7.51 (m, 2H), 7.86 - 8.07 (m, 3H), 10.52 - 10.58 (m, 1H).

[12075] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 562.2; 관측치 563.2; Rt = 1.926분.

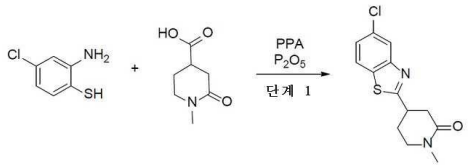
[12076] **실시예 580. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-4-일)벤조[d]티**

아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1110, 화합물 1256 및 화합물 1136)의 합성



[12077]

[12078] *단계 1: 4-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-1-메틸피페리딘-2-온의 합성*



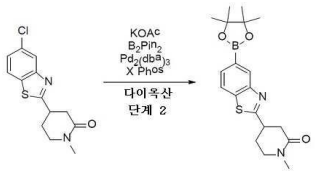
[12079]

[12080] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 3.1 g(35.25%).

[12081] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/MTBE(구배 10-100% MTBE)를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12082] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 1.118분.

[12083] *단계 2: 1-메틸-4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-2-온의 합성*

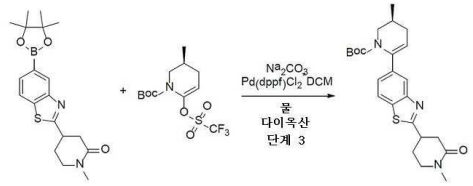


[12084]

[12085] *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(303.31 mg, 331.23 umol) 및 XPhos(631.61 mg, 1.32 mmol)를 다이옥산(100 mL) 중 4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-피페리딘-2-온(3.1g, 11.04 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.64g, 14.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 아세트산칼륨(2.17g, 22.08 mmol, 1.38 mL)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 불활성 분위기하에 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(200ml)에 붓고, DCM(2x100 ml)으로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 5g의 조질의 생성물을 남였으며, 이 5g을 $CHCl_3$/MeCN 구배(10-100% MeCN)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-메틸-4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]피페리딘-2-온(3g, 8.06 mmol, 72.99% 수율)을 제공하였다.

[12086] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 373.2; Rt = 1.299분.

[12087] *단계 3: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*



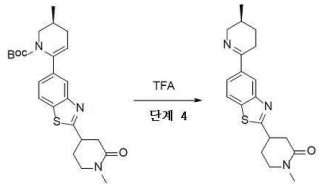
[12088]

[12089] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[12090] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 441.2; 관측치 442.2; Rt = 4.017분.

[12091] *단계 4: 1-메틸-4-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-2-온의 합*

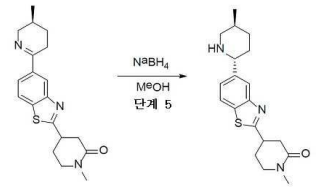
성

[12092] 

[12093] 일반적 절차 8 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.1g의 조질물.

[12094] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 0.860분.

[12095] *단계 5: 1-메틸-4-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페리딘-2-온의 합성*

[12096] 

[12097] 일반적 절차 8 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[12098] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.706분.

[12099] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[12100] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 48 mg(15.42%).

[12101] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 30-30-75% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12102] **화합물 1110:**

[12103] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.13 (m, 6H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.90 (m, 2H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.31 - 2.40 (m, 3H), 2.59 - 2.82 (m, 5H), 3.40 - 4.06 (m, 4H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.36 - 7.51 (m, 2H), 7.88 - 8.16 (m, 3H), 10.53 - 10.59 (m, 1H).

[12104] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.632분.

[12105] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1256 및 화합물 1136)*

[12106] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-2-옥소-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.068g, 127.18 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak OJ-H (250 - 20 mm - 5 m); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 15 mL/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-2-옥소-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 (0.02603g, 48.68 μmol, 38.28% 수율) 및 *N*-(6-아미노-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.05775g, 124.60 umol, 50.22% 수율)를 얻었다.

[12107] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1256의 경우 31.50분 및 화합물 1136의 경우 38.37분.

[12108] **화합물 1256:**

[12109] 체류 시간: 31.50분

[12110] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.14 (m, 6H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.84

- 1.92 (m, 1H), 2.05 - 2.18 (m, 2H), 2.28 - 2.43 (m, 5H), 2.58 - 2.81 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.46 - 4.07 (m, 2H), 5.25 - 5.73 (m, 3H), 7.34 - 7.53 (m, 2H), 7.87 - 7.95 (m, 1H), 7.96 - 8.12 (m, 2H), 10.50 - 10.61 (m, 1H).

[12111] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.624분.

[12112] **화합물 1136:**

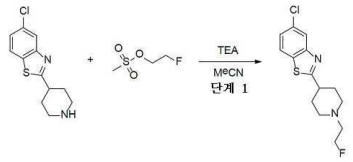
[12113] 체류 시간: 38.37분

[12114] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[12115] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.627분.

[12116] **실시예 581. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1174)의 합성**

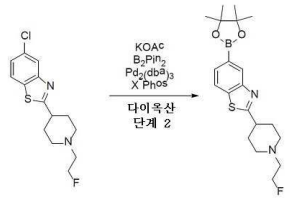
[12117] *단계 1: 5-클로로-2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12118] 

[12119] MeCN(100 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(5g, 15.35 mmol, 2HCl), 2-플루오로에틸 메탄설포네이트(2.29g, 16.12 mmol) 및 TEA(6.21g, 61.41 mmol, 8.56 mL)의 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 분취액의 LCMS는 61% 전환율을 나타내었다. 이 반응 혼합물에 2-플루오로에틸 메탄설포네이트(2.18g, 15.35 mmol) 및 TEA(4.66g, 46.06 mmol, 6.42 mL)를 첨가하고, 이것을 60씨에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(50 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(250 ml) 로 추출하였다. 유기층을 물(50 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 5-클로로-2-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3.3g, 11.04 mmol, 71.94% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[12120] *LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 298.2; 관측치 299.2; Rt = 1.812분.*

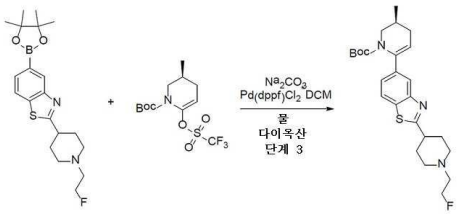
[12121] *단계 2: 2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12122] 

[12123] 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3.3g, 11.04 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.08g, 12.15 mmol) 및 아세트산칼륨(2.17g, 22.09 mmol, 1.38 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(505.66 mg, 552.20 umol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(1.05g, 2.21 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 MeCN/MeOH 구배(0-100% MeOH)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(2.8g, 7.17 mmol, 64.95% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[12124] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 390.2; 관측치 391.2; Rt = 1.011분.

[12125] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*



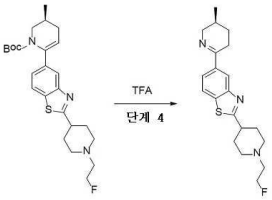
[12126]

[12127] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 2 g(60.66%).

[12128] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/MeCN을 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12129] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 1.248분.

[12130] *단계 4: (S)-2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

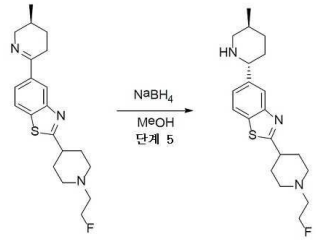


[12131]

[12132] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 760 mg(48.58%).

[12133] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 359.2; 관측치 360.2; Rt = 0.574분.

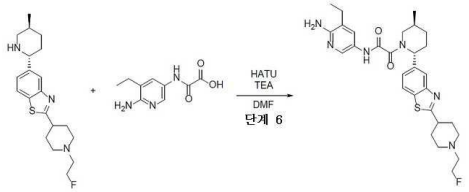
[12134] *단계 5: 2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*



[12135]

[12136] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 620 mg(81.12%).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 361.2; 관측치 362.2; Rt = 0.724분.

[12137] *N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1174)의 합성*



[12138]

[12139] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 70.6 mg(30.79%).

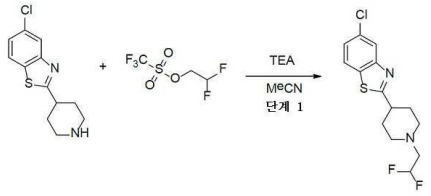
[12140] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 50-50-60% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12141] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.13 (m, 6H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.89 (m, 4H), 2.07 - 2.22 (m, 5H), 2.28 - 2.41 (m, 3H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 2.77 - 2.97 (m, 3H), 3.07 - 3.11 (m, 1H), 3.46 - 4.05 (m, 1H), 4.48 - 4.58 (dt, 2 H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.34 - 7.51 (m, 2H), 7.86 - 7.90 (d, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 2H), 10.53 - 10.58 (d, 1H).

[12142] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 552.2; 관측치 553.2; Rt = 2.212분.

[12143] **실시예 582. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1304)의 합성**

[12144] *단계 1: 5-클로로-2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

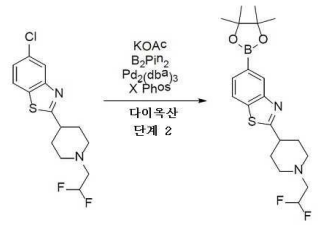


[12145]

[12146] MeCN(100 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.6g, 11.05 mmol, 2HCl), 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(2.84g, 13.26 mmol) 및 TEA(5.59g, 55.27 mmol, 7.70 mL)의 혼합물을 60℃에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 물(50 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(250 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(50 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 5-클로로-2-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3g, 9.47 mmol, 85.67% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12147] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 316.2; 관측치 317.2; Rt = 2.015분.

[12148] *단계 2: 2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

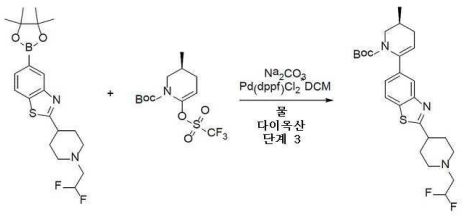


[12149]

[12150] 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3g, 9.47 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.65g, 10.42 mmol) 및 아세트산칼륨(1.86g, 18.94 mmol, 1.18 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(433.58 mg, 473.49 umol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-*트리스*(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(902.89 mg, 1.89 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 구배(0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[1-(2,2-다이플루오로에틸)-4-피페리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(1.5g, 3.67 mmol, 38.79% 수율)을 베이지색 고체로서 제공하였다.

[12151] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 408.2; 관측치 409.2; Rt = 0.989분.

[12152] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

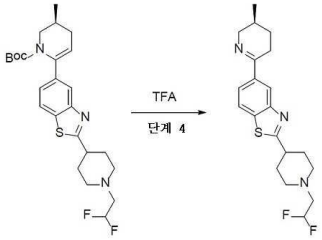
[12153] 

[12154] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.9 g(51.29%).

[12155] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12156] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 1.120분.

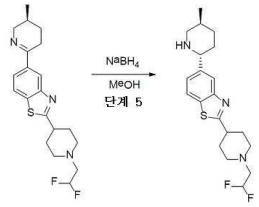
[12157] *단계 4: (S)-2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12158] 

[12159] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.67 g(94.19%).

[12160] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 377.2; 관측치 378.2; Rt = 0.707분.

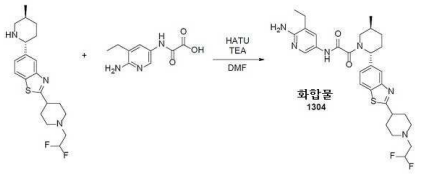
[12161] *단계 5: 2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12162] 

[12163] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.55 g(81.65%).

[12164] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 379.2; 관측치 380.2; Rt = 0.744분.

[12165] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(2,2-다이플루오로에틸)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1304)의 합성*

[12166] 

[12167] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 26 mg(11.53%).

[12168] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-55% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

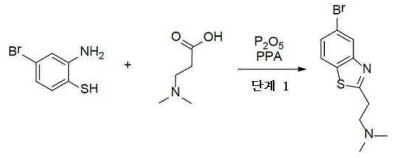
[12169] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.13 (m, 6H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.69 - 1.90 (m, 4H), 2.06 - 2.18 (m, 3H), 2.28 - 2.40 (m, 4H), 2.72 - 2.78 (m, 3H), 2.97 - 3.10 (m, 3H), 3.47 - 4.05 (m, 2H), 5.28 - 5.69 (m, 3H), 6.04 - 6.23 (m, 1H), 7.34 - 7.51 (m, 2H), 7.86 - 8.07 (m, 3H), 10.53 - 10.58 (m,

1H).

[12170] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 570.2; 관측치 571.2; Rt = 2.104분.

[12171] **실시예 583. *rac-N,N*-다이메틸-2-(5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸-2-일)에탄아민의 합성**

[12172] *단계 1: 2-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*



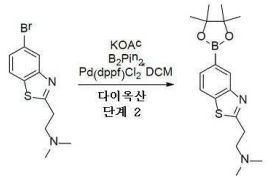
[12173]

[12174] 일반적 절차 반응식 J 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 1 g(11.18%).

[12175] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12176] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 285.2; 관측치 286.2; Rt = 0.824분.

[12177] *단계 2: N,N-다이메틸-2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

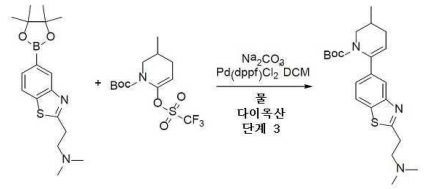


[12178]

[12179] 일반적 절차 반응식 J 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.1g의 조질물

[12180] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 332.2; 관측치 333.2; Rt = 1.004분.

[12181] *단계 3: tert-부틸 6-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

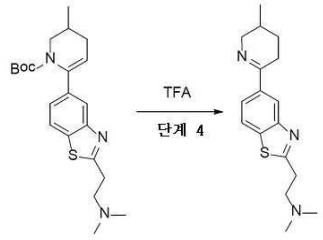


[12182]

[12183] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.5g의 조질물.

[12184] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 1.064분.

[12185] *단계 4: N,N-다이메틸-2-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의* 합성

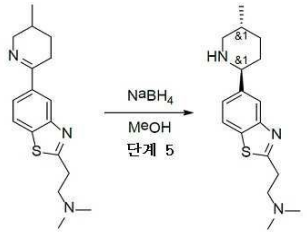


[12186]

[12187] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[12188] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 301.2; 관측치 302.2; Rt = 0.641분.

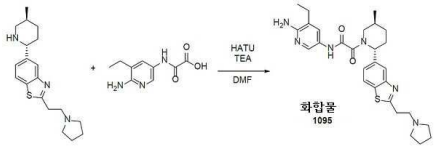
[12189] *단계 5: rac-N,N-다이메틸-2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의* 합성

[12190] 

[12191] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 1.2g의 조질물.

[12192] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 303.2; 관측치 304.2; Rt = 0.486분.

[12193] **실시예 584. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1095)의 합성**

[12194] 

[12195] 일반적 절차 8에 의해 제조됨. 수득량: 33 mg(21.42%).

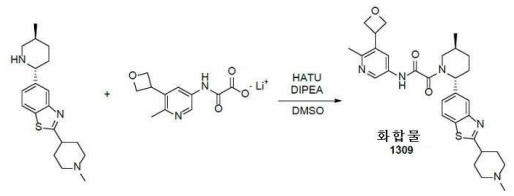
[12196] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 30-30-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12197] **화합물 1095:**

[12198] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.68 (m, 5H), 1.85 - 1.90 (m, 2H), 2.06 - 2.37 (m, 5H), 2.76 - 2.86 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.47 - 4.05 (m, 2H), 5.28 - 5.69 (m, 3H), 7.32 - 7.51 (m, 2H), 7.84 - 7.88 (d, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 2H), 10.51 - 10.56 (d, 1H).

[12199] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.944분.

[12200] **실시예 585. 2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-*N*-(6-메틸-5-(옥세탄-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1309)의 합성**

[12201] 

[12202] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 9 mg(5.31%).

[12203] HPLC 조건: 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 50-100% MeOH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

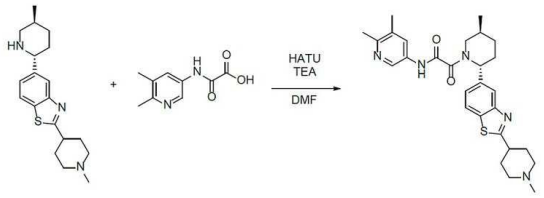
[12204] 2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-*N*-[6-메틸-5-(옥세탄-3-일)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드를카이럴 HPLC: (칼럼: Chiralcel OD-H(250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분)에 의해 정제하여 2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-*N*-[6-메틸-5-(옥세탄-3-일)-3-피리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.009g, 16.43 μmol, 5.31% 수율)를 제공하였다.

[12205] 분석 조건(칼럼: OD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 화합물 1309에 대한 Rel 시간 17.78분.

[12206] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.08 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 2.00 (m, 3H), 2.08 - 2.21 (m, 3H), 2.22 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 2.36 (m, 3H), 2.45 - 2.46 (m, 3H), 2.82 - 3.09 (m, 3H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 3.54 - 4.07 (m, 1H), 4.36 - 4.50 (m, 1H), 4.52 - 4.67 (m, 2H), 4.86 - 4.99 (m, 2H), 5.27 - 5.75 (m, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 1H), 7.98 - 8.12 (m, 2H), 8.52 - 8.67 (m, 1H), 10.84 - 11.29 (m, 1H).

[12207] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 547.2; 관측치 548.2; Rt = 2.313분.

[12208] **실시예 586. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1137)의 합성**

[12209] 

[12210] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 47 mg(27.84%).

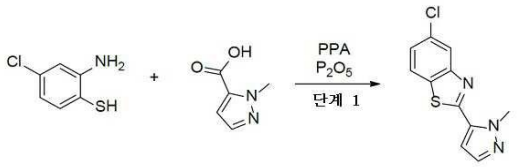
[12211] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12212] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.76 - 1.92 (m, 3H), 1.99 - 2.13 (m, 5H), 2.17 - 2.25 (m, 6H), 2.31 - 2.39 (m, 4H), 2.50 - 2.51 (m, 1H), 2.80 - 2.85 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.43 - 4.06 (m, 1H), 5.22 - 5.76 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.39 - 8.55 (m, 1H), 10.79 - 11.14 (m, 1H).

[12213] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 505.2; 관측치 506.2; Rt = 1.873분.

[12214] **실시예 587. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-*1H*-피라졸-5-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1389)의 합성**

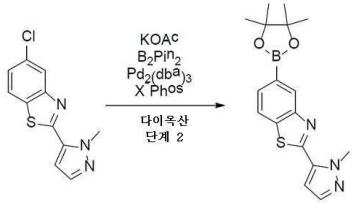
[12215] *단계 1: 5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12216] 

[12217] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 8 g(96.96%).

[12218] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 249.2; 관측치 250.2; Rt = 1.539분.

[12219] 단계 2: 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성

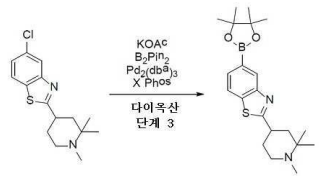
[12220] 

[12221] 아세트산칼륨(6.29g, 64.07 mmol, 4.01 mL)을 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-(2-메틸피라졸-3-일)-1,3-벤조티아졸(8.00g, 32.04 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-

다이옥사보롤란(8.95g, 35.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(1.47g, 1.60 mmol) 및 X-Phos(3.05g, 6.41 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 클로로폼-MTBE 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2-메틸피라졸-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(6.7g, 19.63 mmol, 61.29% 수율)을 제공하였다.

[12222] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 1.600분.

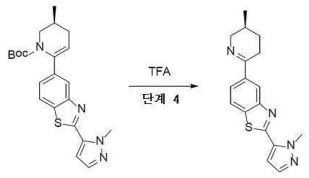
[12223] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12224] 

[12225] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 12g의 조질물.

[12226] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 1.654분.

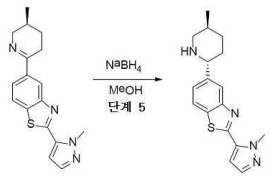
[12227] *단계 4: (S)-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12228] 

[12229] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 8g의 조질물.

[12230] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 310.2; 관측치 311.2; Rt = 0.983분.

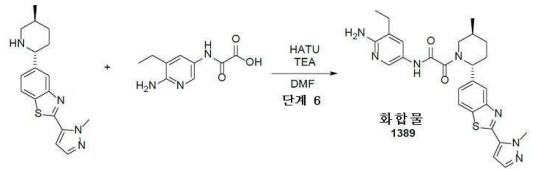
[12231] *단계 5: 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12232] 

[12233] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 8 g(99.35%).

[12234] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 0.967분.

[12235] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1389)의 합성*

[12236] 

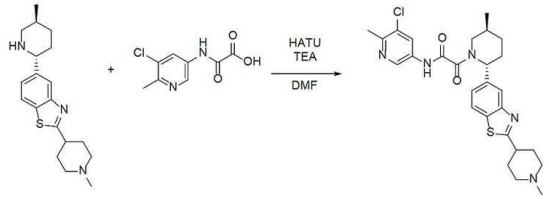
[12237] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 28 mg(4.34%).

[12238] HPLC 조건: 칼럼:YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12239] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.04 - 1.19 (m, 6H), 1.29 - 1.50 (m, 1H), 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.84 - 2.00 (m, 1H), 2.07 - 2.28 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 3H), 2.82 - 3.26 (m, 1H), 3.51 - 4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 5.31 - 5.61 (m, 1H), 5.60 - 5.79 (m, 2H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 2H), 8.13 - 8.24 (m, 1H), 10.49 - 10.66 (m, 1H).

[12240] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 504.2; Rt = 2.867분.

[12241] **실시예 588. N-(5-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1102)의 합성**

[12242] 

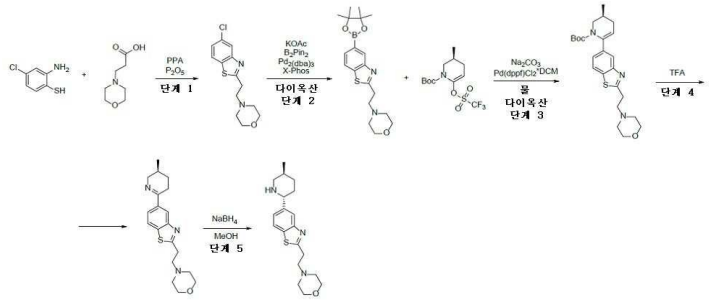
[12243] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 113 mg(39.32%).

[12244] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 60-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12245] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.69 - 1.92 (m, 4H), 2.00 - 2.13 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.80 - 3.09 (m, 4H), 3.48 - 4.04 (m, 1H), 5.28 - 5.73 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.00 - 8.25 (m, 2H), 8.52 - 8.69 (m, 1H), 11.14 - 11.34 (m, 1H).

[12246] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 526.2; 관측치 527.2; Rt = 3.173분.

[12247] **실시예 589. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(2-몰폴리노에틸)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1248)의 합성**

[12248] 

[12249] *단계 1: 4-(2-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)에틸)몰폴린의 합성*

[12250] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 3.5 g(39.52%).

[12251] **CC 조건:** 조질의 생성물을 $CHCl_3$/MeCN을 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12252] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 0.916분.

[12253] *단계 2: 4-(2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에틸)몰폴린의 합성*

[12254] 아세트산칼륨(2.43g, 24.75 mmol, 1.55 mL)을 다이옥산(40 mL) 중 4-[2-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)에틸]몰폴린(3.5g, 12.38 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.46g, 13.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회

재충전시켰다. 이어서, *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(566.68 mg, 618.84 umol) 및 XPhos(1.18g, 2.48 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, Na_2CO_3(50 mL, 포화 수성)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 클로로폼-MeCN 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 4-[2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]에틸]몰폴린(2.1g, 5.61 mmol, 45.33% 수율)을 제공하였다.

[12255] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 0.889분.

[12256] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(2-몰폴리노에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12257] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.5g의 조질물.

[12258] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 443.2; 관측치 444.2; Rt = 1.080분.

[12259] *단계 4: (S)-4-(2-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에틸)몰폴린의 합성*

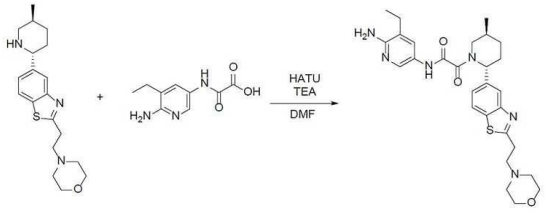
[12260] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 3.5g의 조질물.

[12261] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.501분.

[12262] *단계 5: 4-(2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에틸)몰폴린의 합성*

[12263] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 2g의 조질물.

[12264] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 0.551분.

[12265] 

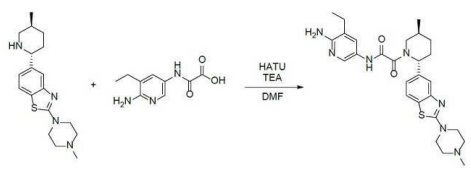
[12266] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 92 mg(39.48%).

[12267] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 15-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12268] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.05 - 2.46 (m, 8H), 2.73 - 2.76 (m, 2H), 3.24 - 3.27 (m, 2H), 3.45 - 4.06 (m, 6H), 5.28 - 5.71 (m, 3H), 7.30 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 10.46 - 10.64 (m, 1H).

[12269] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 536.2; 관측치 537.2; Rt = 2.116분.

[12270] **실시예 590. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1244)의 합성**

[12271] 

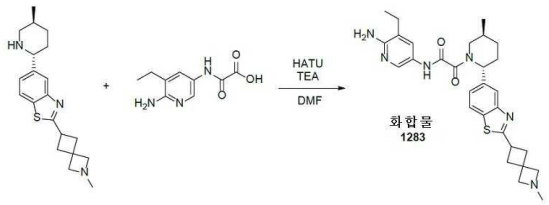
[12272] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 42.6 mg(17.96%).

[12273] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12274] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.01 - 2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 2.33 - 2.40 (m, 2H), 2.41 - 2.43 (m, 4H), 2.73 - 3.27 (m, 1H), 3.46 - 4.01 (m, 5H), 5.18 - 5.66 (m, 3H), 7.00 - 7.09 (m, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 1H), 10.48 - 10.60 (m, 1H).

[12275] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 521.2; 관측치 522.2; Rt = 2.333분.

[12276] **실시예 591. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(2-메틸-2-아자스피로[*3.3*]헵탄-6-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1283)의 합성**



[12277]

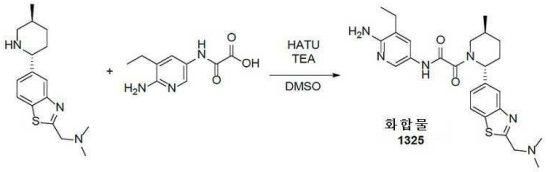
[12278] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 83 mg(26.61%).

[12279] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 20-20-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12280] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.14 (m, 6H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.00 - 2.25 (m, 5H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.39 - 2.43 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.38 - 4.06 (m, 3H), 5.26 - 5.70 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 2H), 10.44 - 10.71 (m, 1H).

[12281] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 532.2; 관측치 533.2; Rt = 2.002분.

[12282] **실시예 592. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1325)의 합성**



[12283]

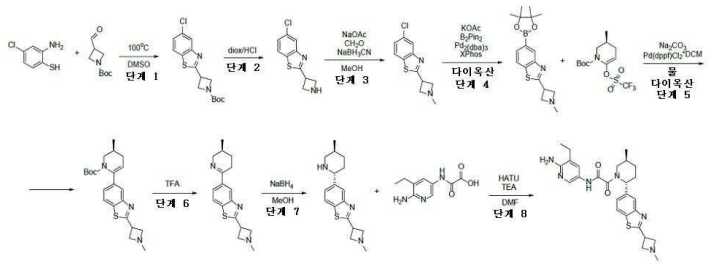
[12284] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 54.9 mg(17.20%).

[12285] HPLC 조건: 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 10-50% MeCN+FA; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12286] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.14 (m, 6H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.05 - 2.22 (m, 1H), 2.25 - 2.36 (m, 8H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.77 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 4.05 (m, 3H), 5.24 - 5.62 (m, 1H), 5.62 - 5.72 (m, 2H), 7.32 - 7.55 (m, 2H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.12 (m, 2H), 10.49 - 10.62 (m, 1H).

[12287] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 481.2; Rt = 1.782분.

[12288] **실시예 593. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1151)의 합성**



[12289]

[12290] *단계 1: tert-부틸 3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트의 합성*

[12291] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 1.5 g(14.74%).

[12292] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12293] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 324.2; 관측치 325.2; Rt = 1.591분.

[12294] *단계 2: 2-(아제티딘-3-일)-5-클로로벤조[d]티아졸의 합성*

[12295] *tert*-부틸 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)아제티딘-1-카복실레이트(2g, 6.16 mmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(10.67g, 292.55 mmol, 13.33 mL)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과시키고, MTBE로 추가로 세척하였다. 이어서 진공중 건조시켜 2-(아제티딘-3-일)-5-클로로-1,3-벤조티아졸(2g, 조질물, HCl)을 제공하였다.

[12296] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 224.2; 관측치 225.2; Rt = 0.570분.

[12297] *단계 3: 5-클로로-2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12298] MeOH(24.06 mL) 중 2-(아제티딘-3-일)-5-클로로-1,3-벤조티아졸(3g, 11.49 mmol, HCl)의 교반된 용액에, 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(1.40g, 17.23 mmol, 1.29 mL, 37% 순도) 및 무수 아세트산나트륨(2.36g, 28.72 mmol, 1.54 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(1.44g, 22.97 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)로 희석시키고, DCM(3*25 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 진공중 증발시켜 5-클로로-2-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 9.63 mmol, 83.87% 수율)을 제공하였다.

[12299] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 238.2; 관측치 239.2; Rt = 1.608분.

[12300] *단계 4: 2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12301] 5-클로로-2-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 9.63 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.69g, 10.60 mmol) 및 아세트산칼륨(1.89g, 19.27 mmol, 1.20 mL)을 다이옥산(40 mL에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(441.11 mg, 481.70 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(0.6g, 1.82 mmol, 18.86% 수율)을 제공하였다.

[12302] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 330.2; 관측치 331.2; Rt = 0.942분.

[12303] *단계 5: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12304] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.8g의 조질물

[12305] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 399.2; 관측치 400.2; Rt = 1.232분.

[12306] *단계 6: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12307] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.5 g(83.4%).

[12308] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 300.2; Rt = 0.497분.

[12309] *단계 7: 2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12310] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.35g의 조질물.

[12311] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 301.2; 관측치 302.2; Rt = 0.556분.

[12312] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1151)의 합성*

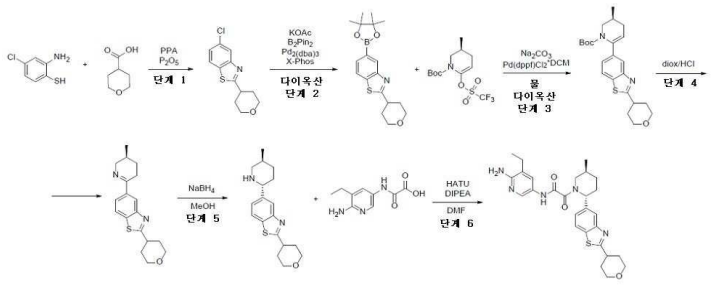
[12313] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 29 mg(12.68%).

[12314] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-50% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN)

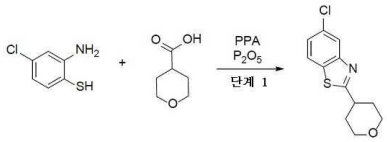
[12315] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.15 (m, 6H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 4H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 2H), 3.46 - 4.09 (m, 4H), 5.24 - 5.72 (m, 3H), 7.33 - 7.55 (m, 2H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 2H), 10.50 - 10.65 (m, 1H).

[12316] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 2.240분.

[12317] **실시예 594. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1231)의 합성**

[12318] 

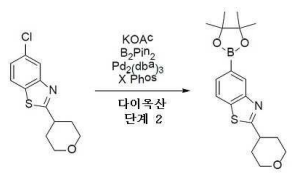
[12319] *단계 1: 5-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12320] 

[12321] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 1.3 g(81.78%).

[12322] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 253.2; 관측치 254.2; Rt = 1.258분.

[12323] *단계 2: 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

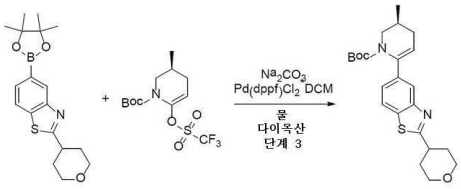
[12324] 

[12325] 5-클로로-2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸(1.3g, 5.12 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.30g, 5.12 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이

팔라듐(0)(703.71 mg, 768.48 μmol) 및 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스판(293.08 mg, 614.78 μmol)을 다이옥산(40 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하였다. 아세트산칼륨(1.01g, 10.25 mmol, 640.51 μL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 얇은 실리카 패드를 통해서 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*10 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 얻어진 조질의 2-테트라하이드로피란-4-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(1.72g, 4.98 mmol, 97.24% 수율)은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[12326] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 1.607분.

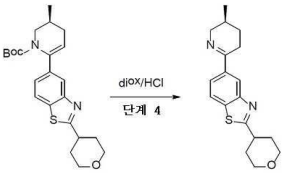
[12327] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12328] 

[12329] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.14g의 조질물.

[12330] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.540분.

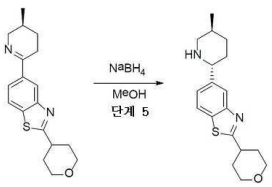
[12331] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12332] 

[12333] *tert*-부틸(*3S*)-3-메틸-6-(2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.14g, 2.75 mmol)를 diox/HCl(10 mL)에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 후 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 10 mL의 물에 용해시키고, 이 수성 용액을 DCM(3*20 mL)로 세척하였다. 알칼리성 반응에 $NaHCO_3$를 첨가하고, 이 용액을 DCM(3*30 mL)에 의해 추출하였다. 이 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 5-[(*3S*)-3-메틸-2,3, 4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-2-테트라하이드로피란-4-일-1,3-벤조티아졸(0.07g, 222.62 μmol, 8.11% 수율)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 사용하였다.

[12334] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 315.2; Rt = 0.969분.

[12335] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12336] 

[12337] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 50 mg(67.81%).

[12338] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 316.2; 관측치 317.2; Rt = 0.895분.

[12339] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1231)의 합성*

[12340] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 20.95 mg(7.26%).

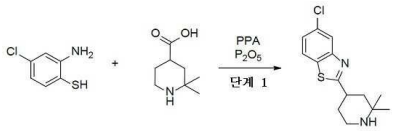
[12341] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 50-50-65% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12342] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 3H), 1.96 - 2.12 (m, 3H), 2.17 - 2.36 (m, 2H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.76 - 3.22 (m, 1H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 3.46 - 4.06 (m, 5H), 5.26 - 5.71 (m, 3H), 7.34 - 7.53 (m, 2H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 10.55 (s, 1H).

[12343] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 2.996분.

[12344] **실시예 595. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1125)의 합성**

[12345] *단계 1: 5-클로로-2-(2,2-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

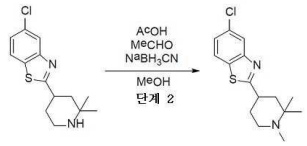
[12346] 

[12347] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 6.8 g(77.52%).

[12348] **CC 조건:** 조질의 생성물을 MTBE/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12349] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 0.859분.

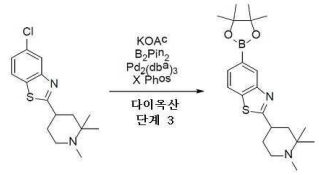
[12350] *단계 2: 5-클로로-2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12351] 

[12352] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(577.47 mg, 19.23 mmol, 533.21 μL) 및 아세트산(1.15g, 19.23 mmol, 1.10 mL)을 MeOH(60 mL) 중 5-클로로-2-(2,2-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.7g, 9.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(1.21g, 19.23 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 10% 수성 K_2CO_3 용액(20 ml)과 DCM(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 5-클로로-2-(1,2,2-트라이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.7g, 9.16 mmol, 95.24% 수율)을 남겼다.

[12353] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 295.2; Rt = 1.019분.

[12354] *단계 3: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

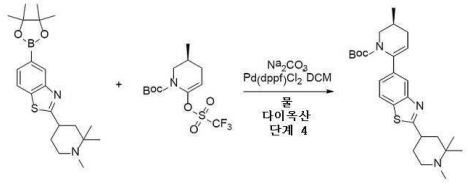
[12355] 

[12356] 5-클로로-2-(1,2,2-트라이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.7g, 9.16 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.67g, 10.53 mmol) 및 아세트산칼륨(1.80g, 18.31 mmol, 1.14 mL)를 다이옥산(50 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으

로 3회 재충전시켰다. 이어서, XPhos(873.10 mg, 1.83 mmol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(419.28 mg, 457.87 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, MTBE/MeOH)에 의해 정제하여, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(1,2,2-트라이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(1.96g, 5.07 mmol, 55.40% 수율)을 제공하였다.

[12357] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.101분.

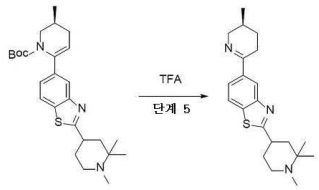
[12358] *단계 4: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12359] 

[12360] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 2.5g의 조질물.

[12361] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 455.2; 관측치 456.2; Rt = 1.357분.

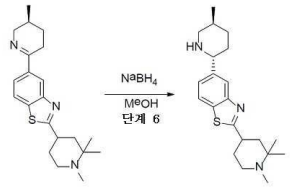
[12362] *단계 5: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12363] 

[12364] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.6g의 조질물.

[12365] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 0.716분.

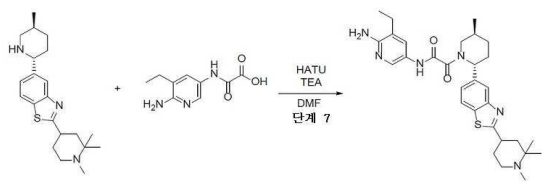
[12366] *단계 6: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12367] 

[12368] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(74.58%).

[12369] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 357.2; 관측치 358.2; Rt = 0.715분.

[12370] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1125)의 합성*

[12371] 

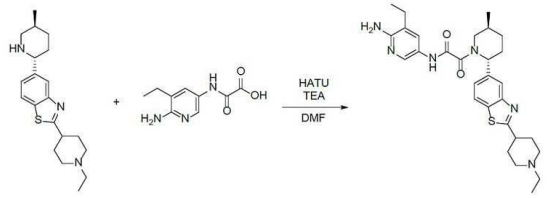
[12372] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 94 mg(24.65%).

[12373] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 50-50-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12374] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 - 1.00 (m, 4H), 1.00 - 1.08 (m, 4H), 1.09 - 1.14 (m, 5H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.62 (t, 1H), 1.67 - 1.76 (m, 2H), 1.82 - 1.90 (m, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.17 - 2.36 (m, 2H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.54 - 2.63 (m, 2H), 2.74 - 3.27 (m, 1H), 3.46 - 4.07 (m, 1H), 5.23 - 5.71 (m, 3H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.83 - 7.89 (m, 1H), 7.95 - 8.11 (m, 2H), 10.43 - 10.66 (m, 1H).

[12375] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 2.034분.

[12376] **실시예 596. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1252)의 합성**

[12377] 

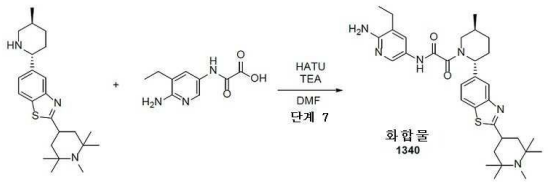
[12378] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 93 mg(49.79%).

[12379] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 45-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12380] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.13 (m, 9H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.80 (m, 3H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 5H), 2.31 - 2.36 (m, 3H), 2.41 (q, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 5H), 3.43 - 4.09 (m, 1H), 5.21 - 5.72 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 1H), 7.82 - 7.95 (m, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 2H), 10.50 - 10.64 (m, 1H).

[12381] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 1.967분.

[12382] **실시예 597. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1340)의 합성**

[12383] 

[12384] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 83 mg(28.75%).

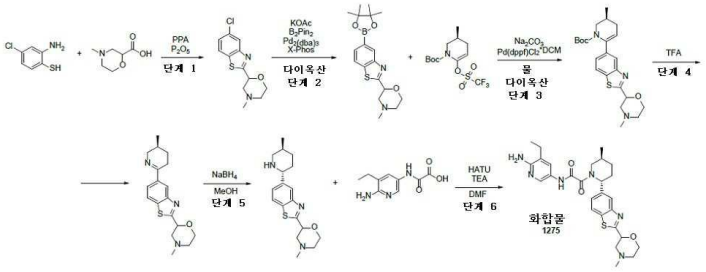
[12385] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 50-50-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12386] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.10 (m, 11H), 1.11 - 1.15 (m, 8H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 3H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.97 (m, 2H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.76 - 3.28 (m, 1H), 3.46 - 4.07 (m, 2H), 5.23 - 5.73 (m, 3H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 2H), 10.51 - 10.63 (m, 1H).

[12387] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 576.2; 관측치 577.2; Rt = 2.156분.

[12388] **실시예 598.**

N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(4-메틸몰폴린-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1275)의 합성



[12389]

[12390] *단계 1: 2-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-4-메틸몰폴린의 합성*

[12391] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 11.5g의 조질물.

[12392] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.2; Rt = 0.966분.

[12393] *단계 2: 4-메틸-2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12394] 2-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메틸-몰폴린(11.5g, 42.79 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(11.95g, 47.07 mmol) 및 아세트산칼륨(8.40g, 85.58 mmol, 5.35 mL)를 다이옥산(150 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(1.57g, 1.71 mmol) 및 XPhos(3.26g, 6.85 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 95℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 구배 크로마토그래피(MTBE-MeOH)에 의해 정제하여 4-메틸-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]몰폴린(11g, 30.53 mmol, 71.36% 수율)을 제공하였다.

[12395] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 1.012분.

[12396] *단계 3: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(4-메틸몰폴린-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12397] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[12398] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.232분.

[12399] *단계 4: 4-메틸-2-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12400] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[12401] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.673분.

[12402] *단계 5: 4-메틸-2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12403] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.9g의 조질물.

[12404] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 0.695분.

[12405] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(4-메틸몰폴린-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1275)의 합성*

[12406] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 35 mg(8.88%).

[12407] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

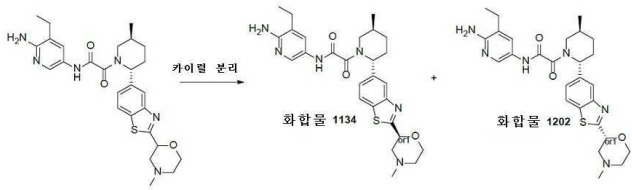
[12408] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.89 (m, 1H), 2.01 - 2.22 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 2.38 - 2.42 (m, 2H), 2.67 -

2.78 (m, 1H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 0.6H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 3.94 - 4.10 (m, 1.4H), 4.86 - 4.96 (m, 1H), 5.27 - 5.62 (m, 1H), 5.64 - 5.73 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.87 - 7.95 (m, 1H), 7.96 - 8.08 (m, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 1H), 10.46 - 10.62 (m, 1H).

[12409] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.536분.

[12410] **실시예 599.**

***N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(4-메틸몰폴린-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1134 및 화합물 1203)의 합성**

[12411] 

[12412] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(4-메틸몰폴린-2-일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(74 mg, 141.58 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IC 50*20, 5-III 이동상: IPA-MeOH,50-50 유량: 10mL/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-[(*2S*)-4-메틸몰폴린-2-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(16 mg, 30.61 μmol, 43.24% 수율)(RT=30.24분) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-[(*2R*)-4-메틸몰폴린-2-일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(19 mg, 36.35 μmol, 51.35% 수율)(RT=41.35분)를 얻었다.

[12413] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분)에서 Rel 시간: 화합물 1134의 경우 22.27분 및 화합물 1202의 경우 29.82분.

[12414] **화합물 1134: 체류 시간: 22.27분**

[12415] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.14 (m, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.78 - 2.05 (m, 2H), 2.06 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.39 (m, 7H), 2.39 - 2.43 (m, 2H), 2.73 - 2.88 (m, 1H), 3.34 - 3.52 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 4.02 - 4.12 (m, 1H), 4.93 - 5.29 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 2H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.15 (m, 1H), 10.47 - 10.70 (m, 1H).

[12416] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.949분.

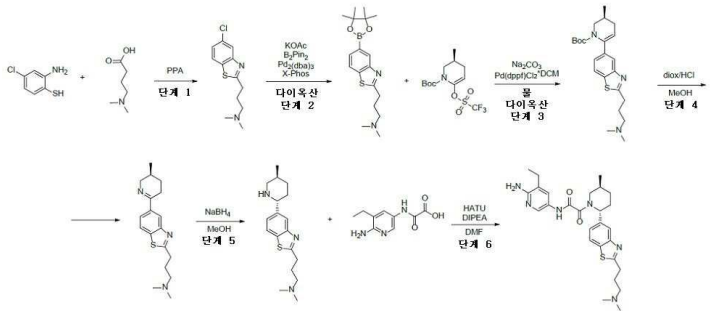
[12417] **화합물 1202: 체류 시간: 29.82분**

[12418] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.14 (m, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.78 - 2.05 (m, 2H), 2.06 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.39 (m, 7H), 2.39 - 2.43 (m, 2H), 2.73 - 2.88 (m, 1H), 3.34 - 3.52 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 4.02 - 4.12 (m, 1H), 4.93 - 5.29 (m, 1H), 5.69 - 5.82 (m, 2H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 8.15 (m, 1H), 10.47 - 10.70 (m, 1H).

[12419] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.951분.

[12420] **실시예 600.**

N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(다이메틸아미노)프로필)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1262)의 합성



[12421]

[12422] *단계 1: 3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민의 합성*

[12423] PPA(5 mL) 중 2-아미노-4-클로로-벤젠티올(1g, 6.26 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)부탄산(1.3g, 7.76 mmol, HCl)의 교반된 용액을 120℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물(100 mL)로 반응중지시키고, NaOH로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 EtOAc(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(1.2g, 4.71 mmol, 75.19% 수율)을 단리시켰다.

[12424] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 0.909분.

[12425] *단계 2: S N,N-다이메틸-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[12426] 다이옥산(10 mL) 중 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(0.6g, 2.35 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(0.6g, 2.36 mmol)의 교반된 용액에 Pd_2dba_3(0.4g, 436.82 μmol) 및 XPhos(0.4g, 839.10 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 50℃에서 0.5시간 동안 탈기시켰다. 아세트산칼륨(0.5g, 5.09 mmol, 318.47 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(20 mL)로 반응중지시키고, 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 유기상을 10%HCl(2*40ml)로 추출하였다. 수성 상을 $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시키고, $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 목적하는 생성물인 *N,N*-다이메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-1-아민(0.8g, 2.31 mmol, 98.10% 수율)을 단리시켰다.

[12427] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 0.940분.

[12428] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(3-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12429] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.4g의 조질물.

[12430] **CC 조건:** 조질의 생성물을 EtOAc/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12431] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.033분.

[12432] *단계 4: (S)-N,N-다이메틸-3-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[12433] MeOH(10 mL) 및 diox/HCl(10 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-[3-(다이메틸아미노)프로필]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(400.00 mg, 962.49 μmol)의 교반된 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시키고, $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 *N,N*-다이메틸-3-[5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-1-아민(0.3g, 950.95 μmol, 98.80% 수율)을 단리시켰다.

[12434] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.671분.

[12435] *단계 5: N,N-다이메틸-3-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[12436] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.3g의 조질물.

[12437] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.754분.

[12438] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1262)의 합성*

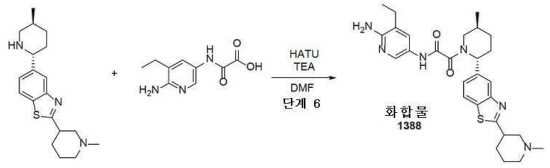
[12439] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 27 mg(5.62%).

[12440] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 30-30-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12441] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.17 (m, 6H), 1.28 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 3H), 2.06 - 2.19 (m, 7H), 2.21 - 2.33 (m, 3H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 2.77 - 3.27 (m, 3H), 3.45 - 4.07 (m, 1H), 5.23 - 5.72 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 2H), 10.49 - 10.63 (m, 1H).

[12442] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 2.054분.

[12443] **실시예 601. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1388)의 합성**

[12444] 

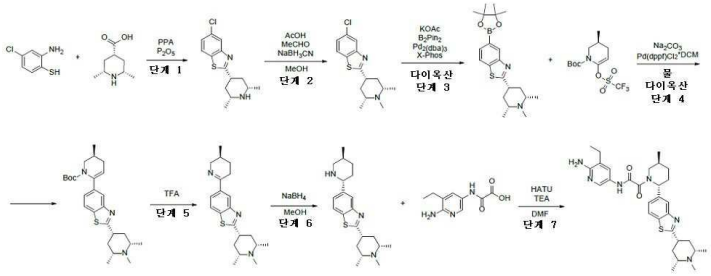
[12445] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 32 mg(6.75%).

[12446] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 45-45-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12447] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.14 (m, 6H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.55 - 1.65 (m, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.00 - 2.19 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 2.34 - 2.44 (m, 2H), 2.61 - 3.07 (m, 4H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.24 - 5.73 (m, 3H), 7.33 - 7.54 (m, 2H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.18 (m, 2H), 10.49 - 10.60 (m, 1H).

[12448] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 2.114분.

[12449] **실시예 602. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-((*2R,4r,6S*)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1261)의 합성**

[12450] 

[12451] *단계 1: 5-클로로-2-((2R,4r,6S)-2,6-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12452] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 5.5 g(91.96%).

[12453] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 1.025분.

[12454] *단계 2: 5-클로로-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12455] *7 내지 8%* MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(1.18g, 39.17 mmol, 1.09 mL) 및 아세트산(2.35g, 39.17 mmol, 2.24 mL)을 MeOH(80 mL) 중 5-클로로-2-[(*2R,6S*)-2,6-다이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(5.5g, 19.59 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후 여기에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(2.46g, 39.17 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 10% 수성 K_2CO_3 용액(40 ml)과 DCM(60 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜, 5-클로로-2-[(*2R,6S*)-1,2,6-트라이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(5.8g, 조질물)을 남겼다.

[12456] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 295.2; Rt = 1.020분.

[12457] *단계 3: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12458] 5-클로로-2-[(*2R,6S*)-1,2,6-트라이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(5.8g, 19.67 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.74g, 22.62 mmol) 및 아세트산칼륨(3.86g, 39.34 mmol, 2.46 mL)를 다이옥산(80 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, XPhos(1.88g, 3.93 mmol) 및 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(900.68 mg, 983.58 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, MTBE/MeOH)에 의해 정제하여, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-[(*2R,6S*)-1,2,6-트라이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(4.95g, 12.81 mmol, 65.13% 수율)을 제공하였다.

[12459] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.060분.

[12460] *단계 4: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-((2R,4r,6S)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12461] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.7g의 조질물.

[12462] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 455.2; 관측치 456.2; Rt = 3.417분.

[12463] *단계 5: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12464] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.27g의 조질물.

[12465] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 0.696분.

[12466] *단계 6: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-((2R,4r,6S)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12467] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.93 g(72.82%).

[12468] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 357.2; 관측치 358.2; Rt = 0.762분.

[12469] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((2R,4r,6S)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1261)의 합성*

[12470] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 42 mg(12.77%).

[12471] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 50-50-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12472] *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-((*2R,4r,6S*)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일) 벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드를 카이럴 HPLC: (칼럼: Chiralpak IC-III (250 * 20 mm, 5 mkm);이동상 : IPA-MeOH, 50-50. 유량: 12 mL/분)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-((*2R,4r,6S*)-1,2,6-트라이메틸피페리딘-4-일) 벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(42 mg, 78.55 μmol, 12.77% 수율)를 얻었다.

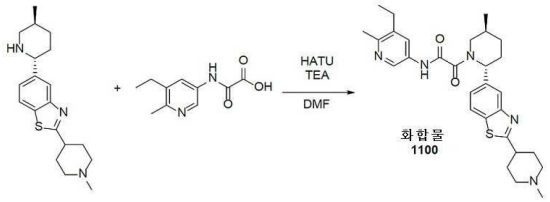
[12473] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 화합물 1261에 대한 Rel 시간 31.03분.

[12474] 체류 시간: 31.03분

[12475] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (t, 3H), 1.05 - 1.14 (m, 9H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.52 (q, 2H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 2.00 - 2.12 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.18 - 2.21 (m, 2H), 2.27 - 2.43 (m, 3H), 2.75 - 3.28 (m, 2H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.26 - 5.75 (m, 3H), 7.31 - 7.54 (m, 2H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 2H), 10.48 - 10.61 (m, 1H).

[12476] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 2.176분.

[12477] **실시예 603. *N*-(5-에틸-6-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1100)의 합성**

[12478] 

[12479] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 51 mg(16.17%).

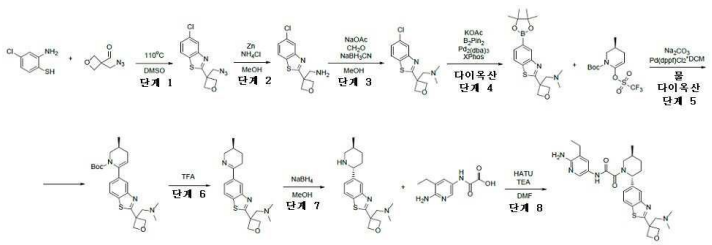
[12480] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-6분 50-85% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[12481] **화합물 1100:**

[12482] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.08 - 1.19 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.88 (m, 4H), 1.90 - 2.10 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 3H), 2.81 - 2.85 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.44 - 4.08 (m, 1H), 5.25 - 5.82 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.76 - 7.91 (m, 2H), 8.01 - 8.10 (m, 1H), 8.43 - 8.59 (m, 1H), 10.91 - 11.08 (m, 1H).

[12483] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 520.2; Rt = 2.263분.

[12484] **실시예 604. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((다이메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1165)의 합성**

[12485] 

[12486] *단계 1: 2-(3-(아지도메틸)옥세탄-3-일)-5-클로로벤조[d]티아졸의 합성*

[12487] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 11g의 조질물

[12488] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 3.578분.

[12489] *단계 2: (3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[12490] 2-[3-(아지도메틸)옥세탄-3-일]-5-클로로-1,3-벤조티아졸(11g, 39.18 mmol)(대략 50 mL)의 조질의 MTBE 용액을 메탄올(100 mL)로 희석시키고, 염화암모늄(12.58g, 235.10 mmol, 8.22 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 아연(7.69g, 117.55 mmol) 가루를 25℃에서 교반하면서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과 케이크를 MeOH(2*25 mL)로 세척하고, 폐기하였다. 합한 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE(100mL)로 희석시키고, 5% 수성 황산수소나트륨 용액(100 mL)으로 추출하였다. 이어서 얻어진 황산수소아민 수용액을 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 [3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]메탄아민(1.2g, 4.71 mmol, 12.02% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12491] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 1.985분.

[12492] *단계 3: 1-(3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)-N,N-다이메틸메탄아민의 합성*

[12493] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(946.16 mg, 11.66 mmol, 873.64 μL, 37% 순도) 및 아세트산(518.63 mg, 8.64 mmol, 494.41 μL)을 MeOH(30.49 mL) 중 [3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]메탄아민(1.1g, 4.32 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이아노보로하이드라이드(542.73 mg, 8.64 mmol)를 25℃에서 한번에 첨가하였다(발포!). 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨 용액(20 mL)으로 희석시키고, DCM(2*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 1-[3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]-*N,N*-다이메틸-메탄아민(1.3g, 조질물)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12494] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 1.530분.

[12495] *단계 4: N,N-다이메틸-1-(3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[12496] 다이옥산(35 mL) 중 1-[3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]-*N,N*-다이메틸-메탄아민(1.4g, 4.95 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.38g, 5.45 mmol) 및 아세트산칼륨(971.72 mg, 9.90 mmol, 618.93 μL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 트리스(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(226.67 mg, 247.53 μmol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(472.02 mg, 990.14 μmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*10 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 합한 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(30 mL)으로 희석시키고, 물(20 mL) 중 황산수소나트륨(1.19g, 9.90 mmol)의 용액으로 추출하였다(2회 반복). 합한 수성층을 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(3*25 mL)으로 역추출하였다. 두 DCM 추출물의 증발은 목적 생성물을 나타내지 않는다. 이것은 수성 매질에서 가수분해된 보론산 에스터처럼 보였고, 수성상에 보론산으로서 남아 있었다. 합한 수층(대략 100 mL)은 *N,N*-다이메틸-1-[3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]옥세탄-3-일]메탄아민(1.85g, 4.94 mmol, 100.00% 수율)(이론적 양의 생성물, 보론산 형태와 거의 유사)을 함유하였고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

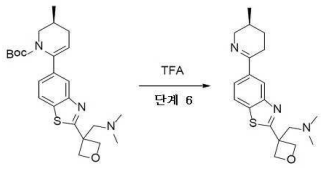
[12497] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 2.586분.

[12498] *단계 5: (S)-tert-부틸 6-(2-(3-((다이메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12499] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[12500] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 443.2; 관측치 444.2; Rt = 1.279분.

[12501] *단계 6: (S)-N,N-다이메틸-1-(3-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[12502] 

[12503] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 450 mg의 조질물.

[12504] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.624분.

[12505] *단계 7: N,N-다이메틸-1-(3-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[12506] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 330 mg(72.91%).

[12507] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 0.574분.

[12508] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-((다이메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1165)의 합성*

[12509] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 47 mg(23.27%).

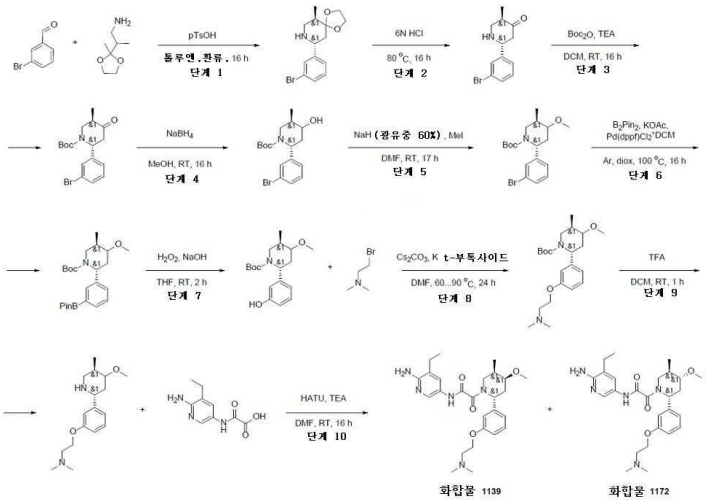
[12510] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 30-30-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12511] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 2.04 - 2.31 (m, 8H), 2.33 - 2.43 (m, 2H), 2.78 - 3.26 (m, 3H), 3.47 - 4.09 (m, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.95 (d, 2H), 5.28 - 5.74 (m, 3H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.92 - 8.10 (m, 3H), 10.37 (s, 1H).

[12512] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 536.2; 관측치 537.2; Rt = 1.983분.

[12513] **실시예 605. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4S,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1139) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4R,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드**

[12514] **(화합물 1172)의 합성**

[12515] 

[12516] *단계 1: rac-(6R,9R)-9-(3-브로모페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 합성*

[12517] 3-브로모벤즈알데하이드(2.80g, 15.15 mmol, 1.77 mL) 및 2-(2-메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)프로판-1-아민(2.2g,

15.15 mmol)을 톨루엔(35 mL)에 용해시키고,d p-톨루엔설폰산 일수화물(8.65g, 45.45 mmol, 6.97 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 딘스타크 트랩하에 하룻밤 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 K_2CO_3 용액(60 mL의 수중 10g)으로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*75 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 $CHCl_3$(75 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 수성 $NaHSO_4$ 용액(25 mL 중 2.5g, 2회)으로 추출하였다. 합한 수성 층을 $CHCl_3$(2*45 mL)로 세척하고, 수성 K_2CO_3 용액(30 mL의 수중 10g)로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 CHC13(2*50mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 rac-(6R,9R)-9-(3-브로모페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(2.5g, 8.01 mmol, 52.85% 수율)을 얻었다.

[12518] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 312.0; 관측치 312.0; Rt = 0.804분.

[12519] *단계 2: rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온의 합성*

[12520] rac-(6R,9R)-9-(3-브로모페닐)-6-메틸-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(2.5g, 8.01 mmol)을 6N HCl(40 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 분액 깔때기로 옮기고, EtOAc(2*40 mL)로 세척하였다. 수성층을 K_2CO_3로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(1.56g, 5.83 mmol, 72.84% 수율)을 얻었다.

[12521] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 268.0; 관측치 268.0; Rt = 0.668분.

[12522] *단계 3: tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[12523] rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-4-온(1.56g, 5.83 mmol) 및 트라이에틸아민(885.30 mg, 8.75 mmol, 1.22 mL)을 DCM(20 mL)에 용해시키고, DCM(5 mL) 중 다이-tert-부틸 다이카보네이트(1.46g, 6.71 mmol, 1.54 mL)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 DCM(50 mL)에 재용해시켰다. 얻어진 용액을 수성 $NaHSO_4$ 용액(45 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(구배 헥산 중 EtOAc, 0 내지 50%)에 의해 정제하여 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(377 mg, 1.02 mmol, 17.55% 수율) 및 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.14g, 3.09 mmol, 52.98% 수율)를 얻었다.

[12524] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.16 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.45 (m, 1H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.36 (s, 1H).

[12525] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 314.2; Rt = 1.536분.

[12526] *단계 4: tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[12527] tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-5-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.14g, 3.09 mmol)를 MeOH(15 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 빙욕에서 0℃까지 냉각시켰다. 이러한 용액에 수소화붕소나트륨(175.36 mg, 4.64 mmol, 163.28 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*35 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 물(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.15g, 조질물)를 얻었다.

[12528] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 272.0; 관측치 272.0; Rt = 1.416분.

[12529] *단계 5: tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[12530] tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-4-하이드록시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.15g, 3.09 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(355.45 mg, 9.28 mmol, 60% 순도)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 요오드화메틸(1.32g, 9.28 mmol, 577.51

μL)를 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 MTBE(2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.26g, 조질물)를 얻었다.

[12531] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 328.2; Rt = 1.667분.

[12532] *단계 6: tert-부틸 rac-(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성* tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.26g, 3.27 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(871.42 mg, 3.43 mmol)을 다이옥산(16 mL)에 혼합하고, 여기에 아세트산칼륨(801.88 mg, 8.17 mmol, 510.75 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(133.45 mg, 163.41 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사에 물(35 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 MTBE(2*50 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 물(25 mL), 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 tert-부틸 rac-(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.79g, 조질물)를 얻었다.

[12533] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 377.2; 관측치 377.2; Rt = 4.523분.

[12534] *단계 7: tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-하이드록시페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[12535] tert-부틸 rac-(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.79g, 4.14 mmol)를 THF(16 mL)에 용해시키고, 여기에 과산화수소 35%(603.56 mg, 6.21 mmol, 548.69 μL, 35% 순도)를 조심하여 첨가하였다. 첨가 완료 후, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 수산화나트륨 수용액, 펄(264.96 mg, 6.62 mmol, 124.39 μL)을 첨가하였다. 첨가 완료 후, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 시트르산으로 산성화시키고,얻어진 혼합물을 분액 깔때기로 옮겼다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 MTBE(2*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 황산 나트륨으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-하이드록시페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.51g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[12536] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 222.2; 관측치 222.2; Rt = 1.362분.

[12537] *단계 8: tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[12538] tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-하이드록시페닐)-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.51g, 4.71 mmol), 2-브로모-N,N-다이메틸-에탄아민(5.49g, 23.55 mmol, HBr) 및 탄산세슘(7.67g, 23.55 mmol)을 DMF(15 mL)에서 함께 혼합하고, 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50 mL), 염수(50 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사(1.109g)를 DMF(15 mL)에 재용해시키고, 여기에 칼륨 tert-부톡사이드(2.38g, 21.20 mmol)를 첨가하고 나서 2-브로모-N,N-다이메틸-에탄아민; HBr(2.19g, 9.42 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 5%의 출발 물질을 분취액의 LCMS에 의해 남겼다. 이 반응 혼합물에 1.1g의 2-브로모-N,N-다이메틸-에탄아민(HBr) 및 1.2g의 칼륨 tert-부톡사이드를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 MTBE(3*50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50 mL), 염수(50 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.05g, 2.67 mmol, 56.79% 수율)를 얻었다.

[12539] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 393.2; Rt = 1.015분.

[12540] *단계 9: N,N-다이메틸-2-[3-[rac-(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민의 합성*

[12541] tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트

(1.05g, 2.67 mmol)를 DCM(4 mL)에 용해시키고, TFA(4 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 K_2CO_3 용액(45 mL의 수중 10g)에 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*45 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 N,N-다이메틸-2-[3-[rac-(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(851 mg, 조질물)을 얻었다.

[12542] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 293.2; 관측치 293.2; Rt = 0.474분.

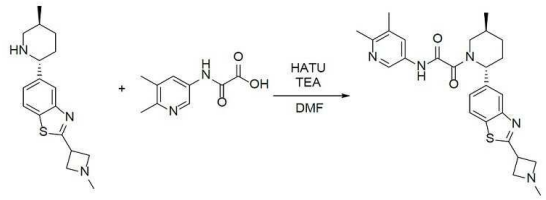
[12543] *단계 10: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4S,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1139) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4R,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1172)의 합성*

[12544] N,N-다이메틸-2-[3-[rac-(2R,5R)-4-메톡시-5-메틸-2-피페리딜]페녹시]에탄아민(334 mg, 1.14 mmol), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(238.95 mg, 1.14 mmol) 및 트라이에틸아민(577.90 mg, 5.71 mmol, 796.01 μL)을 DMF(3 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(521.16 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하고, 정제하여(2 - 10분; 0 - 25% 물/MeOH+NH_3 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분 MeOH+NH_3; 칼럼 SunFire 19*100 mm, 5 um), N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4S,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(101.7 mg, 210.30 μmol, 18.41% 수율) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,4R,5R)-2-[3-[2-(다이메틸아미노)에톡시]페닐]-4-메톡시-5-메틸-1-피페리딜]아세트아마이드(54 mg, 111.66 μmol, 9.78% 수율)를 얻었다.

[12545] **화합물 1139:** 수득량: 101.7 mg(18.41%) nLCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 485.2; 관측치 485.2; Rt = 1.806분.

[12546] **화합물 1172:** 수득량: 54.0 mg(9.78%) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 485.2; 관측치 485.2; Rt = 1.813분.

[12547] **실시예 606. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸아제티딘-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1123)의 합성**

[12548] 

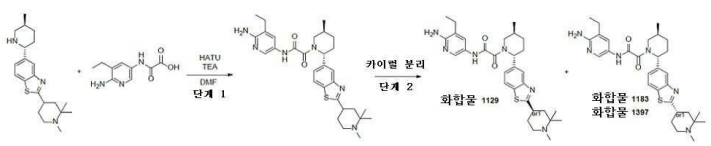
[12549] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 47.5 mg(13.63%).

[12550] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12551] ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 2.15 - 2.32 (m, 8H), 2.34 - 2.39 (m, 3H), 2.78 - 3.06 (m, 1H), 3.44 - 4.06 (m, 5H), 5.24 - 5.76 (m, 1H), 7.34 - 7.45 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 1H), 8.40 - 8.54 (m, 1H), 10.81 - 11.10 (m, 1H).

[12552] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 2.209분.

[12553] **실시예 607. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1183, 화합물 1397 및 화합물 1129)의 합성**

[12554] 

[12555] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[12556] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 94 mg(24.65%).

[12557] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 50-50-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12558] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 1.860분.

[12559] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1183, 화합물 1397 및 화합물 1129)*

[12560] 라세미 N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(0.079g, 147.74 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IA(250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30 유량: 12 mL/분), N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(rel-(S)-1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(0.0364g, 68.07 μmol, 92.15% 수율)(RT=45.37) 및 N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(rel-(R)-1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(0.0389g, 72.75 μmol, 98.48% 수율)(RT=34.77)를 얻었다.

[12561] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30, 0.6 mL/분)에서 Rel 시간: 화합물 1183의 경우 46.41분, 및 화합물 1129의 경우 35.14분.

[12562] 30 mg의 화합물 1183을 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralcel OD-H(250*20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 70-15-15;유량: 12mL/분)에 의해 추가로 정제하여, *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((*S*)-2,2-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(19 mg, 35.53 μmol, 48.10% 수율)(RT=17.56)를 제공하였다.

[12563] 분석 조건(칼럼: OD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분)에서 화합물 1397에 대한 Rel 시간 13.69분.

[12564] **화합물 1183:** ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.05 (m, 6H), 1.06 - 1.16 (m, 6H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.62 - 1.77 (m, 3H), 1.82 - 1.94 (m, 2H), 1.99 - 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.56 - 2.71 (m, 2H), 2.75 - 3.20 (m, 1H), 3.45 - 4.07 (m, 1H), 5.25 - 5.60 (m, 1H), 5.62 - 5.74 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 7.95 - 8.12 (m, 2H), 10.51 - 10.63 (m, 1H).

[12565] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 0.755분.

[12566] **화합물 1397:** ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.05 (m, 6H), 1.06 - 1.16 (m, 6H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.62 - 1.77 (m, 3H), 1.82 - 1.94 (m, 2H), 1.99 - 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.56 - 2.71 (m, 2H), 2.75 - 3.20 (m, 1H), 3.45 - 4.07 (m, 1H), 5.25 - 5.60 (m, 1H), 5.62 - 5.74 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 7.95 - 8.12 (m, 2H), 10.51 - 10.63 (m, 1H).

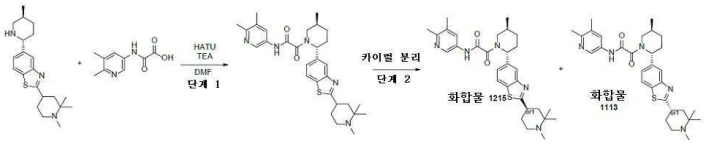
[12567] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 2.426분.

[12568] **화합물 1129:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.00 (m, 3H), 1.02 - 1.09 (m, 4H), 1.09 - 1.15 (m, 5H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.60 - 1.78 (m, 3H), 1.83 - 1.93 (m, 2H), 1.99 - 2.16 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21 - 2.37 (m, 2H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.60 - 2.67 (m, 1H), 2.77 - 3.24 (m, 1H), 3.48 - 4.07 (m, 1H), 5.19 - 5.62 (m, 1H), 5.61 - 5.72 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 1H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 2H), 10.48 - 10.66 (m, 1H).

[12569] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 2.257분.

[12570] **실시예 608. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티**

아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1215 및 화합물 1113)의 합성



[12571]

[12572] *단계 1: N-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1,2,2-트라이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[12573] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 81 mg(36.18%).

[12574] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-6분 60-75% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12575] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 534.2; Rt = 1.881분.

[12576] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1215 및 화합물 1113)*

[12577] 라세미 *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[*rac*-(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1,2,2-트라이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(0.081g, 151.76 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IA-III (250 - 20 mm - 5 m); 이동상 : IPA-MeOH, 50-50 유량: 12 mL/분), *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-[(*4R*)-1,2,2-트라이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드 (0.031g, 58.08 μmol, 38.27% 수율) 및 *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-[(*4S*)-1,2,2-트라이메틸-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(0.05775g, 124.60 umol, 50.22% 수율)를 얻었다.

[12578] 분석 조건(칼럼: IA, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 mL/분)에서 Rel 시간: **화합물 1215**의 경우 61.75분 및 화합물 1113의 경우 27.05분.

[12579] **화합물 1215:** 체류 시간: 61.75분

[12580] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (s, 3H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.59 - 1.65 (m, 1H), 1.66 - 1.77 (m, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 1.98 - 2.13 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.16 - 2.25 (m, 3H), 2.28 - 2.38 (m, 4H), 2.52 - 2.62 (m, 3H), 2.80 - 3.26 (m, 1H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.23 - 5.74 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.71 - 7.84 (m, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 8.00 - 8.08 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 1H), 10.72 - 11.13 (m, 1H).

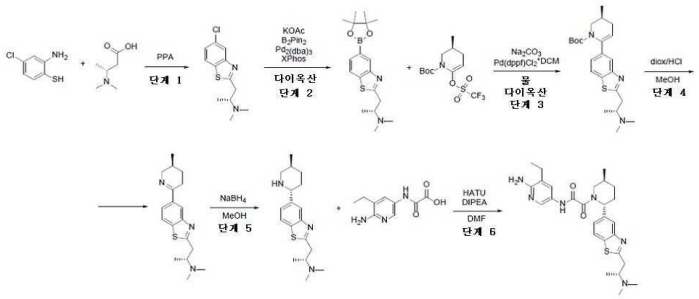
[12581] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 534.2; Rt = 2.106분.

[12582] **화합물 1113:** 체류 시간: 27.05분

[12583] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (s, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.81 - 1.93 (m, 2H), 1.98 - 2.13 (m, 2H), 2.14 - 2.19 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.29 - 2.38 (m, 4H), 2.52 - 2.62 (m, 3H), 2.81 - 3.27 (m, 1H), 3.43 - 4.05 (m, 1H), 5.23 - 5.73 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.01 - 8.08 (m, 1H), 8.39 - 8.55 (m, 1H), 10.69 - 11.19 (m, 1H).

[12584] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 533.2; 관측치 534.2; Rt = 2.108분.

[12585] **실시예 609.의 *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((*R*)-2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1198) 합성**



[12586]

[12587] *단계 1: (R)-1-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸프로판-2-아민의 합성*

[12588] PPA(5 mL) 중 (*3R*)-3-(다이메틸아미노)부탄산(1g, 7.62 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-벤젠티올(1g, 6.26 mmol)의 교반된 용액을 120℃에서 24시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물(50 mL)로 반응중지시키고, NaOH로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 EtOAc(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 MeOH/EtOAc(1:5, v:v)를 용리액으로서(Rt=0.2) 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (*2R*)-1-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-2-아민(0.7g, 2.75 mmol, 43.86% 수율)을 제공하였다. 목적하는 생성물인 (*2R*)-1-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-2-아민(0.7g, 2.75 mmol, 43.86% 수율)을 단리시켰다.

[12589] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 0.934분.

[12590] *단계 2: (R)-N,N-다이메틸-1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[12591] 다이옥산(30 mL) 중 (*2R*)-1-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-2-아민(0.7g, 2.75 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(0.7g, 2.76 mmol)의 교반된 용액에 $Pd_2(dba)_3$(0.5g, 546.03 μmol) 및 XPhos(0.5g, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 50℃에서 0.5시간 동안 탈기시켰다. 아세트산칼륨(0.55g, 5.60 mmol, 350.32 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(50 mL)로 반응중지시키고, 수성 상을 $CHCl_3$(2*50 mL)로 추출하였다. 유기상을 10% HCl(2*50mL로 추출하였다. 수성 상을 $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시키고, $CHCl_3$(2*50 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 목적하는 생성물인 (*2R*)-*N,N*-다이메틸-1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-2-아민(0.4g, 1.16 mmol, 42.04% 수율)을 단리시켰다.

[12592] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 1.182분.

[12593] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-((R)-2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12594] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.48g의 조질물.

[12595] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.151분.

[12596] *단계 4: (R)-N,N-다이메틸-1-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[12597] MeOH(10 mL) 및 diox/HCl(5 mL) 중 *tert*-부틸 *rac*-(*3S*)-3-메틸-6-[2-[*rac*-(*2R*)-2-(다이메틸아미노)프로필]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.48g, 1.15 mmol)의 교반된 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시키고, $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 *rac*-(*2R*)-*N,N*-다이메틸-1-[5-[*rac*-(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-2-아민(0.36g, 1.14 mmol, 98.80% 수율)을 단리시켰다.

[12598] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.478분.

[12599] *단계 5: (R)-N,N-다이메틸-1-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[12600] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.36g의 조질물.

[12601] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.697분.

[12602] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-((R)-2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1198)***의 합성***

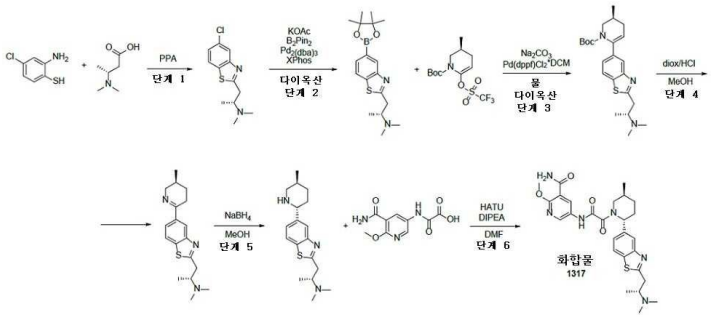
[12603] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 24 mg(8.32%).

[12604] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 35-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12605] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.09 (m, 6H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.05 - 2.34 (m, 8H), 2.81 - 3.27 (m, 4H), 3.48 - 4.09 (m, 4H), 5.27 - 5.74 (m, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 8.39 - 8.60 (m, 2H), 10.99 - 11.15 (m, 1H).

[12606] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 1.854분.

[12607] **실시예 610. 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-((*R*)-2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1317)의 합성**



[12608]

[12609] *단계 6: 5-(2-((2R,5S)-2-(2-((R)-2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1317)의 합성*

[12610] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 22 mg(6.60%).

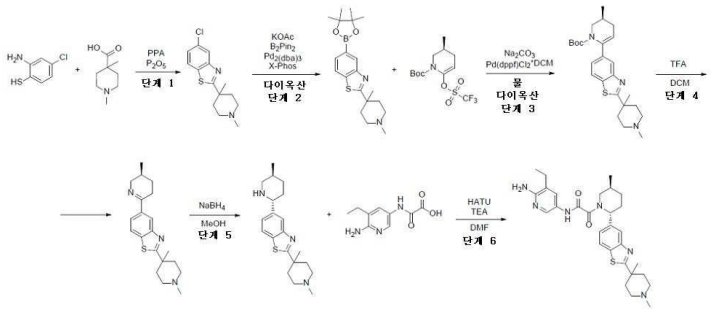
[12611] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12612] 생성물을 시스-불순물로부터 카이럴 HPLC (칼럼: Chiralpak IC (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상 : IPA-MeOH, 50-50. 유량: 10 mL/분) (RT=54.03분)에 의해 정제하였다.

[12613] **화합물 1317**: 체류 시간: 39.98분

[12614] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 538.2; 관측치 539.2; Rt = 2.215분.

[12615] **실시예 611. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1171)의 합성**



[12616]

[12617] *단계 1: 5-클로로-2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸아민의 합성*

[12618] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 3 g(41.38%).

[12619] **CC 조건:** 조질의 생성물을 MeCN/MeOH(구배 10-100% MeOH)를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12620] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 1.529분.

[12621] *단계 2: 2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12622] 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(652.18 mg, 712.21 μmol) 및 XPhos(1.36g, 2.85 mmol)를 다이옥산(60.00 mL) 중 5-클로로-2-(1,4-다이메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(4g, 14.24 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(4.70g, 18.52 mmol)의 용액에 . 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 아세트산칼륨(2.80g, 28.49 mmol, 1.78 mL)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(120mL)에 붓고, DCM(2x50 mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-(1,4-다이메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(0.9g, 2.42 mmol, 16.97% 수율)을 제공하였다.

[12623] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 372.2; 관측치 373.2; Rt = 3.119분.

[12624] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12625] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[12626] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 441.2; 관측치 442.2; Rt = 1.289분.

[12627] *단계 4: (S)-2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12628] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[12629] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 0.724분.

[12630] *단계 5: 2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12631] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.55g의 조질물.

[12632] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 1.772분.

[12633] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1,4-다이메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1171)의 합성*

[12634] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 31.4 mg(13.45%).

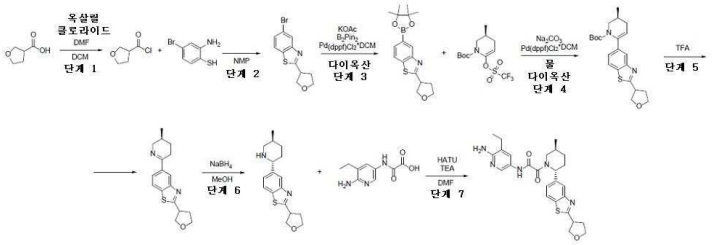
[12635] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-6분 35-70% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분;

(로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12636] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 4H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 2.12 - 2.17 (m, 3H), 2.17 - 2.32 (m, 5H), 2.32 - 2.38 (m, 2H), 2.38 - 2.44 (m, 2H), 2.77 - 3.26 (m, 1H), 3.43 - 4.11 (m, 1H), 5.26 - 5.61 (m, 1H), 5.62 - 5.75 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 2H), 10.49 - 10.68 (m, 1H).

[12637] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.430분.

[12638] **실시예 612. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1242)의 합성**

[12639] 

[12640] *단계 1: 테트라하이드로퓨란-3-카보닐 클로라이드의 합성*

[12641] DCM(100 mL) 중 테트라하이드로퓨란-3-카복실산(3g, 25.84 mmol)의 교반된 용액에 DMF(1.89 mg, 25.84 umol, 2.00 uL)를 첨가하고 나서 옥살릴 클로라이드(9.84g, 77.51 mmol, 6.74 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 또는 3시간 교반하였다. DCM을 진공중 증발시켜 테트라하이드로퓨란-3-카보닐 클로라이드(3.2g, 23.78 mmol, 92.04% 수율)를 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[12642] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.22 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.09(m, 1H).

[12643] *단계 2: 5-브로모-2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12644] NMP(15 mL) 중 테트라하이드로퓨란-3-카보닐 클로라이드(3.16g, 23.52 mmol)의 교반된 용액에 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(4g, 19.60 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석은 완전 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 물에 붓고, MTBE(3*50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. MTBE를 진공중 증발시켜 조질의 5-브로모-2-테트라하이드로퓨란-3-일-1,3-벤조티아졸(4.5g, 15.84 mmol, 80.80% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[12645] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 284.2; 관측치 285.2; Rt = 1.408분.

[12646] *단계 3: 2-(테트라하이드로퓨란-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12647] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 4.8 g(91.51%).

[12648] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 1.566분.

[12649] *단계 4: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12650] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.5 g(8.61%).

[12651] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12652] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 1.562분.

[12653] *단계 5: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12654] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 350 mg(93.33%).

[12655] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.2; Rt = 0.774분.

[12656] *단계 6: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12657] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.25 g(70.95%).

[12658] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 0.787분.

[12659] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(테트라하이드로퓨란-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1242)*의 합성

[12660] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 127 mg(38.91%).

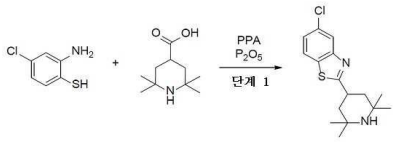
[12661] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 50-100% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12662] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 2.20 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.39 - 2.44 (m, 2H), 2.76 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 1H), 3.80 - 3.85 (m, 1H), 3.90 - 3.98 (m, 3H), 4.07 - 4.13 (m, 1H), 5.26 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.75 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 10.49 - 10.71 (m, 1H).

[12663] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 493.2; 관측치 494.2; Rt = 2.640분.

[12664] **실시예 613. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1315)의 합성**

[12665] *단계 1: 5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸(화합물 1315)의 합성*

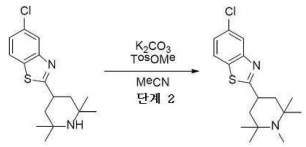
[12666] 

[12667] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 3.75 g(40.80%).

[12668] **CC 조건:** 조질의 생성물을 MTBE/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12669] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 308.2; 관측치 309.2; Rt = 1.063분.

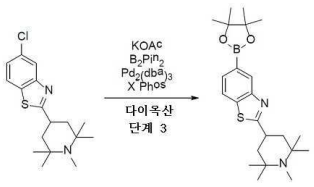
[12670] *단계 2: 5-클로로-2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12671] 

[12672] 메틸 토실레이트 (2.35g, 12.64 mmol, 1.91 mL) 및 탄산칼륨(3.18g, 22.99 mmol, 1.39 mL)을 MeCN(50 mL) 중 5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.55g, 11.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 MTBE(60 ml)에 현탁시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜, 5-클로로-2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.89g, 조질물)을 남겼다.

[12673] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 322.2; 관측치 323.2; Rt = 1.071분.

[12674] *단계 3: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

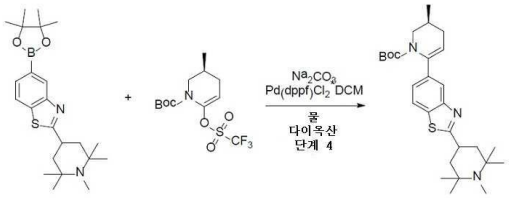


[12675]

[12676] 5-클로로-2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.89g, 12.05 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.52g, 13.85 mmol) 및 아세트산칼륨(2.36g, 24.09 mmol, 1.51 mL)를 다이옥산(60 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, XPhos(1.15g, 2.41 mmol) 및 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(551.60 mg, 602.36 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, MTBE/MeOH)에 의해 정제하여, 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(3g, 7.24 mmol, 60.09% 수율)을 제공하였다.

[12677] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 414.2; 관측치 415.2; Rt = 1.144분.

[12678] *단계 4: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

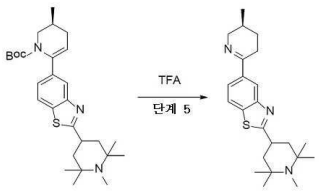


[12679]

[12680] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.6g의 조질물.

[12681] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 483.2; 관측치 484.2; Rt = 1.398분.

[12682] *단계 5: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

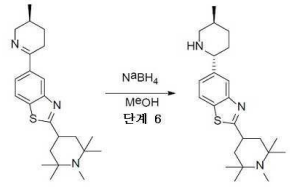


[12683]

[12684] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.2g의 조질물.

[12685] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 0.753분.

[12686] *단계 6: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

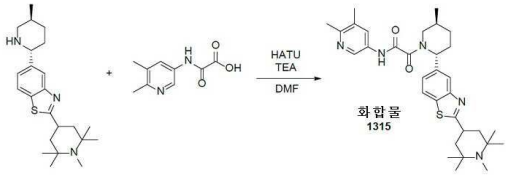


[12687]

[12688] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.92g의 조질물.

[12689] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 385.2; 관측치 386.2; Rt = 0.796분.

[12690] *N-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1315)의 합성*



[12691]

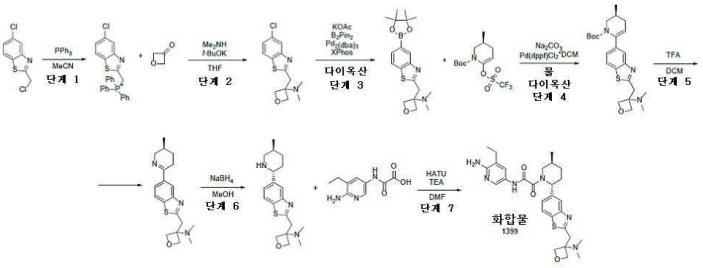
[12692] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 33.7 mg(14.30%).

[12693] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 70-70-85% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12694] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.09 (m, 6H), 1.10 - 1.14 (m, 6H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 3H), 1.82 - 1.98 (m, 3H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.28 - 2.38 (m, 4H), 2.80 - 3.28 (m, 1H), 3.43 - 4.05 (m, 2H), 5.24 - 5.73 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.71 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.37 - 8.54 (m, 1H), 10.90 - 11.03 (m, 1H).

[12695] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 561.2; 관측치 562.2; Rt = 2.465분.

[12696] **실시예 614. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-((3-(다이메틸아미노)옥세탄-3-일)메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1399)의 합성**



[12697]

[12698] *단계 1: ((5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)메틸)트라이페닐포스포늄의 합성*

[12699] 트라이페닐포스판(4.01g, 15.29 mmol)을 MeCN(50 mL) 중 5-클로로-2-(클로로메틸)-1,3-벤조티아졸(2.9g, 13.30 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 냉 MTBE(60 mL)와 배산시켰다. 석출된 갈색 고체를 여과시키고, 건조시켜, (5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)메틸-트라이페닐-포스포늄(5.16g, 10.74 mmol, 80.78% 수율, Cl^-)을 제공하였다.

[12700] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 481.2; Rt = 1.358분.

[12701] *단계 2: 3-((5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)메틸)-N,N-다이메틸옥세탄-3-아민의 합성*

[12702] 칼륨 *tert*-부톡사이드(991.15 mg, 8.83 mmol)를 THF(80 mL) 중 (5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)메틸-트라이페닐-포스포늄(4.16g, 8.66 mmol, Cl-)의 용액에 첨가하였다. 20℃에서 2.5시간 교반 후, 여기에 옥세탄-3-온(686.44 mg, 9.53 mmol, 610.71 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2.5시간 이상 교반하였다. 이어서, THF 중 다이메틸아민 용액 17%(9.19g, 34.64 mmol, 17% 순도)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 감압하에 제거하고, 고체 잔사를 5% 수성 $NaHSO_4$ 용액(2x60 mL)으로 철저하게 추출하였다. 불용성 트라이페닐포스핀 옥사이드를 여과 제거하고, 여과액을 DCM(20 mL)으로 세척하였다. 수성층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3로 pH≈10-11로 염기성화시켰다. 얻어진 탁한 용액을 DCM(3x30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜, 3-[(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)메틸]-*N*,*N*-다이메틸-옥세탄-3-아민(2.6g, 조질물)을 제공하였다.

[12703] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 0.962분.

[12704] *단계 3: N,N-다이메틸-3-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)옥세탄-3-아민의 합성*

[12705] 3-[(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)메틸]-*N,N*-다이메틸-옥세탄-3-아민(2.6g, 9.19 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.80g, 11.03 mmol) 및 아세트산칼륨(1.80g, 18.39 mmol, 1.15 mL)를 다이옥산(50 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(420.96 mg, 459.71 μmol) 및 XPhos(876.60 mg, 1.84 mmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 MTBE(2x30 mL)로 추출하였다. 얻어진 MTBE 용액을 물(50mL) 중 황산수소나트륨(3.31g, 27.58 mmol)의 용액으로 추출하였다. 수성층을 분리시키고, 여과지를 통해서 여과시켜 혼탁한 물질을 제거하였다. 얻어진 맑은 용액은 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[12706] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.172분.

[12707] *단계 4: (S)-tert-부틸 6-(2-((3-(다이메틸아미노)옥세탄-3-일)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12708] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.73g의 조질물.

[12709] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 443.2; 관측치 444.2; Rt = 1.264분.

[12710] *단계 5: (S)-N,N-다이메틸-3-((5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)옥세탄-3-아민의 합성*

[12711] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[12712] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.636분.

[12713] *단계 6: N,N-다이메틸-3-((5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)옥세탄-3-아민의 합성*

[12714] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.57g의 조질물.

[12715] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 0.575분.

[12716] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-((3-(다이메틸아미노)옥세탄-3-일)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1399)의 합성*

[12717] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 53.9 mg(30.44%).

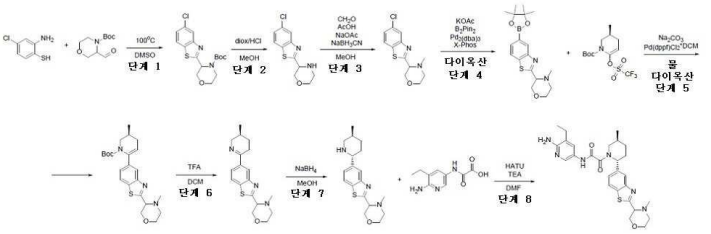
[12718] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 10-10-45% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12719] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.35 (m, 9H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 1H), 3.42 - 4.11 (m, 3H), 4.40 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.60 (m, 2H), 5.24 - 5.72 (m, 3H), 7.32 - 7.55 (m, 2H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 2H), 10.48 - 10.65 (m, 1H).

[12720] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 536.2; 관측치 537.2; Rt = 2.147분.

[12721] **실시예 615.**

N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(4-메틸몰폴린-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1245)의 합성

[12722] 

[12723] *단계 1: tert-부틸 3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린-4-카복실레이트의 합성*

[12724] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 2.2 g(14.14%).

[12725] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE(구배 10-100% MTBE)를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12726] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 354.2; 관측치 355.2; Rt = 1.582분.

[12727] *단계 2: 3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12728] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)을 MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)몰폴린-4-카복실레이트(0.2g, 563.62 μmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 7시간 동안 교반하고, 이어서 증발시키고, MTBE(10 mL)에 첨가하고, 얻어진 석출물을 여과 제거하고, MTBE(10 mL)로 세척하고, 건조시켜 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)몰폴린(0.1g, 343.41 μmol, 60.93% 수율, HCl)을 제공하였다.

[12729] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 0.746분.

[12730] *단계 3: 3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-4-메틸몰폴린의 합성*

[12731] 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)몰폴린(1.3g, 4.46 mmol, HCl)을 MeOH(29.00 mL)에 용해시키고, 무수 아세트산나트륨(439.47 mg, 5.36 mmol, 287.61 μL), 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(268.13 mg, 8.93 mmol, 247.58 μL)을 첨가하고, 여기에 AcOH(536.19 mg, 8.93 mmol, 511.14 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(561.08 mg, 8.93 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 7시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 100 mL NaOH(10%)로 희석시키고, DCM(2*30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 4-플루오로-4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(5.6g, 24.01 mmol, 83.10% 수율)를 제공하였다.

[12732] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.2; Rt = 2.096분.

[12733] *단계 4: 4-메틸-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12734] *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(238.50 mg, 260.45 μmol) 및 XPhos(496.65 mg, 1.04 mmol)를 다이옥산(29.35 mL) 중 3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메틸-몰폴린(1.4g, 5.21 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.72g, 6.77 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, 아세트산칼륨(1.53g, 15.63 mmol, 976.85 μL)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 불활성 분위기하에 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(200mL)에 붓고, DCM(2x30 mL)으로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 1.8g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 1.8g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-메틸-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]몰폴린(1.1g, 3.05 mmol, 58.61% 수율)을 제공하였다.

[12735] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 2.608분.

[12736] *단계 5: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(4-메틸몰폴린-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12737] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.4g의 조질물.

[12738] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 3.782분.

[12739] *단계 6: 4-메틸-3-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12740] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[12741] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.635분.

[12742] *단계 7: 4-메틸-3-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)몰폴린의 합성*

[12743] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.6 g(85.19%).

[12744] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 0.828분.

[12745] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(4-메틸몰폴린-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1245)의 합성*

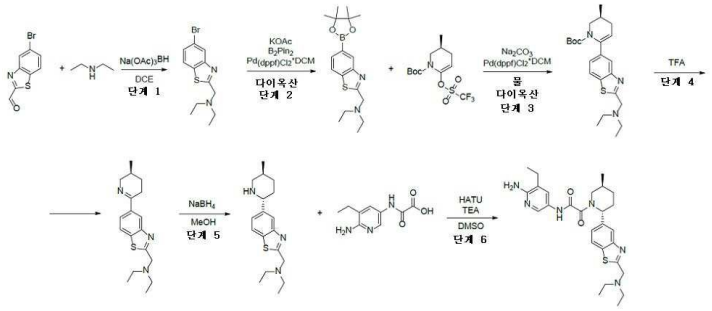
[12746] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 57.4 mg(18.20%).

[12747] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-6분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12748] ^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 4H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 2.40 - 2.43 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 4.08 (m, 7H), 5.26 - 5.71 (m, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 1H), 7.88 - 7.94 (m, 1H), 7.97 - 8.12 (m, 2H), 10.42 - 10.65 (m, 1H).

[12749] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 2.532분.

[12750] **실시예 616. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1250)의 합성**

[12751] 

[12752] *단계 1: N-((5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)메틸)-N-에틸에탄아민의 합성*

[12753] 일반적 절차 반응식 H 단계 1C에 의해 제조됨. 수득량: 4.1g의 조질물.

[12754] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 300.2; Rt = 0.785분.

[12755] *단계 2: N-에틸-N-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)에탄아민의 합성*

[12756] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 4.2g의 조질물.

[12757] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 1.030분.

[12758] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-((다이에틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12759] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(36.07%).

[12760] **CC 조건:** 조질의 생성물을 MTBE/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12761] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.264분.

[12762] *단계 4: (S)-N-에틸-N-((5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)에탄아민의 합성*

[12763] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.67g의 조질물.

[12764] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.225분.

[12765] *단계 5: N-에틸-N-((5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메틸)에탄아민의 합성*

[12766] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.62 g(91.95%).

[12767] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.697분.

[12768] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1250)의 합성*

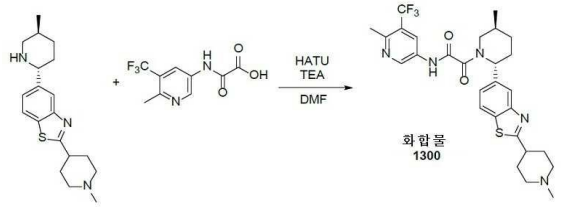
[12769] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 20.8 mg(11.91%).

[12770] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 40-55% 물-MeCN+FA, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12771] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.05 (m, 9H), 1.05 - 1.14 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 2.05 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.40 (q, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 5H), 2.75 - 3.00 (m, 1H), 3.45 - 4.07 (m, 3H), 5.23 - 5.73 (m, 3H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 1H), 10.49 - 10.59 (m, 1H).

[12772] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 2.151분.

[12773] **실시예 617. 2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-*N*-(6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1300)의 합성**

[12774] 

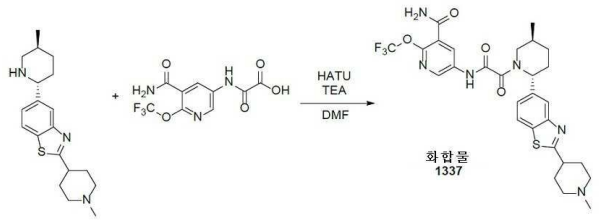
[12775] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 58 mg(20.85%).

[12776] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12777] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.31 - 1.40 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.77 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.11 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.34 (m, 1H), 2.54 - 2.60 (m, 3H), 2.78 - 3.12 (m, 4H), 3.51 - 4.04 (m, 1H), 5.28 - 5.75 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 - 8.11 (m, 1H), 8.31 - 8.51 (m, 1H), 8.82 - 8.98 (m, 1H), 11.24 - 11.49 (m, 1H).

[12778] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 559.2; 관측치 560.2; Rt = 3.137분.

[12779] **실시예 618. 5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-(트라이플루오로메톡시)니코틴아마이드(화합물 1337)의 합성**



[12780]

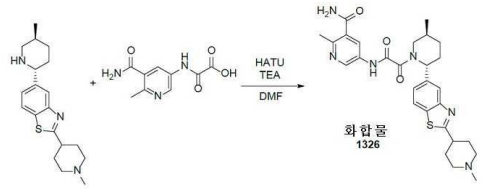
[12781] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 78 mg(31.65%).

[12782] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12783] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.09 (m, 3H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 2.16 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 2.78 - 2.87 (m, 2.3H), 2.98 - 3.08 (m, 1H), 3.31 - 3.37 (m, 0.7H), 3.45 - 4.12 (m, 1H), 5.15 - 5.76 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 1H), 8.27 - 8.41 (m, 1H), 8.50 - 8.68 (m, 1H), 11.16 - 11.59 (m, 1H).

[12784] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 604.2; 관측치 605.2; Rt = 2.888분.

[12785] **실시예 619. 2-메틸-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1326)의 합성**



[12786]

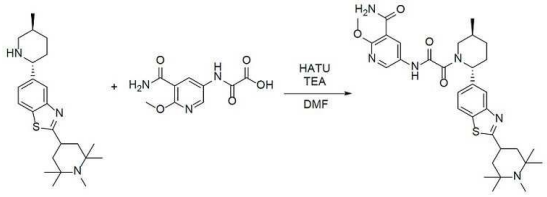
[12787] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 103 mg(47.27%).

[12788] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 15-50% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4mL/분 MeCN).

[12789] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.75 - 1.95 (m, 3H), 1.98 - 2.12 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 2.43 - 2.47 (m, 3H), 2.81 - 2.86 (m, 2H), 3.02 - 3.11 (m, 1H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.45 - 4.09 (m, 1H), 5.22 - 5.73 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.94 (m, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 2H), 8.57 - 8.79 (m, 1H), 10.80 (br s, 1H).

[12790] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 535.2; Rt = 2.375분.

[12791] **실시예 620. 2-메톡시-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1108)의 합성**



[12792]

[12793] 일반적 절차 8 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 64.1 mg(27.16%).

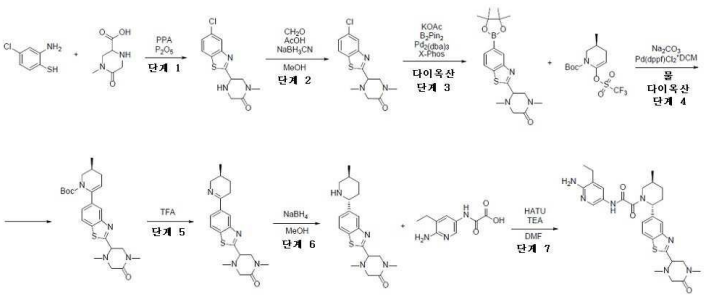
[12794] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 65-65-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌

프 4mL/분 MeOH).

[12795] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.09 (m, 6H), 1.10 - 1.15 (m, 6H), 1.32 - 1.41 (m, 1H), 1.59 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.98 (m, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.23 (m, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.80 - 3.28 (m, 1H), 3.44 - 3.55 (m, 1.7H), 3.90 - 3.97 (m, 3H), 4.01 - 4.05 (m, 0.3H), 5.22 - 5.76 (m, 1H), 7.33 - 7.44 (m, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 2H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 1H), 8.33 - 8.63 (m, 2H), 10.90 - 11.19 (m, 1H).

[12796] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 606.2; 관측치 607.2; Rt = 2.453분.

[12797] **실시예 621. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1,4-다이메틸-5-옥소피페라진-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1231)의 합성**

[12798] 

[12799] *단계 1: 5-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-1-메틸피페라진-2-온의 합성*

[12800] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 9.5g의 조질물.

[12801] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 281.2; 관측치 282.2; Rt = 0.885분.

[12802] *단계 2: 5-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-1,4-다이메틸피페라진-2-온의 합성*

[12803] MeOH(170 mL) 중 5-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-피페라진-2-온(8.5g, 30.17 mmol), 폼알데하이드(3.43g, 42.23 mmol, 3.16 mL) 및 아세트산(3.62g, 60.33 mmol, 3.45 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(3.79g, 60.33 mmol)을 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 pH=9(K_2CO_3 10% 수성)로 염기성화시키고, DCM(2*90 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-다이메틸-피페라진-2-온(9g, 조질물)을 제공하였다.

[12804] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 295.2; 관측치 296.2; Rt = 1.098분.

[12805] *단계 3: 1,4-다이메틸-5-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-2-온의 합성*

[12806] 아세트산칼륨(6.17g, 62.88 mmol, 3.93 mL)을 다이옥산(48.09 mL) 중 5-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-1,4-다이메틸-피페라진-2-온(9.3g, 31.44 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(8.78g, 34.59 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(1.44g, 1.57 mmol) 및 XPhos(3.00g, 6.29 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, Na_2CO_3(50 mL, 포화 수성)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔사를 0 내지 100 퍼센트 $CHCl_3$-MeCN 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 1,4-다이메틸-5-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]피페라진-2-온(8.8g, 22.72 mmol, 72.27% 수율)을 제공하였다.

[12807] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.2; Rt = 1.213분.

[12808] *단계 4: (3S)-tert-부틸 6-(2-(1,4-다이메틸-5-옥소피페라진-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드*

로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성

[12809] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 17g의 조질물.

[12810] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.2; Rt = 1.371분.

[12811] *단계 5: 1,4-다이메틸-5-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-2-온의 합성*

[12812] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 7g의 조질물.

[12813] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 0.646분.

[12814] *단계 6: 1,4-다이메틸-5-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-2-온의 합성*

[12815] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[12816] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 0.746분.

[12817] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1,4-다이메틸-5-옥소피페라진-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1231)의 합성*

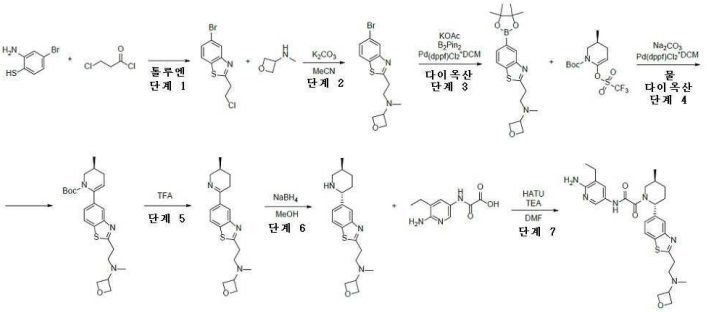
[12818] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 81 mg(26.41%).

[12819] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12820] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.30 - 1.43 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 2.27 - 2.32 (m, 4H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.78 - 2.82 (m, 0.3H), 2.86 - 2.88 (m, 3H), 3.19 - 3.28 (m, 1.7H), 3.44 - 3.53 (m, 0.7H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 4.03 - 4.07 (m, 0.3H), 4.32 - 4.46 (m, 1H), 5.24 - 5.61 (m, 1H), 5.62 - 5.73 (m, 2H), 7.40 - 7.55 (m, 2H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 8.10 - 8.17 (m, 1H), 10.49 - 10.62 (m, 1H).

[12821] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 549.2; 관측치 550.2; Rt = 2.332분.

[12822] **실시예 622. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(2-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1195)의 합성**

[12823] 

[12824] *단계 1: 5-브로모-2-(2-클로로에틸)벤조[d]티아졸의 합성*

[12825] 톨루엔(15 mL) 중 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(1g, 4.90 mmol, 170.94 uL)의 용액에, 3-클로로프로파노일 클로라이드(684.34 mg, 5.39 mmol, 514.54 μL)를 15분의 기간에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였으며, 이때 회백색 석출물이 형성되었다. 이 반응 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 이어서 물과 배산시키고, ($NaHCO_3$, 5% aq.)로 pH7로 중화시키고, DCM(2x50 mL)으로 추출하고, 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 5-브로모-2-(2-클로로에틸)-1,3-벤조티아졸(1.3g, 4.70 mmol, 95.93% 수율)을 제공하였다.

[12826] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 276.2; 관측치 377.2; Rt = 1.505분.

[12827] *단계 2: N-(2-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)에틸)-N-메틸옥세탄-3-아민의 합성*

[12828] MeCN(60 mL) 중 5-브로모-2-(2-클로로에틸)-1,3-벤조티아졸(4.9g, 17.72 mmol) 및 *N*-메틸옥세탄-3-아민(2.58g, 19.49 mmol)의 용액에 탄산칼륨-과립(6.12g, 44.29 mmol, 2.67 mL)을 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 40 ℃에서 5일 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 *N*-[2-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)에틸]-*N*-메틸-옥세탄-3-아민(6g, 조질물)을 제공하였다.

[12829] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.781분.

[12830] *단계 3: N-메틸-N-(2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에틸)옥세탄-3-아민의 합성*

[12831] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 16g의 조질물.

[12832] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.006분.

[12833] *단계 4: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(2-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12834] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 22g의 조질물.

[12835] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 443.2; 관측치 444.2; Rt = 1.083분.

[12836] *단계 5: (S)-N-메틸-N-(2-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에틸)옥세탄-3-아민의 합성*

[12837] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 5.5g의 조질물.

[12838] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.640분.

[12839] *단계 6: N-메틸-N-(2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에틸)옥세탄-3-아민의 합성*

[12840] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[12841] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 0.707분.

[12842] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(2-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1195)의 합성*

[12843] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 5.7 mg(1.83%).

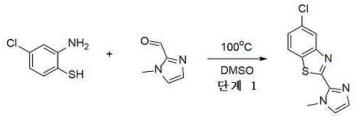
[12844] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-6분 35-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12845] ^{1}H 1H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.15 - 2.36 (m, 2H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.65 - 2.69 (m, 2H), 2.76 - 3.08 (m, 1H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.46 - 3.50 (m, 0.7H), 3.57 - 3.61 (m, 1H), 4.02 - 4.07 (m, 0.3H), 4.40 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.26 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.73 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 9.33 (br s, 1H).

[12846] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 536.2; 관측치 537.2; Rt = 2.164분.

[12847] **실시예 623. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-*1H*-이미다졸-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1192)의 합성**

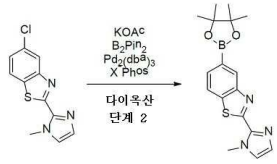
[12848] *단계 1: 5-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12849] 

[12850] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 13 g(95.54%).

[12851] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 249.2; 관측치 250.2; Rt = 3.165분.

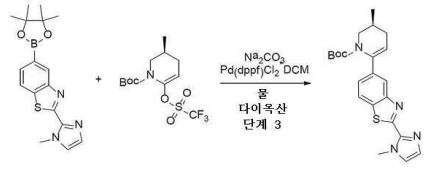
[12852] *단계 2: 2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12853] 

[12854] 다이옥산(100 mL) 중 5-클로로-2-(1-메틸이미다졸-2-일)-1,3-벤조티아졸(5g, 20.02 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.59g, 22.02 mmol) 및 아세트산칼륨(3.93g, 40.05 mmol, 2.50 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(916.75 mg, 1.00 mmol) 및 다이사이클로헥실[*2',4',6'*-트리스(프로판-2-일)-[*1,1'*-바이페닐]-2-일]포스판(1.91g, 4.00 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(1-메틸이미다졸-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(7g, 조질물)을 자색 고체로서 제공하였다.

[12855] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 1.567분.

[12856] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

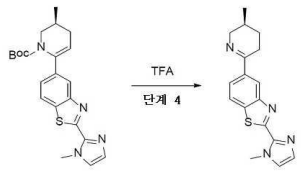
[12857] 

[12858] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.6 g(53.20%).

[12859] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/MTBE(구배 0-100% MTBE)를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12860] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 1.510분.

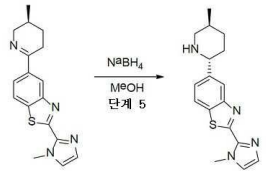
[12861] *단계 4: (S)-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12862] 

[12863] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.1 g(90.92%).

[12864] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 310.2; 관측치 311.2; Rt = 0.916분.

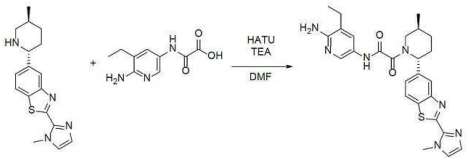
[12865] *단계 5: 2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12866] 

[12867] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.9 g(81.29%).

[12868] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 312.2; 관측치 313.2; Rt = 0.806분.

[12869] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1192)의 합성*

[12870] 

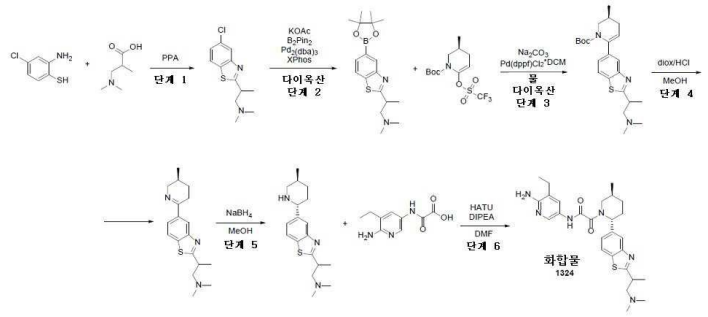
[12871] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 93 mg(38.46%).

[12872] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[12873] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.14 (m, 6H), 1.34 - 1.41 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.87 - 2.20 (m, 3H), 2.30 - 2.41 (m, 2H), 2.81 - 2.83 (m, 1H), 3.33 - 3.52 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 5.30 - 5.72 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.92 - 8.13 (m, 3H), 10.54 - 10.60 (m, 1H).

[12874] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 503.2; 관측치 504.2; Rt = 2.408분.

[12875] **실시예 624. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1324)의 합성**

[12876] 

[12877] *단계 1: 2-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민의 합성*

[12878] PPA(10 mL) 중 2-아미노-4-클로로-벤젠티올(1.5g, 9.40 mmol) 및 2-아미노-4-클로로-벤젠티올(1.5g, 9.40 mmol)의 교반된 용액을 140℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물(200 mL)로 반응 중지시키고, NaOH에 의해 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 EtOAc(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 2-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(1.5g, 5.89 mmol, 62.66% 수율)을 단리시켰다.

[12879] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 0.672분.

[12880] *단계 2: N,N-다이메틸-2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[12881] 다이옥산(30 mL) 중 2-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-1-아민(1.5g, 5.89 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.50g, 5.89 mmol)의 교반된 용액에 $Pd_2(dba)_3$(1.08g, 1.18 mmol) 및 XPhos(1.12g, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 50℃에서 0.5시간 동안 탈기시켰다. 아세트산칼륨(1.2g, 12.23 mmol, 764.33 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(50 mL)로 반응중지시키고, 수성 상을 $CHCl_3$(2*50 mL)로 추출하였다. 유기상을 10%HCl(2*50mL)로 추출하였다. 수성 상을 $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시키고, $CHCl_3$(2*50 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 목적하는 생성물인 *N,N*-다이메틸-2-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-1-아민(1.4g, 4.04 mmol, 68.67% 수율)을 단리시켰다.

[12882] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 1.121분.

[12883] *단계 3: (3S)-tert-부틸 6-(2-(1-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12884] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[12885] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.238분.

[12886] *단계 4: N,N-다이메틸-2-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[12887] MeOH(10 mL) 및 diox/HCl(10 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-[2-(다이메틸아미노)-1-메틸-에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(700.00 mg, 1.68 mmol)의 교반된 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시키고, $NaHCO_3$로 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 *N,N*-다이메틸-2-[5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-1-아민(0.5g, 1.58 mmol, 94.10% 수율)을 단리시켰다.

[12888] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.666분.

[12889] *단계 5: N,N-다이메틸-2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-1-아민의 합성*

[12890] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.5g의 조질물.

[12891] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.471분.

[12892] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1324)의 합성*

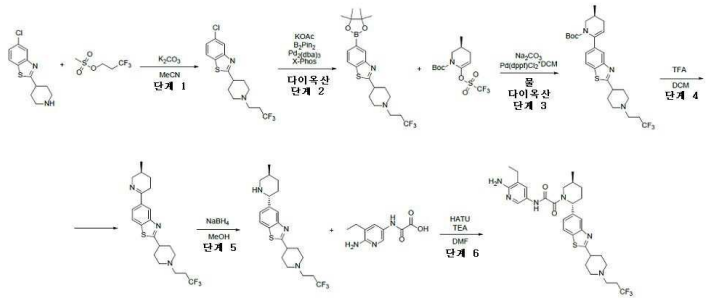
[12893] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 17 mg(10.61%).

[12894] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12895] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.30 - 1.44 (m, 4H), 1.66 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 2.15 - 2.23 (m, 6H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 2.38 - 2.47 (m, 3H), 2.61 - 2.67 (m, 1H), 2.78 - 3.25 (m, 1H), 3.42 - 4.09 (m, 2H), 5.24 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.73 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 2H), 10.32 - 10.69 (m, 1H).

[12896] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 1.563분.

[12897] **실시예 625. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1124)의 합성**

[12898] 

[12899] *단계 1: 5-클로로-2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12900] 탄산칼륨(3.83g, 27.69 mmol, 1.67 mL)을 MeCN(80 mL) 중 5-클로로-2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.5g, 13.85 mmol) 및 3,3,3-트라이플루오로프로필 메탄설포네이트(3.73g, 19.39 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물(30 mL)과 MTBE(50 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜, 5-클로로-2-[1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(5.5g, 조질물)을 제공하였다.

[12901] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 348.2; 관측치 349.2; Rt = 1.055분.

[12902] *단계 2: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12903] 5-클로로-2-[1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(6.33g, 18.13 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.53g, 21.76 mmol) 및 아세트산칼륨(3.56g, 36.27 mmol, 2.27 mL)를 다이옥산(100 mL)에서 함께 혼합하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(830.24 mg, 906.66 μmol) 및 XPhos(1.73g, 3.63 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, $CHCl_3$/MeCN)에 의해 정제하여, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-[1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-4-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(1.7g, 3.86 mmol, 21.29% 수율)을 제공하였다.

[12904] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 440.2; 관측치 441.2; Rt = 1.192분.

[12905] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12906] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.97g의 조질물.

[12907] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 509.2; 관측치 510.2; Rt = 1.225분.

[12908] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12909] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.16g의 조질물.

[12910] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 0.746분.

[12911] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12912] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 830 mg의 조질물.

[12913] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 422.2; Rt = 0.640분.

[12914] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-(3,3,3-트라이플루오로프로필)피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1124)의 합성*

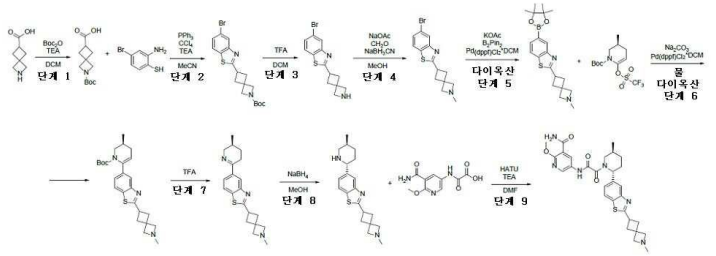
[12915] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 41 mg(26.66%).

[12916] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-6분 50-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12917] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.68 - 1.04 (m, 3H), 1.05 - 1.16 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.75 - 1.82 (m, 2H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 5H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.38 - 2.47 (m, 3H), 2.53 - 2.56 (m, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 2H), 3.06 - 3.15 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 3.35 - 4.09 (m, 1H), 5.24 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.74 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 2H), 10.39 - 10.63 (m, 1H).

[12918] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 602.2; 관측치 603.2; Rt = 2.347분.

[12919] **실시예 626. 2-메톡시-5-(2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(2-메틸-2-아자스피로[*3.3*]헵탄-6-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1236)의 합성**

[12920] 

[12921] *단계 1: 2-(tert-부톡시카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실산의 합성*

[12922] 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(7.88g, 36.12 mmol, 8.29 mL)를 DCM(102.40 mL) 및 TEA(8.70g, 85.99 mmol, 11.99 mL) 중 2-아자스피로[*3.3*]헵탄-6-카복실산(6.11g, 34.40 mmol, HCl)의 현탁액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 10% 수성 $NaHSO_4$ 용액(80 mL)을 첨가하고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그 후, 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 2-*tert*-부톡시카보닐-2-아자스피로[*3.3*]헵탄-6-카복실산(8.8g, 조질물)을 남겼다.

[12923] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 1.51 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.90 (m, 4H).

[12924] *단계 2: tert-부틸 6-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트의 합성*

[12925] 트라이페닐포스핀(516.35 mg, 1.97 mmol)을 2-*tert*-부톡시카보닐-2-아자스피로[*3.3*]헵탄-6-카복실산(190 mg, 787.46 μmol), 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(160.71 mg, 787.46 μmol), 사염화탄소(795.00 mg, 5.17 mmol, 0.5 mL) 및 TEA(398.41 mg, 3.94 mmol, 548.78 μL)의 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 발열 반응으로 인해 대략 50 내지 60℃까지 잠시 가온시켰다. 그 후, 이것을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 MTBE(100 mL)와 배산시켰다. 얻어진 가벼운 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 6-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-2-아자스피로[*3.3*]헵탄-2-카복실레이트(4.6g, 11.24 mmol, 31.53% 수율)를 제공하였다.

[12926] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.2; Rt = 1.581분.

[12927] *단계 3: 5-브로모-2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12928] 트라이플루오로아세트산(12.81g, 112.38 mmol, 8.66 mL)을 DCM(60 mL) 중 *tert*-부틸 6-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-2-아자스피로[*3.3*]헵탄-2-카복실레이트(4.6g, 11.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시켜, 2-(2-아자스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-브로모-1,3-벤조티아졸(5g, 조질물, TFA)을 남겼다.

[12929] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.830분.

[12930] *단계 4: 5-브로모-2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12931] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(711.21 mg, 23.68 mmol, 656.70 μL) 및 아세트산 나트륨(1.94g, 23.68 mmol, 1.27 mL)을 MeOH(60 mL) 중 2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-브로모-1,3-벤조티아졸(5g, 11.84 mmol, TFA)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여기서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(1.49g, 23.68 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 15% 수성 K_2CO_3 용액(30 mL)과 DCM(50 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜, 5-브로모-2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1,3-벤조티아졸(3.8g, 11.76 mmol, 99.27% 수율)을 남겼다.

[12932] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 323.2; 관측치 324.2; Rt = 1.079분.

[12933] *단계 5: 2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12934] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.5 g(34.46%).

[12935] **CC 조건:** 조질의 생성물을 MTBE/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12936] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.2; Rt = 2.997분.

[12937] *단계 6: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12938] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.2g의 조질물.

[12939] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 439.2; 관측치 440.2; Rt = 1.166분.

[12940] *단계 7: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12941] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 700 mg의 조질물.

[12942] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 0.774분.

[12943] *단계 8: 2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[12944] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 600 mg(72.91%).

[12945] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 0.770분.

[12946] *단계 9: 2-메톡시-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1236)의 합성*

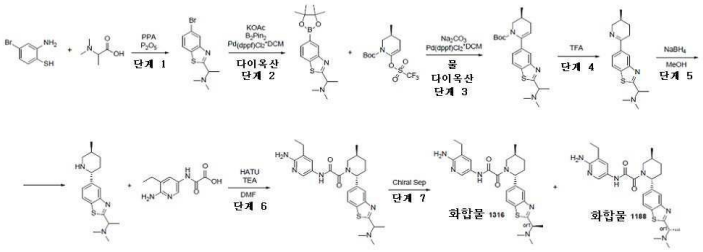
[12947] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 42 mg(16.99%).

[12948] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-85% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12949] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.09 (m, 3H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 2.05 - 2.24 (m, 4H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 2.56 - 2.84 (m, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.46 - 4.08 (m, 5H), 5.25 - 5.73 (m, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.61 - 7.78 (m, 2H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 8.40 - 8.63 (m, 2H), 10.98 - 11.16 (m, 1H).

[12950] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 562.2; 관측치 563.2; Rt = 2.487분.

[12951] **실시예 627. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1316 및 화합물 1188)의 합성**



[12952]

[12953] *단계 1: 1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸에탄아민의 합성*

[12954] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 2.5 g(89.45%).

[12955] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 285.2; 관측치 286.2; Rt = 0.759분.

[12956] *단계 2: N,N-다이메틸-1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

[12957] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 2.9 g(99.57%).

[12958] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 332.2; 관측치 333.2; Rt = 1.123분.

[12959] *단계 3: (3S)-tert-부틸 6-(2-(1-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12960] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[12961] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 1.198분.

[12962] *단계 4: N,N-다이메틸-1-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

[12963] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[12964] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 301.2; 관측치 302.2; Rt = 0.560분.

[12965] *단계 5: N,N-다이메틸-1-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)에탄아민의 합성*

[12966] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[12967] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 303.2; 관측치 304.2; Rt = 0.509분.

[12968] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[12969] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 81 mg(29.67%).

[12970] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 15-15-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[12971] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 2.099분.

[12972] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1316 및 화합물 1188)*

[12973] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(81 mg, 163.75 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H III (250 * 20 mm, 5 mkm); 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25. 유량: 10 mL/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(*1R*)-1-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22.3 mg, 45.08 μmol, 55.06% 수율)(RT=75.09분) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(*1S*)-1-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(25 mg, 50.54 μmol, 61.73% 수율)(RT=91.19분)를 얻었다.

[12974] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분)에서 Rel 시간: 화합물 1316의 경우 58.24분 및 화합물 1188의 경우 72.96분.

[12975] **화합물 1316:체류 시간: 58.24분**

[12976] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.31 - 1.38 (m, 1H), 1.39 - 1.42 (m, 3H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.21 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.38 - 2.42 (m, 1H), 2.76 - 3.29 (m, 2H), 3.47 - 4.06 (m, 2H), 5.25 - 5.72 (m, 3H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 2H), 10.50 - 10.62 (m, 1H).

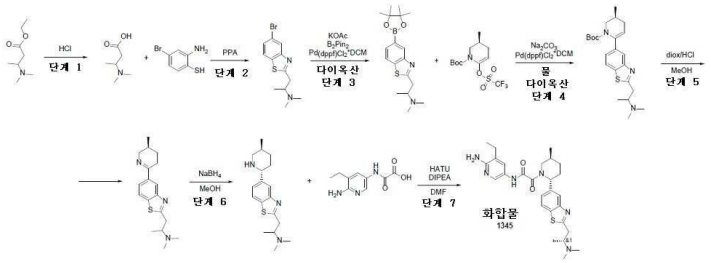
[12977] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 2.102분.

[12978] **화합물 1188: 체류 시간: 72.96분**

[12979] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.15 (m, 6H), 1.31 - 1.38 (m, 1H), 1.39 - 1.44 (m, 3H), 1.67 - 1.74 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 2.06 - 2.22 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 8H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.76 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 4.08 (m, 2H), 5.24 - 5.72 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 10.49 - 10.61 (m, 1H).

[12980] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 2.109분.

[12981] **실시예 628. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1345)의 합성**

[12982] 

[12983] *단계 1: 3-(다이메틸아미노)부탄산의 합성*

[12984] HCl(15%) (5 mL) 중 에틸 3-(다이메틸아미노)부타노에이트(0.5g, 3.14 mmol)의 교반된 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 3-(다이메틸아미노)부탄산(0.4g, 2.39 mmol, 75.99% 수율, HCl)을 단리시켰다.

[12985] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.25 (d, 3H), 2.64 (s, 6H), 2.97 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 10.91 (m, 1H).

[12986] *단계 2: 1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸프로판-2-아민의 합성*

[12987] PPA(5 mL) 중 3-(다이메틸아미노)부탄산(0.4g, 2.39 mmol, HCl) 및 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(0.5g, 2.45 mmol)의 교반된 용액을 140℃에서 16시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물(50 mL)로 반응 중지시키고, NaOH에 의해 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 EtOAc(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 1-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-프로판-2-아민(0.6g, 2.01 mmol, 84.03% 수율)을 단리시켰다.

[12988] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 300.2; Rt = 0.938분.

[12989] *단계 3: N,N-다이메틸-1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[12990] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 0.3 g(56.64%).

[12991] **CC 조건:** 조질의 생성물을 EtOAc/MeOH를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[12992] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 264.2; 관측치 265.2; Rt = 0.536분.

[12993] *단계 4: (3S)-tert-부틸 6-(2-(2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[12994] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.3 g(63.56%).

[12995] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 0.992분.

[12996] *단계 5: N,N-다이메틸-1-(5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[12997] MeOH(15 mL) 및 diox/HCl(5 mL) 중 *tert*-부틸(*3S*)-6-[2-[2-(다이메틸아미노)프로필]-1,3-벤조티아졸-5-일]-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(0.3g, 721.86 μmol)의 교반된 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 조질의 생성물을 물(20 mL)로 반응중지시키고, $NaHCO_3$에 의해 pH=8로 중화시켰다. 수성 상을 $CHCl_3$(2*20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 목적하는 생성물인 *N,N*-다이메틸-1-[5-[(*3S*)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]-1,3-벤조티아졸-2-일]프로판-2-아민(0.22g, 697.36 μmol, 96.61% 수율)을 단리시켰다.

[12998] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.655분.

[12999] *단계 6: N,N-다이메틸-1-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[13000] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.22g의 조질물.

[13001] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.445분.

[13002] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1345)의 합성*

[13003] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 38 mg(10.78%).

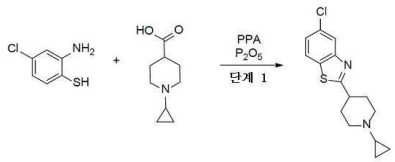
[13004] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 35-50% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13005] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.14 (m, 9H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.02 - 2.19 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.28 - 2.34 (m, 1H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.76 - 3.27 (m, 5H), 3.46 - 4.07 (m, 1H), 5.24 - 5.71 (m, 3H), 7.30 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 7.97 - 8.08 (m, 2H), 10.41 (s, 1H).

[13006] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 2.166분.

[13007] **실시예 629. 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1219)의 합성**

[13008] *단계 1: 5-클로로-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

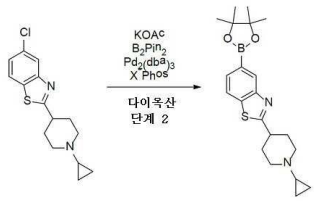
[13009] 

[13010] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 8 g(90.63%).

[13011] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 292.2; 관측치 293.2; Rt = 0.848분.

[13012] *단계 2: 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸*

의 합성

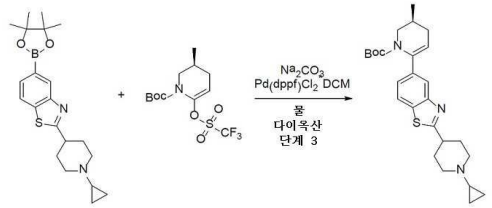


[13013]

[13014] 5-클로로-2-(1-사이클로프로필-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(4g, 13.66 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(3.82g, 15.03 mmol) 및 아세트산칼륨(2.68g, 27.32 mmol, 1.71 mL)을 다이옥산(70 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(625.43 mg, 683.00 umol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(1-사이클로프로필-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(2.4g, 6.24 mmol, 45.71% 수율)을 제공하였다.

[13015] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 1.026분.

[13016] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*



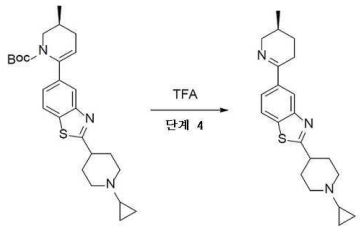
[13017]

[13018] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.6 g(29.90%).

[13019] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/EtOAc를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[13020] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.372분.

[13021] *단계 4: (S)-2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

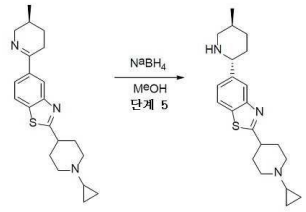


[13022]

[13023] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.3g의 조질물.

[13024] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 0.719분.

[13025] *단계 5: 2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

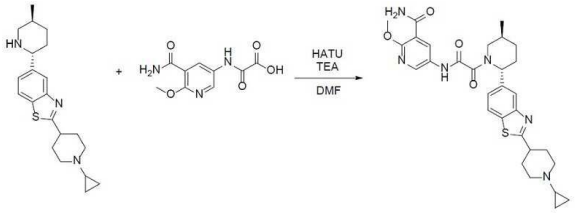


[13026]

[13027] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.28g의 조질물.

[13028] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 0.751분.

[13029] *단계 6: 5-(2-((2R,5S)-2-(2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1219)의 합성*



[13030]

[13031] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 30 mg(13.21%).

[13032] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-55분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13033] 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-사이클로프로필-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드를 카이럴 HPLC: (칼럼: Chiralpak IB (250*30 mm, 5 mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 12 ml/분)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-사이클로프로필-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(30 mg, 52.02 μmol, 13.21% 수율)를 얻었다.

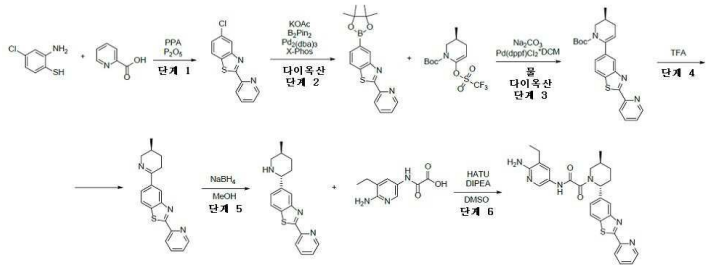
[13034] 분석 조건(칼럼: IB, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 화합물 1219에 대한 Rel 시간 15.85분.

[13035] **화합물 1219: 체류 시간: 15.85분**

[13036] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.26 - 0.32 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H), 1.00 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.58 - 1.64 (m, 1H), 1.66 - 1.75 (m, 3H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 2.02 - 2.22 (m, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 3H), 2.81 - 3.28 (m, 4H), 3.47 - 4.06 (m, 4H), 5.26 - 5.73 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 1H), 8.38 - 8.60 (m, 2H), 10.92 - 11.19 (m, 1H).

[13037] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 576.2; 관측치 577.2; Rt = 2.630분.

[13038] **실시예 630. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(피리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1238)의 합성**



[13039]

[13040] *단계 1: 5-클로로-2-(피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13041] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 1.3 g(28.04%).

[13042] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 246.2; 관측치 247.2; Rt = 1.228분.

[13043] *단계 2: 2-(피리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13044] 5-클로로-2-(2-피리딜)-1,3-벤조티아졸(1.2g, 4.86 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.36g, 5.35 mmol) 및 아세트산칼륨(954.69 mg, 9.73 mmol, 608.08 μL)을 다이옥산(19.82 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(222.70 mg, 243.20 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, $CHCl_3$-MeCN 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv=8.8)에 의해 정제하여 2-(2-피리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(0.45g, 1.33 mmol, 27.35% 수율)을 제공하였다.

[13045] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 338.2; 관측치 339.2; Rt = 1.596분.

[13046] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13047] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.47g의 조질물.

[13048] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.660분.

[13049] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13050] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.35 g(98.72%).

[13051] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 307.2; 관측치 308.2; Rt = 0.836분.

[13052] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13053] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.35g의 조질물.

[13054] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.986분.

[13055] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1238)의 합성*

[13056] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 17.5 mg(7.49%).

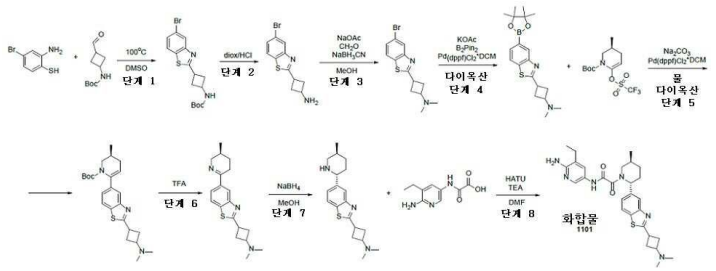
[13057] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 0-100% MeCN+FA, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13058] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.15 (m, 6H), 1.31 - 1.44 (m, 1H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.09 - 2.26 (m, 1H), 2.30 - 2.35 (m, 1H), 2.38 - 2.44 (m, 2H), 2.81 - 3.22 (m, 1H), 3.48 - 4.10 (m, 1H), 5.30 - 5.77 (m, 3H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 3H), 8.13 - 8.21 (m, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 1H), 8.70 - 8.76 (m, 1H), 10.52 - 10.64

(m, 1H).

[13059] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 500.2; 관측치 501.2; Rt = 2.553분.

[13060] **실시예 631. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-(다이메틸아미노)사이클로부틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1101)의 합성**



[13061]

[13062] *단계 1: tert-부틸(3-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)사이클로부틸)카바메이트의 합성* 일반적 절차 8 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 5 g(53.24%).

[13063] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 1.402분.

[13064] *단계 2: 3-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)사이클로부탄아민의 합성*

[13065] *tert*-부틸 *N*-[3-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로부틸]카바메이트(5g, 13.04 mmol)를 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(24.00g, 658.26 mmol, 30 mL)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과시키고, MTBE로 추가로 세척하였다. 이어서 진공중 건조시켜 3-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로부탄아민(4g, 12.51 mmol, 95.93% 수율, HCl)을 제공하였다.

[13066] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 284.2; 관측치 285.2; Rt = 0.931분.

[13067] *단계 3: 3-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸사이클로부탄아민의 합성*

[13068] MeOH(71.00 mL) 중 3-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로부탄아민(4g, 12.51 mmol, HCl)의 교반된 용액에, 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(2.54g, 31.28 mmol, 2.34 mL, 37% 순도) 및 무수 아세트산나트륨(2.57g, 31.28 mmol, 1.68 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(1.57g, 25.03 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시켰다. 잔사를 물(100 mL)로 희석시키고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 진공중 증발시켜 3-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-*N,N*-다이메틸-사이클로부탄아민(3.9g, 조질물)을 제공하였다.

[13069] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.2; Rt = 0.829분.

[13070] *단계 4: N,N-다이메틸-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)사이클로부탄아민의 합성*

[13071] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[13072] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 1.029분.

[13073] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 7g의 조질물.

[13074] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.057분.

[13075] *단계 6: (S)-N,N-다이메틸-3-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)사이클로부탄아민의 합성*

[13076] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[13077] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.635분.

[13078] *단계 7: N,N-다이메틸-3-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)사이클로부탄아민의 합성*

[13079] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 80 mg(2.65%).

[13080] **HPLC 조건:** 칼럼: Chromatorex C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 45-45-85% 물-MeOH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13081] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 1.324분.

[13082] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(다이메틸아미노)사이클로부틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1101)의 합성*

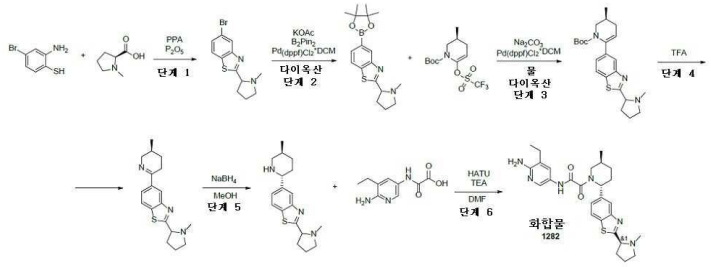
[13083] 일반적 절차 8 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 5 mg(1.61%).

[13084] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 60-60-70% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13085] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.65 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 2.09 - 2.14 (m, 2H), 2.26 - 2.36 (m, 2H), 2.39 - 2.42 (m, 2H), 2.54 - 2.56 (m, 2H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.77 - 2.97 (m, 1H), 3.45 - 4.07 (m, 2H), 5.24 - 5.71 (m, 3H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 2H), 10.56 (s, 1H).

[13086] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 2.206분.

[13087] **실시예 632. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1282)의 합성**

[13088] 

[13089] *단계 1: 5-브로모-2-(1-메틸피롤리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13090] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 2.8 g(97.34%).

[13091] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 298.2; Rt = 0.958분.

[13092] *단계 2: 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13093] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13094] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 1.005분.

[13095] *단계 3: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13096] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 5g의 조질물.

[13097] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 413.2; 관측치 414.2; Rt = 1.143분.

[13098] *단계 4: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸피롤리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13099] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1.2 g(31.67%).

[13100] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 0.624분.

[13101] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-메틸피롤리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13102] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.85 g(70.38%).

[13103] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.664분.

[13104] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1282)의 합성*

[13105] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 140 mg(34.87%).

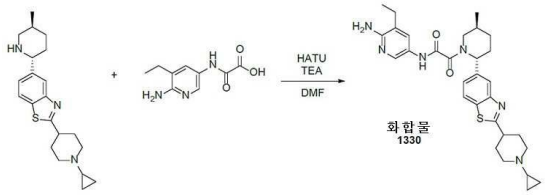
[13106] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13107] 이 물질을 카이럴 분리시켰다(칼럼: Chiral ART 셀룰로스-SC (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15. 유량: 12 mL/분).

[13108] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.29 - 1.44 (m, 1H), 1.67 - 1.91 (m, 5H), 2.08 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.38 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 2.77 - 3.30 (m, 2H), 3.32 - 4.12 (m, 2H), 5.24 - 5.62 (m, 1H), 5.62 - 5.78 (m, 2H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 2H), 10.56 (s, 1H).

[13109] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.629분.

[13110] **실시예 633. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1330)의 합성**

[13111] 

[13112] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 30 mg(8.31%).

[13113] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 60-60-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

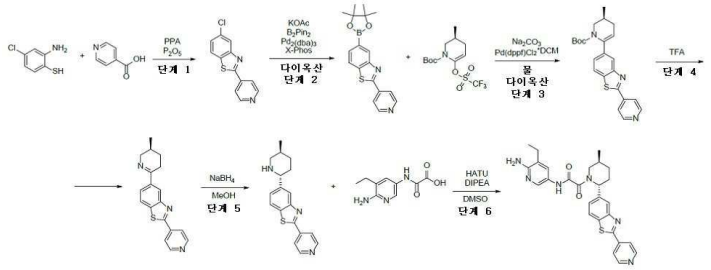
[13114] *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-사이클로프로필-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드를 카이럴 HPLC: (칼럼: Chiralpak IC-III (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상 : IPA-MeOH, 50-50. 유량: 12 mL/분)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(1-사이클로프로필-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22 mg, 40.24 μmol, 3.58% 수율)를 얻었다.

[13115] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 화합물 1330에 대한 Rel 시간 30.27분.

[13116] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.30 - 0.41 (m, 4H), 1.02 - 1.13 (m, 6H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.62 - 1.71 (m, 3H), 1.84 - 1.89 (m, 2H), 2.05 - 2.07 (m, 3H) 2.30 - 2.41 (m, 4H), 2.77 - 2.79 (m, 1H), 2.99 - 3.10 (m, 3H), 3.47 - 4.05 (m, 2H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.33 - 7.51 (m, 2H), 7.85 - 7.89 (d, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 10.52 - 10.58 (m, 1H).

[13117] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 546.2; 관측치 547.2; Rt = 1.974분.

[13118] **실시예 634. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(피리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1194)의 합성**



[13119]

[13120] *단계 1: 5-클로로-2-(피리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13121] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 0.25 g(5.39%).

[13122] **CC 조건:** 조질의 생성물을 헥산/IPA를 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[13123] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 246.2; 관측치 247.2; Rt = 1.182분.

[13124] *단계 2: 2-(피리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13125] 5-클로로-2-(4-피리딜)-1,3-벤조티아졸(0.3g, 1.22 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(339.66 mg, 1.34 mmol) 및 아세트산칼륨(238.67 mg, 2.43 mmol, 152.02 μL)을 다이옥산(20.27 mL)에 혼합물. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(55.67 mg, 60.80 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 50-100% MeCN 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MecN))에 의해 정제하여 [2-(4-피리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]보론산(0.06g, 234.29 μmol, 19.27% 수율)을 제공하였다.

[13126] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 338.2; 관측치 339.2; Rt = 1.341분.

[13127] *단계 3: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(피리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13128] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 96 mg의 조질물.

[13129] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.323분.

[13130] *단계 4: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(피리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13131] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 75 mg의 조질물.

[13132] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 307.2; 관측치 308.2; Rt = 0.755분.

[13133] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(피리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13134] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 69 mg의 조질물.

[13135] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.770분.

[13136] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(피리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1194의 합성)*

[13137] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 10 mg(15.28%).

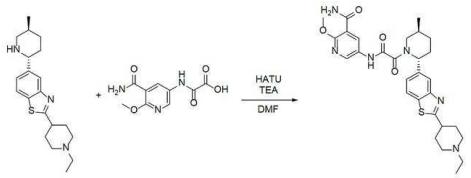
[13138] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 50-75% MeOH+NH_3, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13139] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.05 (t, 3H), 1.12 - 1.14 (m, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 2H), 1.72 - 1.74 (m, 2H), 1.87 - 1.92 (m, 2H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 2.40 - 2.42 (m, 1H), 3.50 - 4.08 (m, 1H), 5.33 - 5.73 (m, 3H), 7.43 - 7.56 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 4H), 8.24 (m, 1H), 8.78 - 8.79 (m, 2H),

10.51 (br s, 1H).

[13140] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 500.2; 관측치 501.2; Rt = 2.663분.

[13141] **실시예 635. 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1164)의 합성**

[13142] 

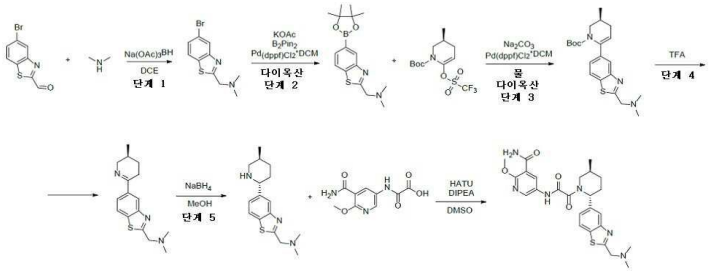
[13143] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 65 mg(39.54%).

[13144] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 40-40-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13145] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 6H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.71 - 1.90 (m, 4H), 2.01 - 2.19 (m, 6H), 2.29 - 2.37 (m, 3H), 2.83 - 2.94 (m, 2H), 3.06 - 3.11 (m, 1H), 3.49 - 4.05 (m, 4H), 5.29 - 5.70 (m, 1H), 7.35 - 7.42 (dd, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.87 - 7.89 (m, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 1H), 8.41 - 8.58 (m, 2H), 11.02 - 11.10 (m, 1H).

[13146] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 564.2; 관측치 565.2; Rt = 2.643분.

[13147] **실시예 636. 5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1162)의 합성**

[13148] 

[13149] *단계 1: 1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸메탄아민의 합성*

[13150] 일반적 절차 반응식 H 단계 1C에 의해 제조됨. 수득량: 3.7 g(82.58%).

[13151] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 271.2; 관측치 272.2; Rt = 0.801분.

[13152] *단계 2: N,N-다이메틸-1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메탄아민의 합성*

[13153] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 12.91 g(70.07%).

[13154] **CC 조건:** 조질의 생성물을 DCM/MeCN(구배)을 용리액 혼합물로서 사용하는 실리카겔에 의해 정제하였다.

[13155] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 318.2; 관측치 319.2; Rt = 0.758분.

[13156] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13157] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.5g의 조질물.

[13158] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.2; Rt = 1.192분.

[13159] *단계 4: (S)-N,N-다이메틸-1-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메탄아민의 합*

성

[13160] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 3.04g의 조질물.

[13161] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 287.2; 관측치 288.2; Rt = 0.602분.

[13162] *단계 5: N,N-다이메틸-1-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)메탄아민의 합성*

[13163] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 2.5g의 조질물.

[13164] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 289.2; 관측치 290.2; Rt = 0.686분.

[13165] *단계 6: 5-(2-((2R,5S)-2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1162)의 합성*

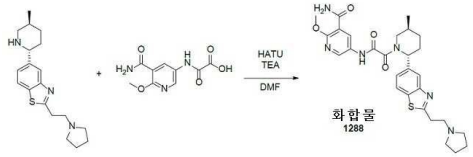
[13166] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 68.4 mg(38.77%).

[13167] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 25-30% 물-MeOH+NH_3; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH+NH_3).

[13168] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 -1.06 (m, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 1H), 1.71 - 1.73 (m, 1H), 1.86 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 3.49 - 3.51 (m, 1H), 3.85 - 4.05 (m, 5H), 5.29 - 5.73 (m, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.87 - 7.88 (m, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 1H), 8.40 - 8.58 (m, 2H), 11.04 (br s, 1H).

[13169] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 510.2; 관측치 511.2; Rt = 2.168분.

[13170] **실시예 637. 2-메톡시-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1288)의 합성**

[13171] 

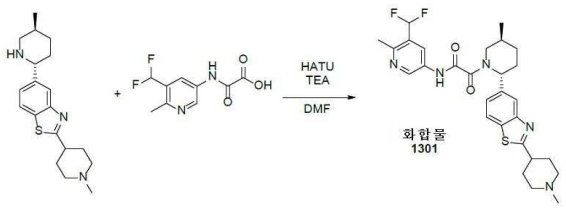
[13172] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 26.7 mg(23.85%).

[13173] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 50-50-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13174] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.16 (m, 4H), 1.32 - 1.39 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.85 - 1.91 (m, 2H), 2.08 - 2.37 (m, 2H), 2.84 - 2.86 (m, 2H), 3.23 - 3.26 (m, 3H), 3.49 - 3.73 (m, 2H), 3.86 - 4.20 (m, 4H), 4.48 - 4.95 (m, 1H), 5.30 - 5.79 (m, 2H), 7.24 - 7.54 (m, 1H), 7.69 - 7.88 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 8.31 - 8.68 (m, 1H), 11.02 - 11.11 (m, 1H).

[13175] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 550.2; 관측치 551.2; Rt = 2.099분.

[13176] **실시예 638. *N*-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1301)의 합성**

[13177] 

[13178] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 86 mg(47.56%).

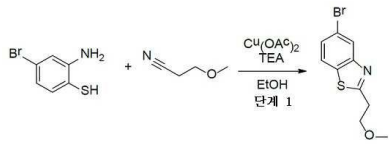
[13179] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 15-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13180] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.07 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.77 - 1.93 (m, 3H), 1.99 - 2.14 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 2.49 - 2.51 (m, 3H), 2.80 - 2.86 (m, 2H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 3.31 - 3.33 (m, 1H), 3.36 - 4.07 (m, 1H), 5.27 - 5.82 (m, 1H), 7.06 - 7.31 (m, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 1H), 8.69 - 8.83 (m, 1H), 11.13 - 11.40 (m, 1H).

[13181] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 541.2; 관측치 542.2; Rt = 2.872분.

[13182] **실시예 639. *rac*-2-(2-메톡시에틸)-5-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[*d*]티아졸의 합성**

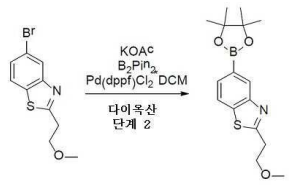
[13183] *단계 1: 5-브로모-2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸의 합성*

[13184] 

[13185] 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(5.5g, 26.95 mmol, 170.94 uL), 3-메톡시프로판나이트릴(3.44g, 40.42 mmol, 3.67 mL), 아세트산구리(II)(489.49 mg, 2.69 mmol), TEA(2.73g, 26.95 mmol, 3.76 mL)를 EtOH(100 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 70℃(오일 욕 온도)에서 13시간 동안 교반하였다. 반응이 (LCMS에 의한 모니터링에 의해) 끝난 후, 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수성 Na_2CO_3로 반응중지시키고, 조질의 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 진공중 농축시키고, 얻어진 잔사를 헥산/EtOAc를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-브로모-2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸(2.75g, 10.10 mmol, 37.49% 수율)을 제공하였다.

[13186] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 1.369분.

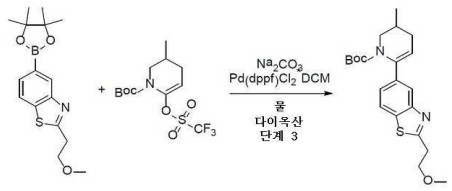
[13187] *단계 2: 2-(2-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13188] 

[13189] 일반적 절차 반응식 J 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13190] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 319.2; 관측치 320.2; Rt = 1.562분.

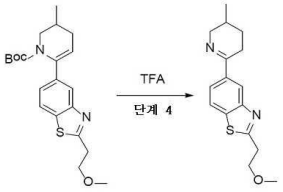
[13191] *단계 3: tert-부틸 6-(2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13192] 

[13193] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13194] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.577분.

[13195] *단계 4: 2-(2-메톡시에틸)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

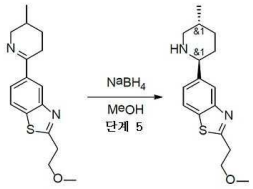


[13196]

[13197] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13198] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.764분.

[13199] *단계 5: rac-2-(2-메톡시에틸)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

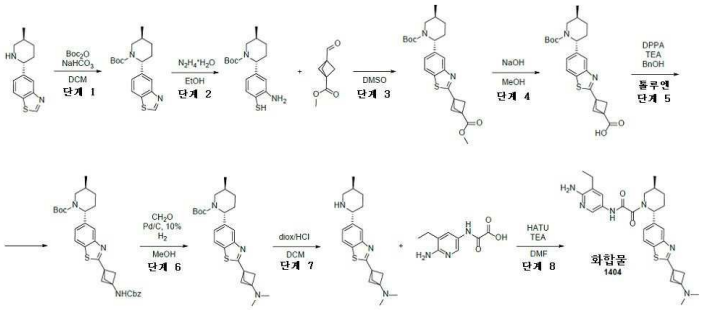


[13200]

[13201] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[13202] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 291.2; Rt = 0.877분.

[13203] **실시예 640. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(다이메틸아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1404)의 합성**



[13204]

[13205] *단계 1: (2R,5S)-tert-부틸 2-(벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13206] DCM(22.89 mL) 중 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(3g, 7.80 mmol) 및 중탄산나트륨(1.97g, 23.41 mmol, 910.82 μL)의 용액에 다이-*tert*-부틸 바이카보네이트(1.70g, 7.80 mmol, 1.79 mL)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 기체 방출이 정지되면, 10% 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 건조 상태로 증발시켜, *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.3g, 6.92 mmol, 88.67% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[13207] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.04 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

[13208] *단계 2: (2R,5S)-tert-부틸 2-(3-아미노-4-머캅토페닐)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13209] EtOH(50 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3.1g, 9.32 mmol)의 용액에 하이드라진 일수화물(4.67g, 93.24 mmol, 4.55 mL)을 Ar 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 주석: 응측기의 상단을 고무 셉타(rubber septum)로 막고 아르곤이 들어간 풍선을 바늘을 통해서 연결하여 압력을 등화시킨다. 반응 진행은 LCMS에 의해 모니터링한다. 주석: 생성물은 LCMS 상에서 황화물 또는 이황화물로서 발견될 수 있는데, 그 이유는 황화물이 LCMS 처리 동안 산화되어 이황화물로 될 수 있기 때문이다. 이어서, 얻어진 혼합물을 냉각시키고, 증발시키고, 물과 EtOAc 간에 분배

시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(3-아미노-4-설파닐-페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(3g, 9.30 mmol, 99.77% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다.

[13210] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 322.2; 관측치 323.2; Rt = 4.134분.

[13211] *단계 3: (2R,5S)-tert-부틸 2-(2-(3-(메톡시카보닐)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13212] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 2.5g의 조질물.

[13213] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 456.2; 관측치 457.2; Rt = 4.909분.

[13214] *단계 4: 3-(5-((2R,5S)-1-(tert-부톡시카보닐)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카복실산의 합성*

[13215] MeOH(50 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[2-(3-메톡시카보닐-1-바이사이클로[*1.1.1*]펜탄일)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.5g, 5.48 mmol)의 용액에 수산화나트륨, 펄(437.99 mg, 10.95 mmol, 205.63 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반되게 두었다. 이어서, 얻어진 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 물에 용해시키고, pH=1로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하고, 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 3-[5-[(*2R,5S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]바이사이클로[*1.1.1*]펜탄-1-카복실산(1.9g, 4.29 mmol, 78.41% 수율)을 베이지색 고체로서 얻었다.

[13216] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 12.57 (bds, 1H).

[13217] *단계 5: (2R,5S)-tert-부틸 2-(2-(3-(((벤질옥시)카보닐)아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13218] 톨루엔(50 mL) 중 3-[5-[(*2R,5S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]바이사이클로[*1.1.1*]펜탄-1-카복실산(1.7g, 3.84 mmol), TEA(427.56 mg, 4.23 mmol, 588.93 μL)의 용액에 다이페닐포스포릴 아자이드(1.06g, 3.84 mmol, 830.40 μL) 및 벤질 알코올(498.47 mg, 4.61 mmol, 477.00 μL)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 수성 K_2CO_3/DCM 혼합물에 용해시키고, 물을 DCM으로 역추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[2-[3-(벤질옥시카보닐아미노)-1-바이사이클로[*1.1.1*]펜탄일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 조질물)를 암황색 검으로서 제공하였다.

[13219] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 547.2; 관측치 548.2; Rt = 4.770분.

[13220] *단계 6: (2R,5S)-tert-부틸 2-(2-(3-(다이메틸아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13221] 3-구 둥근 바닥 플라스크에서 MeOH(50 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[2-[3-(벤질옥시카보닐아미노)-1-바이사이클로[*1.1.1*]펜탄일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 3.65 mmol) 및 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(328.93 mg, 10.95 mmol, 303.72 μL)의 용액에 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(38.86 mg, 365.16 μmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 수소(368.04 mg, 182.58 mmol)로 도로 충전시키고, 이 혼합물을 72시간 동안 교반되게 하였다. 실리카겔의 얇은 패드를 통한 여과에 이어서 농축을 시행하고, 진공하에 건조시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 CC(Interchim; 80g SiO_2, MeCN 0~100% 와 함께 클로로폼/MeCN, 추가로 MeOH 0~20%와 함께 MeCN/MeOH, 유량 = 60mL/분, Rv =29-33 CV)에 의해 정제하여 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[2-[3-(다이메틸아미노)-1-바이사이클로[*1.1.1*]펜탄일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.34g, 769.88 μmol, 21.08% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[13222] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 441.2; 관측치 442.2; Rt = 1.568분.

[13223] *단계 7: N,N-다이메틸-3-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아*

민의 합성

[13224] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-[2-[3-(다이메틸아미노)-1-바이사이클로[*1.1.1*]펜탄일]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 113.22 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(20.64 mg, 566.09 μmol, 25.80 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 6시간 동안 교반되게 하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13225] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 1.225분.

[13226] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(3-(다이메틸아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1404)의 합성*

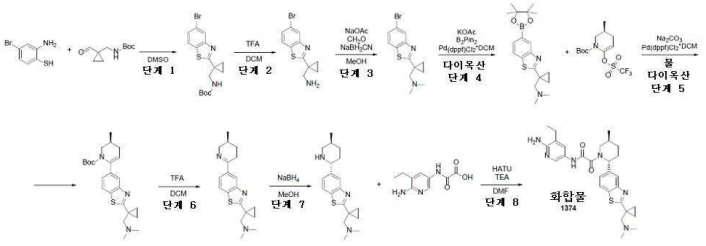
[13227] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 14.4 mg(24.62%).

[13228] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0.5-6.5분 30-55% 물-MeCN+NH_3, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13229] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.17 (s, 6H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 2.39 - 2.45 (m, 2H), 2.77 - 3.14 (m, 1H), 3.48 - 4.06 (m, 1H), 5.27 - 5.61 (m, 1H), 5.62 - 5.73 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.86 - 7.96 (m, 1H), 7.97 - 8.13 (m, 2H), 10.53 (br s, 1H).

[13230] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 532.2; 관측치 533.2; Rt = 2.240분.

[13231] **실시예 641. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-((다이메틸아미노)메틸)사이클로프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1347)의 합성**

[13232] 

[13233] *단계 1: tert-부틸((1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)사이클로프로필)메틸)카바메이트의 합성*

[13234] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 5.2 g(92.29%)

[13235] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 1.648분.

[13236] *단계 2: (1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)사이클로프로필)메탄아민의 합성*

[13237] TFA(22.20g, 194.70 mmol, 15 mL)를 DCM(30 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[[1-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]메틸]카바메이트(2.7g, 7.04 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 빙랭수(50 ml)로 희석시키고, 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 [1-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]메탄아민(1.9g, 6.71 mmol, 95.25% 수율)을 적색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13238] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 0.862분.

[13239] *단계 3: 1-(1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)사이클로프로필)-N,N-다이메틸메탄아민의 합성*

[13240] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(1.6g, 19.71 mmol, 1.48 mL, 37% 순도) 및 아세트산(805.79 mg, 13.42 mmol, 768.15 μL)을 MeOH(60 mL) 중 [1-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로

필]메탄아민(1.9g, 6.71 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(843.23 mg, 13.42 mmol)를 25℃에서 한번에 첨가하였다(발포!). 이 반응 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨 용액(40 mL)으로 희석시키고, DCM(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 1-[1-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]-*N,N*-다이메틸-메탄아민(1.9g, 6.10 mmol, 90.99% 수율)을 연갈색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13241] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.2; Rt = 2.196분.

[13242] *단계 4: N,N-다이메틸-1-(1-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)사이클로프로필)메탄아민의 합성*

[13243] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 2.19g의 조질물.

[13244] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 3.096분.

[13245] *단계 5: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-((다이메틸아미노)메틸)사이클로프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13246] 일반적 절차 반응식 H 단계에 의해 제조됨3. 수득량: 3.9g의 조질물.

[13247] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.315분.

[13248] *단계 6: (S)-N,N-다이메틸-1-(1-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)사이클로프로필)메탄아민의 합성*

[13249] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.85g의 조질물.

[13250] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.616분.

[13251] *단계 7: N,N-다이메틸-1-(1-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)사이클로프로필)메탄아민의 합성*

[13252] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.67 g(78.34%).

[13253] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.685분.

[13254] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(1-((다이메틸아미노)메틸)사이클로프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1347)의 합성*

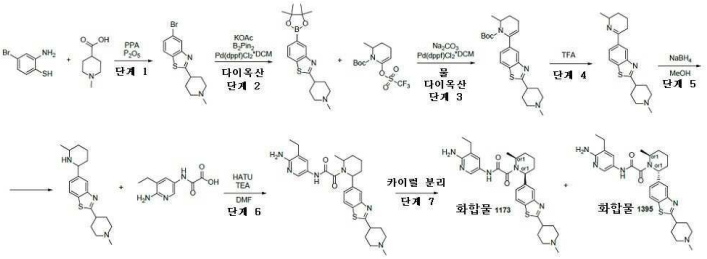
[13255] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 62 mg(35.67%).

[13256] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 50-100% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13257] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.09 (m, 8H), 1.39 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 10.54 (m, 1H).

[13258] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.924분.

[13259] **실시예 642. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1395 및 화합물 1173)의 합성**

[13260] 

[13261] *단계 1: 5-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13262] 인산(7.82g, 79.80 mmol, 4.60 mL)에 오산화인(V)(9.20g, 64.82 mmol, 4.00 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 0.25시간 동안 교반하였다. 이어서 1-메틸피페리딘-4-카복실산(2.02g, 11.27 mmol, HCl) 및 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(2.3g, 11.27 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 160℃에서 13시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 빙랭수(150 ml)로 희석시켰다. 용액의 pH를 NaOH로 10으로 조정하고, DCM(3*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.5g, 11.25 mmol, 99.78% 수율)을 제공하였다.

[13263] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.2; Rt = 0.774분.

[13264] *단계 2: 2-(1-메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13265] 5-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.5g, 11.25 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(2.86g, 11.25 mmol) 및 아세트산칼륨(2.21g, 22.49 mmol, 1.41 mL)을 다이옥산(70 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(459.17 mg, 562.27 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 13시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(3.9g, 10.88 mmol, 96.79% 수율)의 얻어진 용액을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13266] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 0.962분.

[13267] *단계 3: tert-부틸 2-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13268] 탄산나트륨(2.31g, 21.77 mmol, 911.25 μL)을 다이옥산(80 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(3.9g, 10.88 mmol) 및 *tert*-부틸 2-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.76g, 10.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2*DCM(444.44 mg, 544.23 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 14시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 반응 용액을 따라버리고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE(250 ml)로 희석시켰다. 얻어진 탁한 용액을 유성 잔사로부터 따라내었다. MTBE를 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 2-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 조질물)를 제공하였다.

[13269] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.226분.

[13270] *단계 4: 5-(6-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13271] *tert*-부틸 2-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 11.69 mmol)를 TFA(13.33g, 116.93 mmol, 9.01 mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TFA를 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(150 ml)로 희석시켰다. 얻어진 탁한 용액을 유성 잔사로부터 따라내고, 이어서 $NaHCO_3$로 염기성화시켰다. 생성물을 DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 진공중 증발시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(2-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(3g, 9.16 mmol, 78.34% 수율)을 제공하였다.

[13272] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.658분.

[13273] *단계 5: 5-(6-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13274] MeOH(15 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(2-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(3g, 9.16 mmol)의 교반된 용액에, 수소화붕소나트륨(346.55 mg, 9.16 mmol, 322.67 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(3*30ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 증발시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(6-메틸-2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 6.98 mmol, 76.20% 수율)을 제공하였다.

[13275] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.682분.

[13276] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[b]티오펜-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[13277] DMF(3 mL) 중 1-메틸-4-[5-(6-메틸-2-피페리딜)벤조티오펜-2-일]피페리딘(500.00 mg, 747.32 μmol, 2HCl), 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(187.61 mg, 896.78 μmol) 및 TEA(378.11 mg, 3.74 mmol, 520.81 μL)의 용액에, HATU(312.57 mg, 822.05 μmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(SYSTEM 40-70% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 521 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(94 mg, 180.87 μmol, 24.20% 수율)를 제공하였다.

[13278] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 519.2; 관측치 520.2; Rt = 1.816분.

[13279] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1173 및 화합물 1395)*

[13280] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[2-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(94 mg, 180.87 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IA-II (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상 : IPA-MeOH, 50-50. 유량: 10 mL/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19 mg, 36.56 μmol, 80.85% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,6R*)-2-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)벤조티오펜-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10 mg, 19.24 μmol, 42.55% 수율)를 얻었다.

[13281] 분석 조건(칼럼: OD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1173의 경우 10.09분 및 화합물 1395의 경우 11.36분.

[13282] **화합물 1173:**

[13283] **체류 시간: 10.09분**

[13284] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.68 - 0.81 (m, 3H), 1.07 - 1.16 (m, 3H), 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 1.71 - 1.91 (m, 5H), 2.04 - 2.18 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.62 - 2.70 (m, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 2H), 3.03 - 3.12 (m, 1H), 4.06 - 4.84 (m, 1H), 5.14 - 5.63 (m, 1H), 5.63 - 5.92 (m, 2H), 7.39 - 7.55 (m, 2H), 7.95 - 8.09 (m, 3H), 10.58 (s, 1H).

[13285] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.706분.

[13286] **화합물 1395:**

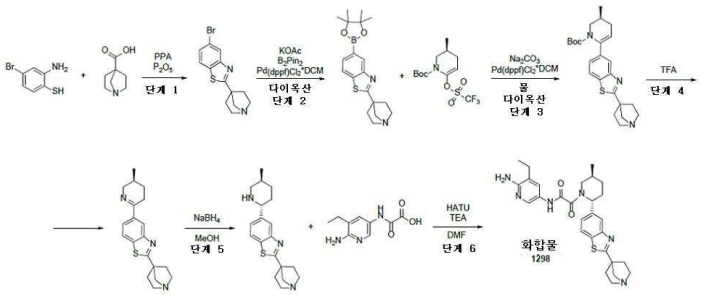
[13287] **체류 시간: 11.36분**

[13288] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.14 (m, 3H), 1.34 - 1.40 (m, 3H), 1.40 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.62 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.87 (m, 2H), 2.02 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 2.36 (m, 7H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.82 - 3.13 (m, 3H), 4.12 - 4.41 (m, 1H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 5.47 - 5.71 (m, 2H), 7.07 - 7.53 (m, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 0.5H), 7.84 (s, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 1H), 8.05 - 8.11 (m,

0.5H), 10.10 - 10.52 (m, 1H).

[13289] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.645분.

[13290] **실시예 643. 2-((2R,5S)-2-(2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1298)의 합성**



[13291]

[13292] *단계 1: 2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-5-브로모벤조[d]티아졸의 합성*

[13293] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 3.5 g(92.4%).

[13294] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.961분.

[13295] *단계 2: 2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13296] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 4g의 조질물.

[13297] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.025분.

[13298] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13299] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 8g의 조질물.

[13300] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 425.2; 관측치 426.2; Rt = 1.254분.

[13301] *단계 4: (S)-2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13302] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 6g의 조질물.

[13303] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 0.683분.

[13304] *단계 5: 2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13305] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 2g의 조질물.

[13306] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.709분.

[13307] *단계 6: 2-((2R,5S)-2-(2-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1298)의 합성*

[13308] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 71 mg(37.36%).

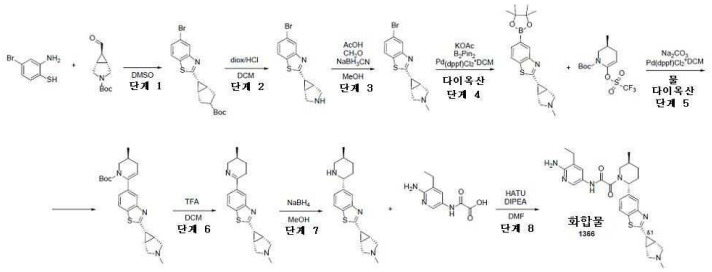
[13309] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 50-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13310] *시스*-불순물을 카이럴 HPLC(Chiralpak IA-III (250*20, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분)에 의해 제거하였다.

[13311] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.08 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 10.51 (s, 1H)

[13312] LCMS(ESI): $[M+1]^{+}$ m/z: 계산치 518.2; 관측치 519.2; Rt = 2.109분.

[13313] **실시예 644. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1366)의 합성**

[13314] 

[13315] *단계 1: (1R,5S,6s)-tert-부틸 6-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트의 합성*

[13316] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 1.5g의 조질물.

[13317] LCMS(ESI): $[M]^{+}$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.2; Rt = 1.692분.

[13318] *단계 2: 2-((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-브로모벤조[d]티아졸의 합성*

[13319] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸($^{1}R,^{5}S$)-6-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-3-아자바이사이클로[*3.1.0*]헥산-3-카복실레이트(2.3g, 5.82 mmol)의 교반된 용액에 diox/HCl(6.9 mL)를 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이어서 생성물의 HCl염을 20ml 물에 용해시키고, 10% Na_2CO_3(20ml)를 첨가하고, DCM(20ml 2회)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 목적하는 생성물인 5-브로모-2-[($^{1}R,^{5}S$)-3-아자바이사이클로[*3.1.0*]헥산-6-일]-1,3-벤조티아졸(1.9g, 조질물)을 황색 상태로서 단리시켰다.

[13320] LCMS(ESI): $[M]^{+}$ m/z: 계산치 295.2; 관측치 296.2; Rt = 0.820분.

[13321] *단계 3: 5-브로모-2-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13322] MeOH(100 mL) 중 5-브로모-2-[($^{1}R,^{5}S$)-3-아자바이사이클로[*3.1.0*]헥산-6-일]-1,3-벤조티아졸(1.9g, 6.44 mmol)의 교반된 용액에, 37% 폼알데하이드 수용액(289.89 mg, 9.65 mmol, 267.67 μL) 및 아세트산(773.03 mg, 12.87 mmol, 736.92 μL)을 첨가하고, 30분 후에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(606.71 mg, 9.65 mmol)를 각각 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이어서 DCM/물(100ml/50ml)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물을 황색 상태로서 얻었다. 목적하는 생성물인 5-브로모-2-[($^{1}R,^{5}S$)-3-메틸-3-아자바이사이클로[*3.1.0*]헥산-6-일]-1,3-벤조티아졸(1.7g, 5.50 mmol, 85.42% 수율)을 황색 상태로서 단리시켰다.

[13323] LCMS(ESI): $[M]^{+}$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.951분.

[13324] *단계 4: 2-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13325] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.6g의 조질물.

[13326] LCMS(ESI): $[M]^{+}$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 1.081분.

[13327] *단계 5: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13328] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.7g의 조질물.

[13329] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 425.2; 관측치 426.2; Rt = 1.191분.

[13330] *단계 6: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13331] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.434g의 조질물.

[13332] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.2; Rt = 0.633분.

[13333] *단계 7: 2-((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13334] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.187 g(42.82%).

[13335] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.707분.

[13336] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1366)의 합성*

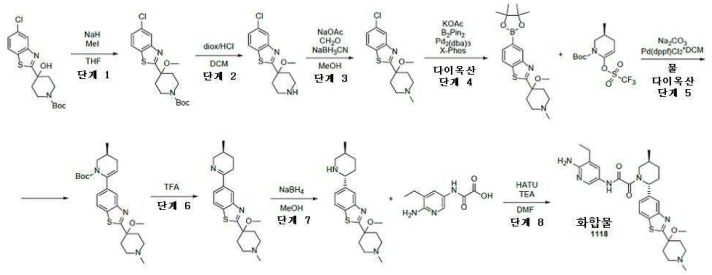
[13337] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 49 mg(28.65%).

[13338] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13339] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.16 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.64 - 1.73 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.16 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.33 - 2.37 (m, 3H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.73 - 2.79 (m, 0.3H), 3.06 - 3.10 (m, 2H), 3.24 - 3.27 (m, 0.7H), 3.38 - 3.52 (m, 0.7H), 4.01 - 4.06 (m, 0.3H), 5.24 - 5.60 (m, 1H), 5.60 - 5.71 (m, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.58 (m, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 1H), 7.92 - 8.12 (m, 2H), 10.48 - 10.65 (m, 1H).

[13340] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 518.2; 관측치 519.2; Rt = 2.146분.

[13341] **실시예 645. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1118)의 합성**



[13342]

[13343] *단계 1: tert-부틸 4-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-4-메톡시피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13344] THF(79.82 mL) 중 *tert*-부틸 4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-하이드록시-피페리딘-1-카복실레이트(7g, 18.98 mmol)의 교반된 용액에, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(872.54 mg, 20.87 mmol, 55% 순도)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 아이오도메탄(3.10g, 21.82 mmol, 1.36 mL)을 적가방식으로 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(150 ml)에 붓고, 생성물을 MTBE(3*50ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2*30ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메톡시-피페리딘-1-카복실레이트(7g, 18.28 mmol, 96.34% 수율)를 제공하였다.

[13345] LCMS(ESI): $[M-t\text{-}Bu]^+$ m/z: 계산치 326.2; 관측치 327.2; Rt = 1.608분.

[13346] *단계 2: 5-클로로-2-(4-메톡시피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13347] DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메톡시-피페리딘-1-카복실레이트(7g, 18.28 mmol)의 교반된 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(40.00g, 1.10 mol, 50 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 MTBE(50 ml)로 희석시켰다. 고체를 여과시키고, MTBE로 세척하고, 이어서 진공중 건조시켜 5-클로로-2-(4-메톡시-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3.3g, 10.34 mmol, 56.54% 수율, HCl)을 제공하였다.

[13348] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 1.003분.

[13349] *단계 3: 5-클로로-2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13350] MeOH(100 mL) 중 5-클로로-2-(4-메톡시-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(3g, 9.40 mmol, HCl)의 교반된 용액에, 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(1.14g, 14.10 mmol, 1.06 mL, 37% 순도) 및 무수 아세트산나트륨(1.54g, 18.79 mmol, 1.01 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 . 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(708.61 mg, 11.28 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔사를 물(70 mL)로 희석시키고, DCM(3*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 K_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 진공중 증발시켜 5-클로로-2-(4-메톡시-1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.1g, 7.08 mmol, 75.29% 수율)을 제공하였다.

[13351] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 297.2; Rt = 2.139분.

[13352] *단계 4: 2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13353] 5-클로로-2-(4-메톡시-1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(2.1g, 7.08 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.98g, 7.78 mmol) 및 아세트산칼륨(1.39g, 14.15 mmol, 884.52 μL)을 다이옥산(30 mL)에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(323.94 mg, 353.76 μmol) 및 X-Phos(337.29 mg, 707.51 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*10 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 합한 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE(50 ml)로 희석시키고, $NaHSO_4$ 수용액(20 ml)(3회 반복)으로 추출하였다. 합한 수성층을 10% 수성 수산화나트륨으로 pH 10으로 염기성화시켜 2-(4-메톡시-1-메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(2.6g, 6.70 mmol, 94.63% 수율)의 수용액을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13354] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.067분.

[13355] *단계 5: (S)-tert-부틸 6-(2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13356] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.9g의 조질물.

[13357] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 457.2; 관측치 458.2; Rt = 1.403분.

[13358] *단계 6: (S)-2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13359] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.76g의 조질물.

[13360] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 357.2; 관측치 358.2; Rt = 0.719분.

[13361] *단계 7: 2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13362] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.5g의 조질물.

[13363] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 359.2; 관측치 360.2; Rt = 0.754분.

[13364] 단계 8: *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(4-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1118)의 합성

[13365] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 56 mg(24.37%).

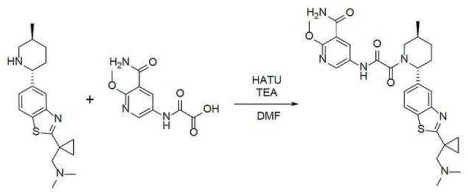
[13366] **HPLC 조건:** 칼럼:YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 45-75% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13367] **화합물 1118:**

[13368] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.68 - 1.73 (m, 1H), 1.84 - 1.92 (m, 1H), 2.03 - 2.09 (m, 3H), 2.11 - 2.16 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 - 2.32 (m, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 2H), 2.55 - 2.59 (m, 2H), 2.77 - 3.06 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.46 - 4.08 (m, 1H), 5.28 - 5.73 (m, 3H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 7.98 - 8.14 (m, 2H), 10.52 - 10.63 (m, 1H).

[13369] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 550.2; 관측치 551.2; Rt = 1.726분.

[13370] **실시예 646. 5-(2-((2R,5S)-2-(2-(1-((다이메틸아미노)메틸)사이클로프로필)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1109)의 합성**

[13371] 

[13372] 일반적 절차 8 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 197 mg(21.43%).

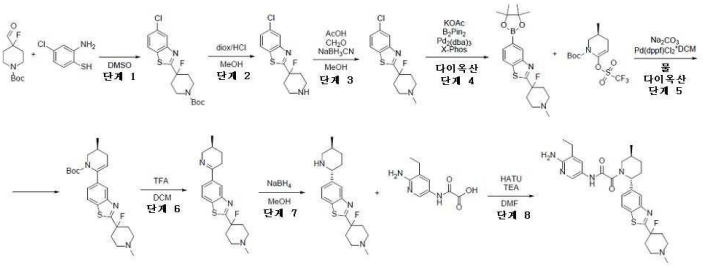
[13373] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 50-80% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13374] 이어서, 이것을 추가로 분취 카이럴 HPLC(칼럼:Chiralcel OD-H(250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20;유량: 12 ml/분)을 사용하여 정제하여, **화합물 1109** 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[1-[(다이메틸아미노)메틸]사이클로프로필]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(197 mg, 357.75 μmol, 21.43% 수율)(RT=16.790분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[13375] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.08 (m, 5H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.47 (m, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.01 - 2.36 (m, 8H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.78 - 3.24 (m, 1H), 3.47 - 4.04 (m, 4H), 5.19 - 5.71 (m, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 1H), 7.65 - 8.03 (m, 4H), 8.38 - 8.59 (m, 2H), 10.96 - 11.15 (m, 1H).

[13376] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 550.2; 관측치 551.2; Rt = 2.439분.

[13377] **실시예 647. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1160)의 합성**

[13378] 

[13379] *단계 1: tert-부틸 4-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)-4-플루오로피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13380] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 0.8g의 조질물.

[13381] LCMS(ESI): $[M-t\text{-}Bu]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 315.2; Rt = 1.721분.

[13382] *단계 2: 5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13383] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.60g, 43.88 mmol, 2 mL)을 MeOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(0.8g, 2.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0 ℃에서 6시간 동안 겨반하고, 이어서 증발시키고, MTBE(40 ml)에 첨가하고, 얻어진 석출물을 여과 제거하고, MTBE(30 ml)로 세척하고 건조시켜 5-클로로-2-(4-플루오로-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(0.5g, 1.63 mmol, 75.45% 수율, HCl)을 제공하였다.

[13384] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 270.2; 관측치 271.2; Rt = 1.483분.

[13385] *단계 3: 5-클로로-2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13386] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(146.62 mg, 4.88 mmol, 135.39 μL) 및 아세트산(293.20 mg, 4.88 mmol, 279.50 μL)을 MeOH(21.02 mL) 중 5-클로로-2-(4-플루오로-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(0.5g, 1.63 mmol, HCl) 및 무수 아세트산나트륨(146.86 mg, 1.79 mmol, 96.12 μL)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(204.55 mg, 3.26 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 6시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 10% 수성 K_2CO_3 용액(20 ml)과 DCM(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜, 5-클로로-2-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(0.5g, 조질물)을 남겼다.

[13387] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.12 (m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (d, 1H).

[13388] *단계 4: 2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13389] *트리스*(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(80.39 mg, 87.79 μmol) 및 X-Phos(167.40 mg, 351.15 μmol)를 다이옥산(20 mL) 중 5-클로로-2-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(0.5g, 1.76 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(579.60 mg, 2.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서 아세트산칼륨(172.31 mg, 1.76 mmol, 109.75 μL)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(200mL)에 붓고, DCM(2x30 ml)으로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜 0.6g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 0.6 g을 MeCN 구배(10-100% MeCN)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-플루오로-1-메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(0.16g, 425.20 μmol, 24.22% 수율)을 제공하였다.

[13390] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 376.2; 관측치 377.2; Rt = 1.181분.

[13391] *단계 5: (S)-tert-부틸 6-(2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13392] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.3g의 조질물.

[13393] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 445.2; 관측치 446.2; Rt = 3.023분.

[13394] *단계 6: (S)-2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13395] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.2g의 조질물.

[13396] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 1.379분.

[13397] *단계 7: 2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13398] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.12g의 조질물.

[13399] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 347.2; 관측치 348.2; Rt = 1.802분.

[13400] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1160)의 합성*

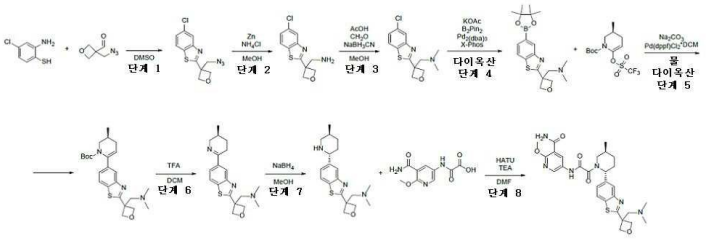
[13401] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 6.4 mg(2.74%).

[13402] **HPLC 조건:** 칼럼:YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 60-60-85% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13403] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.06 (m, 6H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.64 - 1.73 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 2.10 - 2.20 (m, 3H), 2.22 - 2.36 (m, 8H), 2.38 - 2.42 (m, 2H), 2.70 - 2.93 (m, 3H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.26 - 5.74 (m, 3H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 2H), 8.13 - 8.19 (m, 1H), 10.49 - 10.63 (m, 1H).

[13404] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 538.2; 관측치 539.2; Rt = 2.357분.

[13405] **실시예 648. 5-(2-((2R,5S)-2-(2-(3-((다이메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1155)의 합성**

[13406] 

[13407] *단계 1: 2-(3-(아지도메틸)옥세탄-3-일)-5-클로로벤조[d]티아졸의 합성*

[13408] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 11g의 조질물.

[13409] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 280.2; 관측치 281.2; Rt = 3.578분.

[13410] *단계 2: (3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[13411] 2-[3-(아지도메틸)옥세탄-3-일]-5-클로로-1,3-벤조티아졸(11g, 39.18 mmol)(대략 50 ml)의 조질의 MTBE 용액을 MeOH(100 mL)로 희석시키고, 염화암모늄(12.58g, 235.10 mmol, 8.22 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 아연(7.69g, 117.55 mmol) 가루를 25℃에서 교반하면서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과 케이크를 MeOH(2*25 ml)로 세척하고, 폐기하였다. 합한 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE(100ml)로 희석시키고, 5% 수성 황산수소나트륨용액(100 ml)으로 추출하였다. 이어서 얻어진 아민 황산수소아민 수용액을 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 11로 염기성화시키고, DCM(2*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 [3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]메탄아민(1.2g, 4.71 mmol, 12.02% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것

은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13412] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 254.2; 관측치 255.2; Rt = 1.985분.

[13413] *단계 3: 1-(3-(5-클로로벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)-N,N-다이메틸메탄아민의 합성*

[13414] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(946.16 mg, 11.66 mmol, 873.64 μL, 37% 순도) 및 아세트산(518.63 mg, 8.64 mmol, 494.41 μL)을 MeOH(30.49 mL) 중 [3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]메탄아민(1.1g, 4.32 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(542.73 mg, 8.64 mmol)를 25℃에서 한번에 첨가하였다(발포!). 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨 용액(20 mL)으로 희석시키고, DCM(2*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 1-[3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]-*N,N*-다이메틸-메탄아민(1.3g, 조질물)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13415] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 283.2; Rt = 1.530분.

[13416] *단계 4: N,N-다이메틸-1-(3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[13417] 다이옥산(35 mL) 중 1-[3-(5-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)옥세탄-3-일]-*N,N*-다이메틸-메탄아민(1.4g, 4.95 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.38g, 5.45 mmol) 및 아세트산칼륨(971.72 mg, 9.90 mmol, 618.93 μL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 *트리스*(1,5-다이페닐펜타-1,4-다이엔-3-온) 다이팔라듐(226.67 mg, 247.53 μmol) 및 다이사이클로헥실[2',4',6'-*트리스*(프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(472.02 mg, 990.14 μmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*10 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 합한 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(30 ml)으로 희석시키고, 물(20 ml) 중 황산수소나트륨(1.19g, 9.90 mmol)의 용액으로 추출하였다(2회 반복). 합한 수성층을 10% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(3*25 ml)으로 역추출하였다. 두 DCM 추출물의 증발은 목적하는 생성물을 나타내지 않는다. 이것은 수성 매체에서 가수분해된 에스터처럼 보이고 수성상에 보론산으로 잔류하였다. 합한 수층(대략 100 ml)은 *N,N*-다이메틸-1-[3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]옥세탄-3-일]메탄아민(1.85 g, 4.94 mmol, 100.00% 수율)(이론적 양의 생성물, 보론산 형태와 거의 유사)을 함유하였고, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13418] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 2.586분.

[13419] *단계 5: (S)-tert-부틸 6-(2-(3-((다이메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13420] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[13421] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 443.2; 관측치 444.2; Rt = 1.279분.

[13422] *단계 6: (S)-N,N-다이메틸-1-(3-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[13423] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.45g의 조질물.

[13424] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 0.624분.

[13425] *단계 7: N,N-다이메틸-1-(3-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)옥세탄-3-일)메탄아민의 합성*

[13426] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.33 g(72.91%).

[13427] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 0.574분.

[13428] **단계 8:**

5-(2-((*2R,5S*)-2-(2-(3-((다이메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-2-메톡시니코틴아마이드(화합물 1155)의 합성

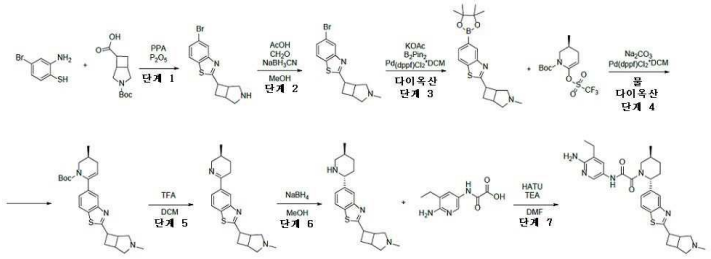
[13429] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 27.3 mg(11.1%).

[13430] **HPLC 조건:** 칼럼:YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 20-60% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13431] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.09 (m, 3H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.11 - 2.36 (m, 2H), 2.83 - 3.37 (m, 3H), 3.50 - 4.09 (m, 4H), 4.70 - 4.78 (m, 2H), 4.91 - 4.97 (m, 2H), 5.28 - 5.75 (m, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 8.04 - 8.12 (m, 1H), 8.41 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 1H), 10.97 - 11.20 (m, 1H).

[13432] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 566.2; 관측치 567.2; Rt = 2.625분.

[13433] **실시예 649. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((5S)-5-메틸-2-(2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1147)의 합성**

[13434] 

[13435] *단계 1: 2-(3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)-5-브로모벤조[d]티아졸의 합성*

[13436] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 2.3 g(89.73%).

[13437] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.815분.

[13438] *단계 2: 5-브로모-2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13439] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(783.90 mg, 26.11 mmol, 723.82 μL) 및 아세트산(893.33 mg, 14.88 mmol, 851.60 μL)을 MeOH(60.07 mL) 중 2-(3-아자바이사이클로[*3.2.0*]헵탄-6-일)-5-브로모-1,3-벤조티아졸(2.3g, 7.44 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이안 보로하이드라이드(934.83 mg, 14.88 mmol)를 25℃에서 한번에 첨가하였다(발포!). 이 반응 혼합물을 25℃에서 17시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사를 10% 수성 수산화나트륨 용액(20 ml)으로 희석시키고, DCM(2*20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 조질의 5-브로모-2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[*3.2.0*]헵탄-6-일)-1,3-벤조티아졸(1.5g, 4.64 mmol, 62.39% 수율)을 제공하였다.

[13440] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 323.2; 관측치 324.2; Rt = 0.840분.

[13441] *단계 3: 2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13442] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1g의 조질물.

[13443] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.2; Rt = 0.886분.

[13444] *단계 4: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13445] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 1.4g의 조질물.

[13446] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 439.2; 관측치 440.2; Rt = 1.366분.

[13447] *단계 5: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13448] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 1g의 조질물.

[13449] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 0.697분.

[13450] *단계 6: 2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13451] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[13452] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 341.2; 관측치 342.2; Rt = 0.658분.

[13453] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((5S)-5-메틸-2-(2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1147)의 합성*

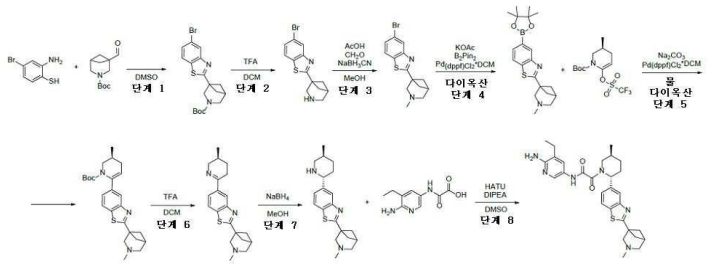
[13454] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 12.7 mg(6.26%).

[13455] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 60-60-85% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13456] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.14 (m, 6H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.67 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 2.15 (m, 5H), 2.17 - 2.32 (m, 4H), 2.39 - 2.43 (m, 2H), 2.67 - 2.98 (m, 4H), 3.06 - 3.21 (m, 2H), 3.46 - 4.11 (m, 2H), 5.25 - 5.73 (m, 3H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 2H), 10.49 - 10.63 (m, 1H).

[13457] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 532.2; 관측치 533.2; Rt = 2.075분.

[13458] **실시예 650. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1212)의 합성**

[13459] 

[13460] *단계 1: tert-부틸 1-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트의 합성*

[13461] 일반적 절차 반응식 H 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 1.3g의 조질물.

[13462] LCMS(ESI): $[M-t\text{-Bu}]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 1.756분.

[13463] *단계 2: 2-(3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)-5-브로모벤조[d]티아졸의 합성*

[13464] *tert*-부틸 1-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-3-아자바이사이클로[*3.1.1*]헵탄-3-카복실레이트(1.3g, 3.18 mmol)를 DCM(10 mL)에 용해시키고, TFA(10 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서 이것을 증발시키고, 물에 용해시키고, Na_2CO_3를 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-(3-아자바이사이클로[*3.1.1*]헵탄-1-일)-5-브로모-1,3-벤조티아졸(930 mg, 조질물)를 얻었다.

[13465] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 1.021분.

[13466] *단계 3 5-브로모-2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13467] 2-(3-아자바이사이클로[*3.1.1*]헵탄-1-일)-5-브로모-1,3-벤조티아졸(930 mg, 3.01 mmol)을 MeOH(30 mL)에 용해시키고, 아세트산(361.22 mg, 6.02 mmol, 344.34 μL), 2-(3-아자바이사이클로[*3.1.1*]헵탄-1-일)-5-브로모-1,3-벤조티아졸(930 mg, 3.01 mmol), 나트륨 사이안 보로하이드라이드(283.50 mg, 4.51 mmol)를 순차 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 12시간 동안 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켰다. 물을 첨가하고, 이것을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 5-브로모-2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[*3.1.1*]헵탄-1-일)-1,3-벤조티아졸(950 mg, 조질물)을 얻었다.

[13468] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 323.2; 관측치 324.2; Rt = 0.835분.

[13469] *단계 4: 2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13470] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.8g의 조질물.

[13471] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 370.2; 관측치 371.2; Rt = 1.041분.

[13472] *단계 5: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13473] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.94g의 조질물.

[13474] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 439.2; 관측치 440.2; Rt = 1.288분.

[13475] *단계 6: (S)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13476] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.8g의 조질물.

[13477] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 339.2; 관측치 340.2; Rt = 0.768분.

[13478] *단계 7: 2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13479] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.65 g(78.34%).

[13480] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1212)의 합성*

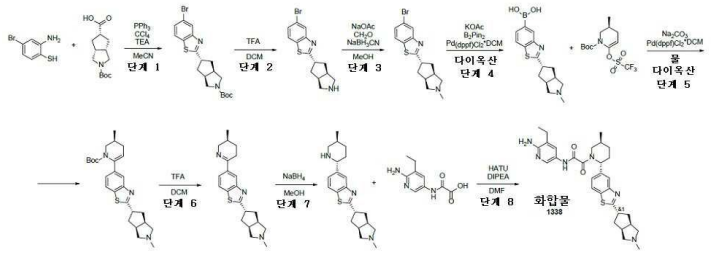
[13481] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 19.7 mg(19.43%).

[13482] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 40-50% MeOH+NH_3, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13483] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.00 (m, 2H), 2.04 - 2.23 (m, 1H), 2.25 - 2.36 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.40 - 2.43 (m, 2H), 2.75 - 2.78 (m, 0.3H), 2.79 (s, 2H), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 3.24 - 3.27 (m, 0.7H), 3.47 - 4.05 (m, 1H), 5.25 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.74 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 2H), 10.56 (br s, 1H).

[13484] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 532.2; 관측치 533.2; Rt = 0.990분.

[13485] **실시예 651. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((3aR,5r,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1338)의 합성**



[13486]

[13487] *단계 1: (3aR,5s,6aS)-tert-부틸 5-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트의 합성*

[13488] *트라이페*닐포스핀(6.17g, 23.52 mmol)을 (*3aR,6aS*)-2-*tert*-부톡시카보닐-*3,3a,4,5,6,6a*-헥사하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피롤-5-카복실산(2.50g, 9.80 mmol), 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(2g, 9.80 mmol), 사염화탄소(8.74g, 56.84 mmol) 및 TEA(4.96g, 49.00 mmol, 6.83 mL)의 용액에 한번에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 발열 반응으로 인해 대략 50 내지 60℃까지 잠시 가온시켰다. 그 후, 이것을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 MTBE(100 ml)와 배산시켰다. 얻어진 가벼운 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/MTBE)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 5-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피롤-2-카복실레이트(1.55g, 3.66 mmol, 37.36% 수율)를 제공하였다.

[13489] LCMS(ESI): $[M-t\text{-}Bu]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 1.737분.

[13490] *단계 2: 5-브로모-2-((3aR,5s,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13491] TFA(4.17g, 36.61 mmol, 2.82 mL)를 DCM(7.18 mL) 중 *tert*-부틸 5-(5-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피롤-2-카복실레이트(1.55g, 3.66 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시켜, 5-브로모-2-[(*3aR,6aS*)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜타[*c*]피롤-5-일]-1,3-벤조티아졸(1.2g, 2.75 mmol, 75.13% 수율, TFA)을 남겼다.

[13492] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 324.2; 관측치 325.2; Rt = 0.999분.

[13493] *단계 3: 5-브로모-2-((3aR,5s,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13494] 7 내지 8% MeOH로 안정화된 37% w/w 폼알데하이드 수성 용액(222.93 mg, 7.42 mmol, 205.85 μL) 및 아세트산 나트륨(609.07 mg, 7.42 mmol, 398.60 μL)을 MeOH(19.40 mL) 중 5-브로모-2-[(*3aR,6aS*)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜타[*c*]피롤-5-일]-1,3-벤조티아졸(1.2g, 3.71 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 여기에 나트륨 사이안 보로하이드라이드(466.58 mg, 7.42 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 16시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 15% 수성 K_2CO_3 용액(30 ml)과 DCM(50 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 고체 K_2CO_3 위에서 건조시키고 감압하에 농축시키고, 5-브로모-2-[(*3aR,6aS*)-2-메틸-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-*1H*-사이클로펜타[*c*]피롤-5-일]-1,3-벤조티아졸(1.2g, 3.56 mmol, 95.84% 수율)을 남겼다.

[13495] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 0.918분.

[13496] *단계 4: (2-((3aR,5s,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸-5-일)보론산의 합성*

[13497] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 0.5g의 조질물.

[13498] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 0.618분.

[13499] *단계 5: (S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-((3aR,5s,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(화합물 1338)의 합성*

[13500] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 0.7g의 조질물.

[13501] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 1.152분.

[13502] *단계 6: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-((3aR,5s,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13503] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.5g의 조질물.

[13504] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 353.2; 관측치 354.2; Rt = 0.603분.

[13505] *단계 7: 2-((3aR,5s,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13506] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.3g의 조질물.

[13507] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 355.2; 관측치 356.2; Rt = 0.710분.

[13508] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((3aR,5r,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1338)의 합성*

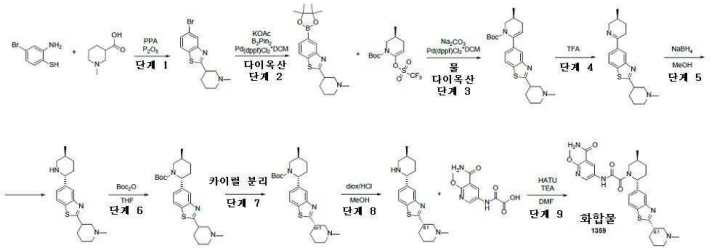
[13509] 일반적 절차 반응식 H 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 7.4 mg(2.61%).

[13510] **HPLC 조건:** 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 50-100% 물-MeCN+FA, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13511] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.58 - 1.76 (m, 3H), 1.79 - 2.05 (m, 3H), 2.07 - 2.13 (m, 2H), 2.19 - 2.23 (m, 3H), 2.25 - 2.36 (m, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 3H), 2.60 - 2.75 (m, 3H), 2.76 - 2.89 (m, 1H), 3.71 - 4.05 (m, 1H), 5.25 - 5.71 (m, 3H), 7.30 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 1H), 7.80 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.08 (m, 2H), 10.49 - 10.59 (m, 1H).

[13512] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 546.2; 관측치 547.2; Rt = 2.250분.

[13513] **실시예 652. 2-메톡시-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((S)-1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1359)의 합성**

[13514] 

[13515] *단계 1: 5-브로모-2-(1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13516] 일반적 절차 반응식 H 단계 1A에 의해 제조됨. 수득량: 4.3 g(93.99%).

[13517] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.2; Rt = 0.990분.

[13518] *단계 2: 2-(1-메틸피페리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13519] 일반적 절차 반응식 H 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 4.9g의 조질물.

[13520] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 0.965분.

[13521] *단계 3: (3S)-tert-부틸 3-메틸-6-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13522] 일반적 절차 반응식 H 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 5.8g의 조질물.

[13523] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 427.2; 관측치 428.2; Rt = 1.150분.

[13524] *단계 4: 5-((S)-5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13525] 일반적 절차 반응식 H 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[13526] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.656분.

[13527] *단계 5: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13528] 일반적 절차 반응식 H 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 1.8 g(59.63%).

[13529] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.491분.

[13530] *단계 6: (2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13531] THF(4 mL) 중 2-(1-메틸-3-피페리딜)-5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(1.5g, 4.55 mmol)의 용액에, 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(993.53 mg, 4.55 mmol, 1.04 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC(디바이스(이동상, 칼럼): 시스템 55-95% 0-5분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분 (로딩 펌프 4ml/분 MeCN) 목표 질량 429 칼럼: XBridge BEH C18 5um 130A)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 (*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.99g, 2.30 mmol, 50.62% 수율)를 얻었다.

[13532] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 3.390분.

[13533] *단계 7: 카이럴 분리*

[13534] 라세미 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-3-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.99g, 2.30 mmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AD-H-III(250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 12 ml/분), *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-[(*3S*)-1-메틸-3-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(384 mg, 893.82 μmol, 77.58% 수율)를 얻었다.

[13535] 분석 조건(칼럼: AD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.8 ml/분)에서 이 이성질체에 대한 Rel 시간 11.83분.

[13536] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 429.2; 관측치 430.2; Rt = 1.099분.

[13537] *단계 8: 5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-2-((S)-1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13538] MeOH(4 mL) 및 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(325.89 mg, 8.94 mmol, 407.37 μL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-[(*3S*)-1-메틸-3-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(384 mg, 893.82 μmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 5-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[(*3S*)-1-메틸-3-피페리딜]-1,3-벤조티아졸(392 mg, 893.17 μmol, 99.93% 수율, 3HCl)을 제공하였다.

[13539] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 0.729분.

[13540] *단계 9: 2-메톡시-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-((S)-1-메틸피페리딘-3-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1359)의 합성*

[13541] 일반적 절차 반응식 H 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 77 mg(62.62%).

[13542] **HPLC 조건:** 칼럼:XBridge C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 40-40-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13543] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 5.49 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.55 (m, 2H), 11.04 (s, 1H)

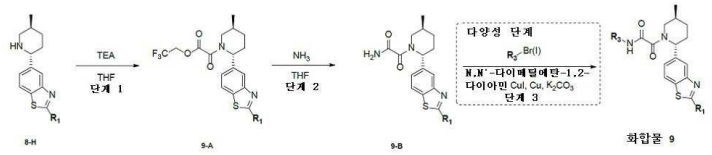
[13544] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 550.2; 관측치 551.2; Rt = 2.550분.

[13545] *반응식 I - 화학식 9의 화합물의 합성*

[13546] 화학식 9의 화합물은, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8 이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[13547] *일반적 절차 9*

[13548] 반응식 I

[13549] 

[13550] *단계 1: 9-A의 합성*

[13551] **8-H**는 반응식 H에 기재되어 있다.

[13552] 8-H(1 eq) 및 TEA(1.1 eq)를 THF에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고 나서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.1 eq)를 Ar하에 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하고, 감압하에 증발시켜 9-A를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

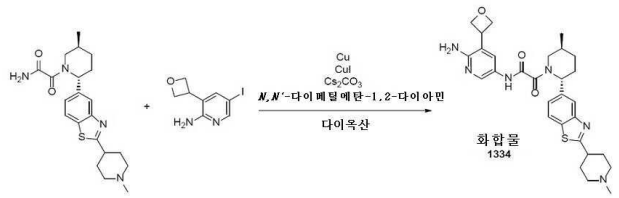
[13553] *단계 2: 9-B의 합성*

[13554] THF(10 mL) 중 9-A(1 eq)의 용액에, 암모니아(1 eq)를 10분 동안 0℃에서 버블링시켰다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과 제거하고, 여과액을 진공중 증발시켜 9-B를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13555] *단계 3A: 화학식 9의 합성*

[13556] 9-B(1 eq), R_3Br(1.1 eq), Cu(1 eq), CuI(1 eq), K_2CO_3(2 eq) 및 *N,N*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(1.5 eq)을 다이옥산에서 아르곤하에 혼합하고, 이어서 하룻밤 95℃에서 24시간 동안 바이알에서 교반하였다. 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 순수한 생성물(화학식 9)을 얻었다.

[13557] **실시예 653. N-(6-아미노-5-(옥세탄-3-일)피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1334)의 합성**

[13558] 

[13559] 일반적 절차 반응식 9 단계 3A에 의해 제조됨. 수득량: 67.6 mg(30.46%).

[13560] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-6분 15-35% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13561] **rac-화합물 1334:**

[13562] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.05 (d, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.70 - 1.90 (m, 4H), 2.01 - 2.07 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.31 (m, 1H), 2.82 - 3.07 (m, 3H), 3.51 - 4.24 (m, 4H), 4.47 - 4.54 (m, 2H), 4.88 - 4.95 (m, 2H), 5.31 - 5.70 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.68 - 7.90 (m, 2H), 8.03 - 8.14 (m, 2H), 10.61 - 10.67 (d, 1H).

[13563] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 1.834분.

[13564] *N*-[6-아미노-5-(옥세탄-3-일)-3-피리딜]-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드를 카이럴 HPLC: (칼럼: Chiralpak AS-H(250 x 20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 13 mL/분)에 의해 정제하여 *N*-[6-아미노-5-(옥세탄-3-일)-3-피리딜]-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(52 mg, 94.77 μmol, 22.33% 수율)(RT=11.43분)를 얻었다.

[13565] 분석 조건(칼럼: AS-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 화합물 1334에 대한 Rel 시간 10.48분.

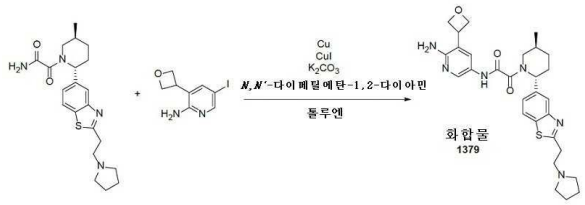
[13566] **화합물 1334:**

[13567] 체류 시간: 10.48분

[13568] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.04 (m, 3H), 1.34 - 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.79 - 1.86 (m, 3H), 2.03 - 2.07 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.37 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.82 - 2.84 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.51 - 3.53 (m, 1H), 4.04 - 4.23 (m, 2H), 4.48 - 4.54 (m, 2H), 4.88 - 4.93 (m, 2H), 5.31 - 5.70 (m, 3H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.68 - 7.76 (d, 1H), 7.87 - 7.90 (d, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.60 - 10.67 (m, 1H).

[13569] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 1.806분.

[13570] **실시예 654. *N*-(6-아미노-5-(옥세탄-3-일)피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1379)의 합성**

[13571] 

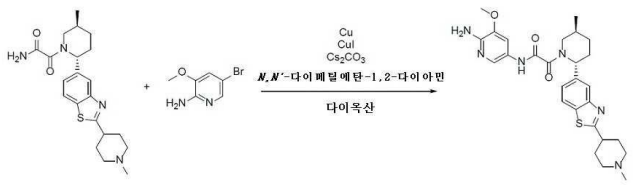
[13572] 일반적 절차 반응식 9 단계 3A에 의해 제조됨. 수득량: 15.9 mg(7.25%).

[13573] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 10-10-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13574] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.14 (m, 3H), 1.30 - 1.48 (m, 1H), 1.66 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.76 (m, 2H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.02 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.37 (m, 1H), 2.44 - 2.47 (m, 2H), 2.53 - 2.58 (m, 2H), 2.77 - 2.82 (m, 0.3H), 2.83 - 2.88 (m, 2H), 3.21 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.28 (m, 0.7H), 3.41 - 4.07 (m, 1H), 4.13 - 4.29 (m, 1H), 4.43 - 4.59 (m, 2H), 4.87 - 4.99 (m, 2H), 5.25 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.75 (m, 2H), 7.30 - 7.45 (m, 1H), 7.65 - 7.80 (m, 1H), 7.82 - 7.93 (m, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 1H), 8.06 - 8.19 (m, 1H), 10.54 - 10.77 (m, 1H).

[13575] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 548.2; 관측치 549.2; Rt = 2.110분.

[13576] **실시예 655. *N*-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1203)의 합성**

[13577] 

[13578] 일반적 절차 반응식 9 단계 3A에 의해 제조됨. 수득량: 55 mg(42.15%).

[13579] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.31 - 1.42 (m, 1H), 1.65 - 1.74 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 3.00 - 3.28 (m, 2H), 3.49 - 4.06 (m, 4H), 5.27 - 5.72 (m, 3H), 7.28 - 7.44 (m, 2H), 7.72 - 7.83 (m, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 8.02 - 8.08 (m, 1H), 10.48 - 10.70 (m, 1H).

[13580] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 2.451분.

[13581] 초기 로트를 다음 조건을 사용하여 카이럴 HPLC 상에서 정제하였다:

[13582] 칼럼: Chiralpak IC-III (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상 : MeOH-IPA 50-50 유량: 11mL/분, RT = 45.776분.

[13583] **화합물 1203:**

[13584] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.05 (m, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.69 - 1.88 (m, 4H), 2.01 - 2.07 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.37 (m, 1H), 2.82 - 2.84 (m, 2H), 3.03 - 3.07 (m, 1H), 3.49 - 4.05 (m, 5H), 5.30 - 5.70 (m, 3H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.74 - 7.91 (m, 2H), 8.04 - 8.07 (m, 1H), 10.59 - 10.56 (d, 1H).

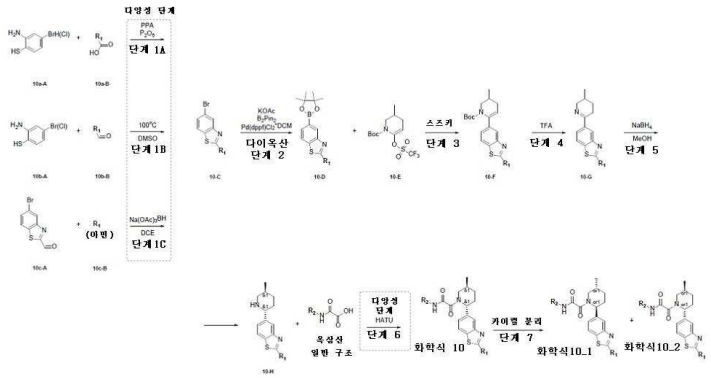
[13585] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 522.2; 관측치 523.2; Rt = 1.852분.

[13586] *반응식 J - 화학식 10의 화합물의 합성*

[13587] 화학식 10의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[13588] **일반적 절차 10**

[13589] 반응식 J

[13590] 

[13591] *단계 1A: 10-C의 합성*

[13592] 인산(4 eq)과 오산화인(4 eq)을 함께 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 10a-A(1 eq)에 이어서 10a-B(1.2 eq)를 Ar하에 첨가하였다. 이 용액을 110℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 물과 배산시키고, pH=10으로 염기성화시키고(NaOH, 10% 수성), DCM으로 2회 추출하고, 건조시키고, 진공중 증발시켜 10-C를 제공하였다.

[13593] *단계 1B: 10-C의 합성*

[13594] DMSO 중 10b-A(1 eq)의 교반된 용액에 4.1b-B(1 eq)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉수에 붓고, MTBE로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. MTBE를 진공중 증발시켜 10-C를 제공하였다.

[13595] *단계 1C: 10-C의 합성*

[13596] 1,2-다이클로로에탄 10c-B(2 eq) 중 10c-A(1eq)의 교반된 용액에 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반되게 하고, 나트륨(트라이아세톡시) 보로하이드라이드(2 eq)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 물로 반응중지시키고 K_2CO_3로 pH=10으로 중화시켰다. 수성

상을 $CHCl_3$로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 증발시켜 10-C를 제공하였다. (아민염이 사용된다면, 각 산 당량당 TEA 1.5당량을 각각의 아민 용액에 첨가하였다)

[13597] *단계 2: 10-D의 합성*

[13598] 10-C(1 eq), B_2Pin_2(1.1 eq) 및KOAc(2 eq)를 다이옥산에 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(0.05 eq)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산으로 2회 세척하였다. 용매를 증발시켜 10-D를 제공하였다.

[13599] *단계 3: 10-F의 합성*

[13600] 10-D (1 eq), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.2 eq), 탄산나트륨(3 eq)을 다이옥산-물 혼합물(3:1)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이 작업을 2회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(819.86 mg, 1.00 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 하룻밤 교반시키고, 이어서 냉각시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 희석시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 대부분의 잔사가 용해된 후, 무수 황산나트륨을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 여과시켰다. 여과 케이크를 MTBE(5*50 ml)로 추가로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 농축시켜 10-F를 제공하였다.

[13601] *단계 4: 10-G의 합성*

[13602] TFA(15 eq) 중 10-F(1 eq)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사에 냉수를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. DCM층을 따라내고, 수성층을 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 10-G를 제공하였다.

[13603] *단계 5: 10-H의 합성*

[13604] 10-G(1 eq)을 MeOH에 용해시키고, 얻어진 용액을 빙욕에서 0℃까지 냉각시켰다. 앞서의 용액에 수소화붕소나트륨(2 eq)을 나누어서 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 물로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 10-H를 얻었다.

[13605] *단계 6A: 화학식 10의 합성*

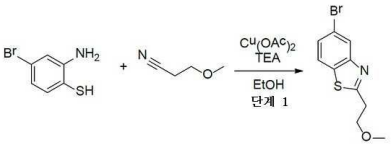
[13606] 10-H (1 eq), 옥삼산(1 eq) 및 TEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq)를 DMF에서 함께 혼합하였다. 여기에 HATU(1.5 eq)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 화학식 10을 얻었다.

[13607] *단계 6B: 화학식 10의 합성*

[13608] DIPEA(아민염이 사용된 경우, 각 산 당량당 2.5 eq+1.0 eq)를 DMF 중 각각의 아민 또는 이의 염(10-H)(1 eq) 및 옥삼산(1 eq)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF 중 HATU(1.1 eq)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 여과액을 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 이동상으로서 H_2O-MeOH)에 적용하여, 순수한 생성물(화학식 10)을 제공하였다.

[13609] **실시예 656. rac-2-(2-메톡시에틸)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성**

[13610] *단계 1: 5-브로모-2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸의 합성*



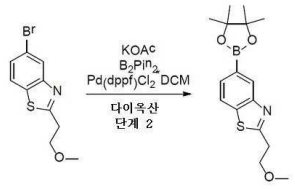
[13611]

[13612] 2-아미노-4-브로모-벤젠티올(5.5g, 26.95 mmol, 170.94 uL), 3-메톡시프로판나이트릴(3.44g, 40.42 mmol, 3.67

mL), 아세트산구리(II)(489.49 mg, 2.69 mmol), TEA(2.73g, 26.95 mmol, 3.76 mL)를 EtOH(100 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 70℃(오일 욕 온도)에서 13시간 동안 교반하였다. 반응이 (LCMS에 의한 모니터링에 의해) 끝난 후, 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수성 Na_2CO_3로 반응중지시키고, 조질의 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 진공중 농축시키고, 얻어진 잔사를 헥산/EtOAc를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-브로모-2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸(2.75g, 10.10 mmol, 37.49% 수율)을 제공하였다.

[13613] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 272.2; 관측치 273.2; Rt = 1.369분.

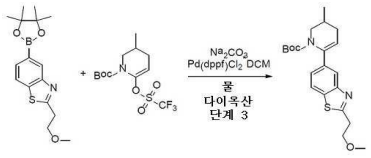
[13614] *단계 2: 2-(2-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13615] 

[13616] 일반적 절차 반응식 J 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13617] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 319.2; 관측치 320.2; Rt = 1.562분.

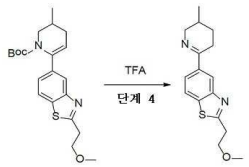
[13618] *단계 3: tert-부틸 6-(2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13619] 

[13620] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13621] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 1.577분.

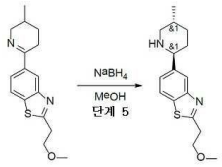
[13622] *단계 4: 2-(2-메톡시에틸)-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

[13623] 

[13624] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 3.2g의 조질물.

[13625] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 288.2; 관측치 289.2; Rt = 0.764분.

[13626] *단계 5: rac-2-(2-메톡시에틸)-5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸의 합성*

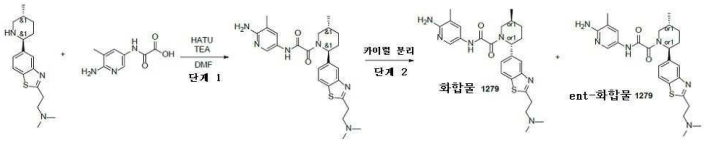
[13627] 

[13628] 일반적 절차 반응식 J 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[13629] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 290.2; 관측치 291.2; Rt = 0.877분.

[13630] **실시예 657. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피**

페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1279 및 ent-화합물 1279)의 합성

[13631] 

[13632] *단계 1: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[13633] 일반적 절차 반응식 J 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 57 mg(9.67%).

[13634] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 30-55% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13635] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 481.2; Rt = 1.828분.

[13636] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1279 및 ent-화합물 1279)*

[13637] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(57 mg, 118.60 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IA-II (250*20, 5 mkm), MeOH-IPA, 50-50, 10 ml/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.7 mg, 38.91 umol, 65.61% 수율)(RT=33.47분) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 41.61 umol, 70.18% 수율)(RT=57.96분)를 얻었다.

[13638] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: ent-화합물 1279의 경우 15.71분 및 화합물 1279의 경우 37.52분.

[13639] ent-화합물 1279:

[13640] 체류 시간: 15.71분

[13641] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.04 (m, 3H), 1.22 - 1.40 (m, 2H), 1.66 - 1.90 (m, 3H), 2.04 - 2.37 (m, 9H), 2.68 - 2.78 (m, 2H), 3.20 - 3.23 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.32 - 7.50 (m, 2H), 7.84 - 8.04 (m, 3H), 10.56 (m, 1H).

[13642] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 481.2; Rt = 1.818분.

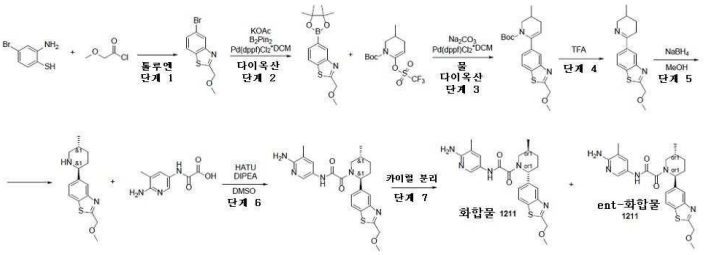
[13643] 화합물 1279:

[13644] 체류 시간: 37.52분

[13645] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 - 1.04 (m, 3H), 1.22 - 1.39 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.84 - 2.32 (m, 10H), 2.69 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.47 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 5.27 - 5.69 (m, 3H), 7.32 - 7.50 (m, 2H), 7.84 - 8.04 (m, 3H), 10.56 (m, 1H).

[13646] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 481.2; Rt = 1.818분.

[13647] **실시예 658. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1211 및 ent-화합물 1211)의 합성**



[13648]

[13649] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(메톡시메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[13650] 일반적 절차 반응식 J 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 26.5 mg(12.82%).

[13651] HPLC 조건: 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-10분 0-100% MeCN+FA, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13652] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.04 (m, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 2H), 1.68 - 1.73 (m, 1H), 1.86 - 1.92 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.01 (m, 1H).

[13653] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 2.765분.

[13654] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1211 및 ent-화합물 1211)*

[13655] 라세미
N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(메톡시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(53 mg, 116.85 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: ChiraI ART (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: IPA-MeOH, 50-50; 유량: 12 ml/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(메톡시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(17.8 mg, 39.25 umol, 33.58% 수율)(RT=13.11분) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(메톡시메틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18 mg, 39.69 umol, 33.96% 수율)(RT=17.54분)를 얻었다.

[13656] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분) 에서 Rel 시간: ent-화합물 1211의 경우 17.95분 및 화합물 1211의 경우 24.51분.

[13657] **ent-화합물 1211:**

[13658] **체류 시간: 17.95분**

[13659] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.58 - 10.49 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 5.74 - 5.25 (m, 3H), 4.85 - 4.81 (m, 2H), 4.06 - 3.45 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.19 - 2.76 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.04 - 1.01 (m, 3H).

[13660] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 2.540분.

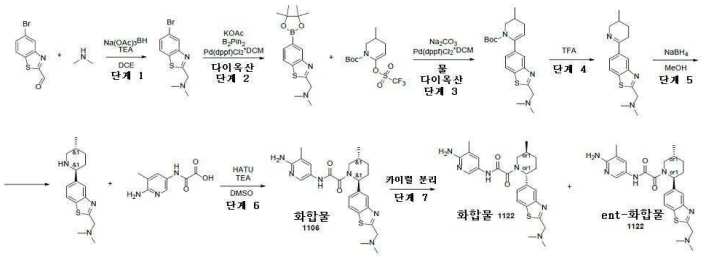
[13661] **화합물 1211:**

[13662] **체류 시간: 24.51분**

[13663] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.59 - 10.49 (m, 1H), 8.13 - 7.88 (m, 3H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 5.73 - 5.26 (m, 3H), 4.86 - 4.80 (m, 2H), 4.06 - 3.46 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.25 - 2.75 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 1.00 (m, 3H).

[13664] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 453.2; 관측치 454.2; Rt = 2.549분.

[13665] **실시예 65. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1106, 화합물 1122 및 ent-화합물 1122)의 합성**



[13666]

[13667] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-((다이메틸아미노)메틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1106)의 합성*

[13668] 일반적 절차 10 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 27 mg(9.97%).

[13669] HPLC 조건: 칼럼: SunFire C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 2-8분 50-75% 물-MeCN+NH_3, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13670] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 0.78 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 1.32 - 1.39 (m, 1H), 1.67 - 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.30 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 5.62 (m, 2H), 7.34 - 7.54 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.88 - 8.06 (m, 2H), 10.51 (m, 1H).

[13671] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 2.007분.

[13672] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1122 및 ent-화합물 1122)*

[13673] 라세미 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[(다이메틸아미노)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 128.59 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak AS-H(250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20; 유량: 12 ml/분), *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[(다이메틸아미노)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.9 mg, 40.51 umol, 31.50% 수율)(RT=11.78분) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[(다이메틸아미노)메틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.6 mg, 39.86 umol, 31.00% 수율)(RT=18.73분)를 얻었다.

[13674] 분석 조건(칼럼: AS-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: ent-화합물 1122의 경우 11.73분 및 화합물의 경우 1122 8.74분.

[13675] **ent-화합물 1122:**

[13676] 체류 시간: 11.73분

[13677] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.57 - 10.49 (m, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 2H), 5.74 - 5.25 (m, 3H), 4.05 - 3.45 (m, 3H), 3.25 - 2.75 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.29 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.05 - 1.00 (m, 3H).

[13678] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 1.458분.

[13679] **화합물 1122:**

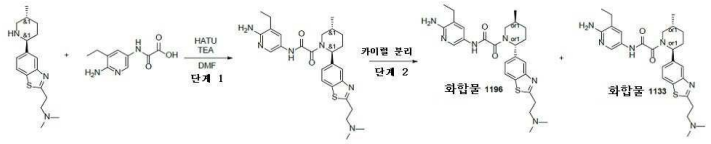
[13680] 체류 시간: 8.74분

[13681] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.57 - 10.47 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 2H), 5.71 - 5.24 (m, 3H), 4.05 - 3.44 (m, 3H), 3.28 - 2.76 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H),

1.04 - 1.01 (m, 3H).

[13682] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 466.2; 관측치 467.2; Rt = 1.460분.

[13683] **실시예 660. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1196 및 화합물 1133)의 합성**

[13684] 

[13685] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[13686] 일반적 절차 반응식 J 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 264 mg(48.35%).

[13687] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-1-5분 35-35-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13688] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 1.955분.

[13689] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1196 및 화합물 1133)*

[13690] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(264 mg, 533.71 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chirapak IC-III (250*20 mm, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 121.30 umol, 45.45% 수율)(RT=34.84분) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(53 mg, 107.15 umol, 40.15% 수율)(RT=24.54분)를 얻었다.

[13691] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1196의 경우 34.84분 및 화합물 1133의 경우 12.90분.

[13692] **화합물 1196:**

[13693] 체류 시간: 34.84분

[13694] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 2.40 - 2.43 (m, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 3.27 (m, 3H), 3.35 - 4.08 (m, 1H), 5.26 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.73 (m, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 1H), 7.81 - 7.91 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 1H), 10.49 - 10.60 (m, 1H).

[13695] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 1.745분.

[13696] **화합물 1133:**

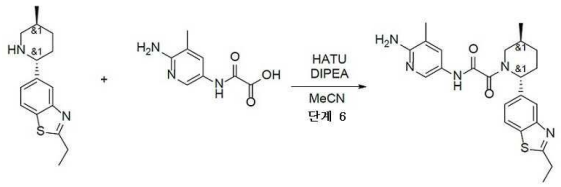
[13697] 체류 시간: 12.90분

[13698] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.18 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 2.36 - 2.44 (m, 2H), 2.65 - 2.72 (m, 2H), 2.74 - 3.27 (m, 3H), 3.36 - 4.11 (m, 1H), 5.26 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.75 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 1H), 10.51 - 10.66 (m, 1H).

[13699] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 1.730분.

[13700] **실시예 661. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-에틸벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아**

세트아마이드(화합물 1184)의 합성



[13701]

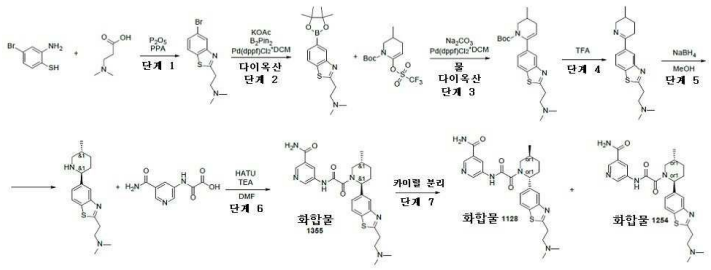
[13702] 일반적 절차 반응식 J 단계 6B에 의해 제조됨. 수득량: 49 mg(14.58%).

[13703] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-6분 40-65% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeOH).

[13704] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.36 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 5.63 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.96 (m, 3H), 10.54 (m, 1H).

[13705] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 437.2; 관측치 438.2; Rt = 2.168분.

[13706] **실시예 662. 5-(2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1355, 화합물 1128 및 화합물 1254)의 합성**



[13707]

[13708] *단계 6: 5-(2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 1355)의 합성*

[13709] 일반적 절차 반응식 J 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 20 mg(6.14%).

[13710] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-5분 15-40% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13711] **화합물 1355:**

[13712] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 - 1.04 (m, 3H), 1.33 - 1.40 (m, 2H), 1.68 - 1.99 (m, 3H), 2.08 - 2.30 (m, 6H), 2.67 - 2.85 (m, 2H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 3.50 - 4.05 (m, 2H), 5.30 - 5.70 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.00 - 8.16 (m, 2H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.69 - 8.90 (m, 2H).

[13713] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 1.914분.

[13714] *단계 7: 카이럴 분리(화합물 1128 및 화합물 1254)*

[13715] 라세미 5-(2-(2-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(235 mg, 475.12 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralcel OJ-H-II (250*20 mm, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분), 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(90 mg, 181.96 umol, 76.60% 수율)(RT=29.78분) 및 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-[2-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(86 mg, 173.88 umol, 73.19% 수율)(RT=14.44분)를 얻었다.

[13716] 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1128의 경우

22.93분 및 화합물 1254의 경우 11.34분.

[13717] **화합물 1128:**

[13718] 체류 시간: 22.93분

[13719] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.20 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.68 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.81 (m, 2H), 11.08 (s, 1H).

[13720] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 2.340분.

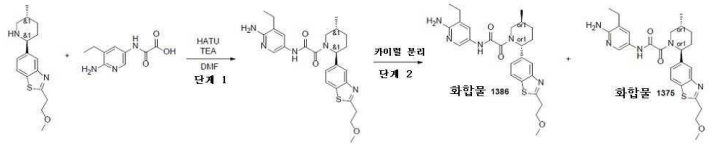
[13721] **화합물 1254**

[13722] 체류 시간: 11.34분

[13723] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.20 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.28 (m, 1H).

[13724] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 494.2; 관측치 495.2; Rt = 2.370분.

[13725] **실시예 663. N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1375 및 화합물 1386)의 합성**

[13726] 

[13727] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[13728] 일반적 절차 반응식 J 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 207 mg(62.41%).

[13729] **HPLC 조건:** 칼럼: XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 5-55% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13730] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 2.923분.

[13731] *단계 2: 카이럴 분리(화합물 1375 및 화합물 1386)*

[13732] 라세미 *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-(2-(2-(2-메톡시에틸)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(170 mg, 352.98 umol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: ChiralART YMC (250*20 mm, 5 mkm), IPA-MeOH, 50-50, 10 ml/분), *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-[2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(53 mg, 110.05 μmol, 62.35% 수율)(RT=14.57분) 및 *N*-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-[2-(2-메톡시에틸)-1,3-벤조티아졸-5-일]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55 mg, 114.20 μmol, 64.71% 수율)(RT=18.81분)를 얻었다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 IPA-MeOH, 50-50, 0.6 ml/분)에서 Rel 시간: 화합물 1375의 경우 16.50분 및 화합물 1386의 경우 22.49분.

[13733] **화합물 1375:**

[13734] 체류 시간: 16.50분

[13735] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.64

- 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 2.03 - 2.37 (m, 3H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 2.75 - 3.28 (m, 4H), 3.31 - 3.35 (m, 2H), 3.43 - 4.09 (m, 3H), 5.25 - 5.75 (m, 3H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 10.51 - 10.62 (m, 1H).

[13736] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 2.642분.

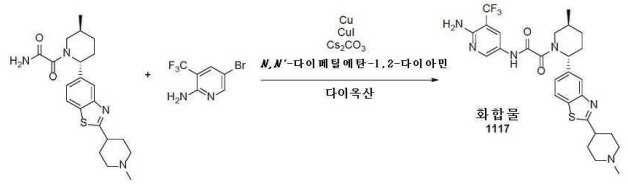
[13737] **화합물 1386:**

[13738] 체류 시간: 22.49분

[13739] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 3H), 1.30 - 1.39 (m, 1H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 2.03 - 2.36 (m, 3H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.75 - 3.28 (m, 4H), 3.31 - 3.34 (m, 2H), 3.45 - 4.06 (m, 3H), 5.24 - 5.72 (m, 3H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.98 - 8.08 (m, 2H), 10.50 - 10.62 (m, 1H).

[13740] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.2; Rt = 2.658분.

[13741] **실시예 664. N-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)벤조[d]티아졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1117)의 합성**



[13742]

[13743] 일반적 절차 반응식 J 단계 3A에 의해 제조됨. 수득량: 31 mg(13.18%).

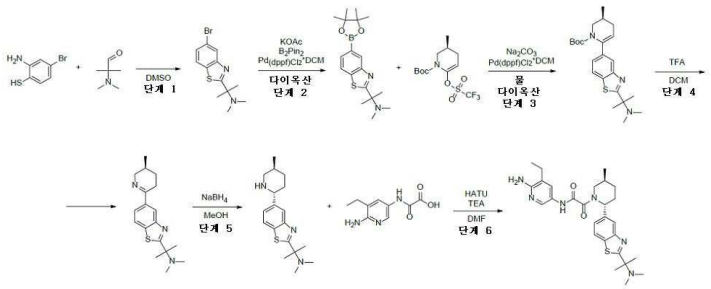
[13744] HPLC 조건: 칼럼:XBridge C18 100*19 mm, 5 마이크로M; 0-5분 25-45% 물-MeCN+0.1% NH_4OH, 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN).

[13745] **화합물 1117:**

[13746] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.07 (m, 3H), 1.28 - 1.41 (m, 1H), 1.66 - 1.74 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 3H), 2.04 - 2.09 (m, 4H), 2.10 - 2.24 (m, 4H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 2.83 - 2.87 (m, 2H), 3.04 - 3.09 (m, 1H), 3.26 - 3.31 (m, 1H), 3.52 - 4.06 (m, 1H), 5.29 - 5.75 (m, 1H), 6.32 - 6.42 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 1H), 7.98 - 8.12 (m, 2H), 8.34 - 8.47 (m, 1H), 10.81 - 10.96 (m, 1H).

[13747] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 560.2; 관측치 561.2; Rt = 2.547분.

[13748] **실시예 665. *N*-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[*d*]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1237)의 합성**



[13749]

[13750] *단계 1: 2-(5-브로모벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-다이메틸프로판-2-아민의 합성*

[13751] 일반적 절차 반응식 J 단계 1B에 의해 제조됨. 수득량: 1.5 g(20.46%).

[13752] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 300.2; Rt = 0.956분.

[13753] *단계 2: N,N-다이메틸-2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[13754] 일반적 절차 반응식 J 단계 2에 의해 제조됨. 수득량: 1.74g의 조질물.

[13755] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 346.2; 관측치 347.2; Rt = 0.945분.

[13756] *단계 3: (S)-tert-부틸 6-(2-(2-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[13757] 일반적 절차 반응식 J 단계 3에 의해 제조됨. 수득량: 3g의 조질물.

[13758] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 415.2; 관측치 416.2; Rt = 1.041분.

[13759] *단계 4: (S)-N,N-다이메틸-2-(5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[13760] 일반적 절차 반응식 J 단계 4에 의해 제조됨. 수득량: 0.44g의 조질물.

[13761] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 315.2; 관측치 316.2; Rt = 0.524분.

[13762] *단계 5: N,N-다이메틸-2-(5-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)벤조[d]티아졸-2-일)프로판-2-아민의 합성*

[13763] 일반적 절차 반응식 J 단계 5에 의해 제조됨. 수득량: 0.36 g(81.30%).

[13764] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 0.535분.

[13765] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-2-(2-(2-(다이메틸아미노)프로판-2-일)벤조[d]티아졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1237)의 합성*

[13766] 일반적 절차 반응식 J 단계 6A에 의해 제조됨. 수득량: 54.7 mg(34.14%).

[13767] **HPLC 조건:** 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 마이크로M; 0-1-6분 50-50-90% 물-MeOH+0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4mL/분 MeOH).

[13768] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 1.19 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.03 - 2.18 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.36 - 2.44 (m, 2H), 2.76 - 3.29 (m, 1H), 3.43 - 4.10 (m, 1H), 5.18 - 5.61 (m, 1H), 5.61 - 5.73 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 1H), 7.98 - 8.14 (m, 2H), 10.43 - 10.65 (m, 1H).

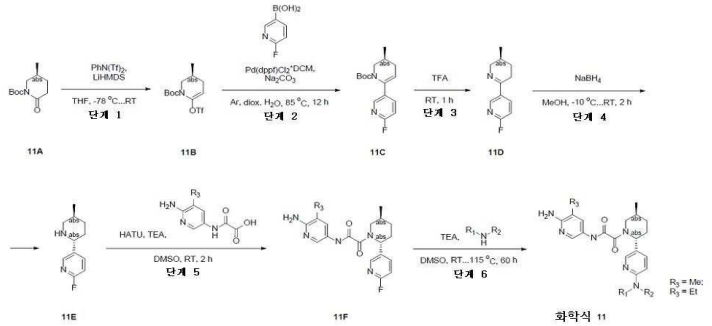
[13769] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 1.645분.

[13770] *반응식 K - 화학식 11의 화합물의 합성*

[13771] 화학식 11의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8 이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다

[13772] **일반적 절차 11**

[13773] *반응식 K*



[13774]

[13775] *단계 1: 11B의 합성*

[13776] LiHMDS(1.3 당량; THF/에틸벤젠 중 1.08M)를 아르곤하에 THF(400 mL) 중 **11A**(1.0 당량)의 -78℃ 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하고 나서 1,1,1-트라이플루오로-N-페닐-N-(트라이플루오로메틸설포닐)메탄설폰아마이드(1.05 당량)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 서서히 가온되게 하고(냉각욕을 제거하지 않고!), 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물(100 mL) 및 MTBE(700 mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가로 MTBE(200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 수성 수산화나트륨 용액(2*100 mL)으로 세척하고, 탄산칼륨(250g) 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산/MTBE 혼합물(4/1,500 ml, 8회 반복)로 희석시키고, 30분 동안 교반하였다. 얻어진 탁한 용액을 유성 잔사로부터 따라내고, 짧은 실리카겔 패드(150 mL의 건조 실리카겔)를 통해 여과시키고, 진공중 증발시켜 **11B**를 제공하였다.

[13777] *단계 2: 11C의 합성*

[13778] **11B**(1.0 당량), (6-플루오로-3-피리딜)보론산(1.38 당량) 및 탄산나트륨(3.05 당량)을 1,4-다이옥산(100 mL)과 물(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(0.05 당량)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 다이옥산(2*50 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 농축시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 2회 정제하여 **11C**를 제공하였다.

[13779] *단계 3: 11D의 합성*

[13780] 트라이플루오로아세트산(50.0 mL) 중 **11C**(1.0 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 농축시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(10g)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 10% 수성 탄산칼륨 용액으로 pH 10으로 염기성화시키고, 다이클로로메탄(2*100.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 **11D**를 제공하였다.

[13781] *단계 4: 11E의 합성*

[13782] 수소화붕소나트륨(2.14 당량)을 메탄올(50 mL) 중 **11D**(1.0 당량)의 교반된 용액에 -10℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하고, 25℃까지 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 물(30.0 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*100.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 **11E**를 제공하였다.

[13783] *단계 5: 11F의 합성*

[13784] HATU(1.15 당량)를 DMSO(22.0 mL) 중 **11E**(1.0 당량), 2-[(6-아미노-5-메틸/에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(1.25 당량) 및 트라이에틸 아민(6.0 당량)의 교반된 혼합물에 25℃에서 30분에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물은 LCMS로 분석하였고, 이 반응 혼합물은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[13785] *단계 6: 화학식 9의 합성*

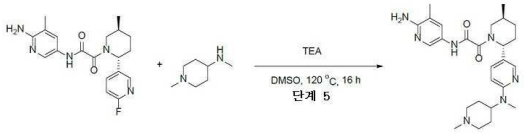
[13786] **방법 A:**

[13787] **각각의 아민**(2.5 당량)을 **11F**(1.0 당량)를 함유하는 이전 단계로부터의 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉된 바이알에서 115℃에서 40 내지 61시간 동안 교반하였다(LCMS 대조군). 이어서, 이 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 역상 HPLC에 적용하여 화학식 9를 제공하였다.

[13788] **방법 B:**

[13789] **각각의 아민**(2.5 당량) 및 트라이에틸아민(2.0 당량)을 **11E**(1.0 당량)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉된 바이알에서 115℃에서 60시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 냉수(40 mL)에 부었다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안 정치시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 물(3*5 mL)로 세척하고, 이어서 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 잔사를 건조 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(60.0 당량)을 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC에 적용하여 화학식 9를 제공하였다.

[13790] **실시예 666. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-[메틸-(1-메틸-4-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1225)의 합성**

[13791] 

[13792] 일반적 절차 반응식 K 단계 6 (방법 A)에 의해 제조됨

[13793] HPLC 조건: 칼럼: XBridge BEH C18 5 um 130 A; 이동상: 30 - 30 - 75% 0 - 1 - 6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH; 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올)

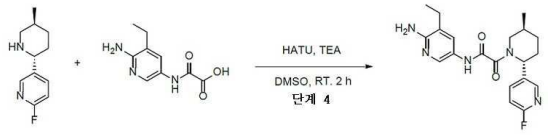
[13794] 수득량: 106.0 mg(28.70%)

[13795] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 (m, 3H), 1.29 - 1.36 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.70 - 1.74 (m, 3H), 1.94 - 1.99 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 2.80 (m, 5H), 3.92 - 3.94 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 6.58 - 6.62 (m, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.97 - 8.02 (m, 2H), 10.46 (m, 1H).

[13796] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 481.2; Rt = 1.552분.

[13797] **실시예 667. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1289) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1263)의 합성**

[13798] *단계 1: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-플루오로-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

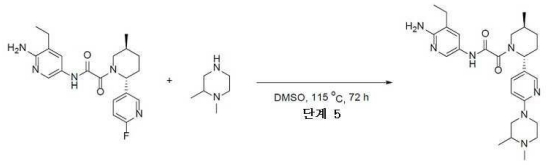
[13799] 

[13800] 일반적 절차 반응식 K 단계 5에 의해 제조됨

[13801] 수득량: 1.79 g(조질물)

[13802] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 386.2; Rt = 2.227분.

[13803] *단계 2: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드*



[13804]

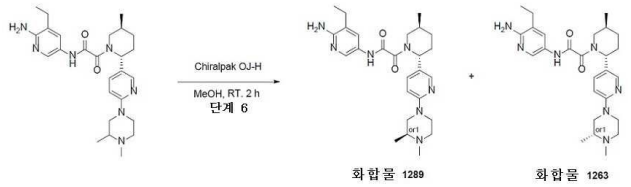
[13805] 일반적 절차 반응식 K 단계 6(방법 A)에 의해 제조됨

[13806] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um; 이동상: 30 - 30 - 45% 0 - 2 - 5분 H_2O/아세토나이트릴/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 메탄올)

[13807] 수득량: 285 mg(60.27%)

[13808] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.4; 관측치 480.4; Rt = 1.782분.

[13809] *단계 3: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1289) 및 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-[(3R)-3,4-다이메틸피페라진-1-일]-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1263)*



[13810]

[13811] 일반적 절차 반응식 K 단계 7에 의해 제조됨

[13812] 카이럴 분리 조건: Chiralcel OJ-H, 250*20 mm, 5 mkm, MeOH, 100%, 18 mL/분, 주입 부피: 200.000 µl; 칼럼 온도: 25℃; 파장: 205 nm, 264 nm), 체류시간(이성질체 A) = 21.799분; 체류시간(이성질체 B) = 57.625분

[13813] **화합물 1289:**

[13814] 수득량: 46.0 mg(36.80%)

[13815] RT (Chiralcel OJ-H, 250*20 mm, 5 mkm, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 48.548분.

[13816] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 6H), 1.09 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 5.58 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 10.47 (s, 1H)

[13817] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 481.2; Rt = 1.804분.

[13818] **화합물 1263:**

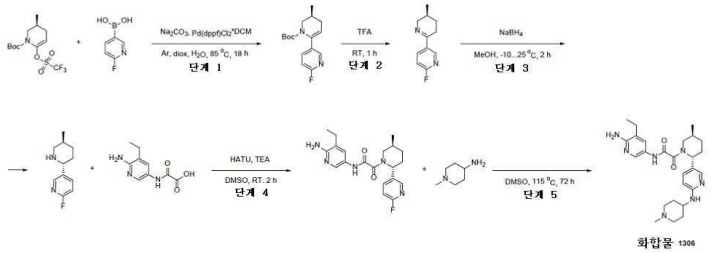
[13819] 수득량: 52.0 mg(41.60%)

[13820] RT (Chiralcel OJ-H, 250*20 mm, 5 mkm, Hex-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 81.723분.

[13821] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 6H), 1.10 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.88 (m, 4H), 3.67 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 5.58 (m, 3H), 6.83 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 10.48 (s, 1H).

[13822] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 480.4; Rt = 1.810분.

[13823] **실시예 668. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1306)의 합성**



[13824]

[13825] *단계 1: tert-부틸(3S)-6-(6-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13826] 일반적 절차 반응식 K 단계 2에 의해 제조됨

[13827] 수득량: 3.0 g(44.30%)

[13828] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 293.2; 관측치 293.2; Rt = 1.500분.

[13829] *단계 2: 2-플루오로-5-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]피리딘의 합성*

[13830] 일반적 절차 반응식 K 단계 3에 의해 제조됨

[13831] 수득량: 1.9 g(96.32%)

[13832] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 193.2; 관측치 193.2; Rt = 0.634분.

[13833] *단계 3: 2-플루오로-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]피리딘의 합성*

[13834] 일반적 절차 반응식 K 단계 4에 의해 제조됨

[13835] 수득량: 1.8 g(93.75%)

[13836] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 195.2; 관측치 195.2; Rt = 0.544분.*단계 4: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-플루오로-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[13837] 일반적 절차 반응식 K 단계 5에 의해 제조됨

[13838] 수득량: 1.79 g(조질물)

[13839] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 386.2; Rt = 2.227분.

[13840] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-[(1-메틸-4-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1306)의 합성*

[13841] 일반적 절차 반응식 K 단계 6(방법 A)에 의해 제조됨

[13842] HPLC 조건: 칼럼: YMC Triart C18 100x20 mm, 5 um; 이동상: 5 - 95% 0 - 5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 메탄올)

[13843] 수득량: 83.0 mg(26.68%)

[13844] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

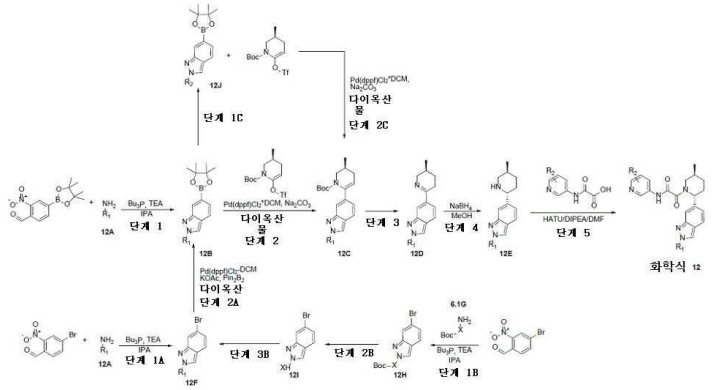
[13845] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 480.2; 관측치 480.2; Rt = 1.488분.

[13846] *반응식 L - 화학식 12의 화합물의 합성*

[13847] 화학식 11의 화합물은, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다.

[13848] **일반적 절차 12**

[13849] *반응식 L*



[13850]

[13851] *단계 1: 12B에 대한 일반적 절차*

[13852] 2-나이트로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(1.0 당량) 및 **12A**(1.0 당량 또는 이의 염)를 i-PrOH(140 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고 나서, 트라이-n-부틸 포스핀(Bu_3P, 3.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공중 제거하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 **12B**를 제공하였다.

[13853] *단계 1A: 12F에 대한 일반적 절차*

[13854] 5-브로모-2-나이트로-벤즈알데하이드(1.0 당량) 및 **12A**(1.0 당량)를 i-PrOH(400.0 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안교반하고 나서, 트라이-n-부틸 포스핀(3.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 추가로 환류시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 플래시 크로마토그래에 의해 정제하여 **12F**를 제공하였다.

[13855] *단계 1B: 12H에 대한 일반적 절차*

[13856] 5-브로모-2-나이트로-벤즈알데하이드(1.0 당량) 및 **12G**(1.0 당량)를 i-PrOH(80.0 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 트라이-n-부틸 포스핀(3.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 환류시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 **12H**를 제공하였다.

[13857] *단계 1C: 12J에 대한 일반적 절차*

[13858] 99% 무수 탄산칼륨(3.0 당량) 및 아이오도메탄(1.7 당량)을 MeCN(대략 45.0 mL) 중 12B(1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(40.0 mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하여 **12J**를 얻었다.

[13859] *단계 2: 12C에 대한 일반적 절차*

[13860] **12B** (1.0 당량), tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.01 당량), 탄산나트륨(3.0 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(0.05 당량)을 1,4-다이옥산(6.0 mL) 및 물(2.0 mL)의 혼합물 중에서 불활성 분위기하에 85℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 **12C**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13861] *단계 2A: 12B에 대한 일반적 절차*

[13862] **12F**(1.0 당량), B_2Pin_2(1.1 당량) 및 아세트산칼륨(2.0 당량)을 1.4-다이옥산(대략 20.0 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 $Pd(dppf)_2Cl_2$ DCM(993.01 mg, 1.22 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 90℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 휘발성 물질을 진공중 제거하

여 **12B**를 제공하였다.

[13863] *단계 2B: 12I에 대한 일반적 절차*

[13864] **12H**(1.0 당량)를 TFA(1.0 mL)와 DCM(1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 진공중 농축시켜 **12I**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13865] *단계 2C: 화학식 12에 대한 일반적 절차*

[13866] 탄산나트륨(2.0 당량)을 물(대략 15.0 mL) 및 1,4-다이옥산(대략 50.0 mL) 중 12J(1.0 당량) 및 tert-부틸 rac-(5S)-5-메틸-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1.1 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$(0.05 당량)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 반응 완결 시, 물(대략 50.0 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 **12C**를 얻었다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13867] *단계 3: 12D에 대한 일반적 절차*

[13868] *방법 A:*

[13869] **12C**(1.0 당량)를 TFA(1.0 mL)와 DCM(1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 진공중 농축시켜 **12D**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13870] *방법 B:*

[13871] **12C**(1.0 당량)를 HCl(다이옥산 중 4.0M 용액, 1.0 mL)과 MeOH(1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 **12D**로 진공중 농축시켰다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13872] *단계 3B: 12F에 대한 일반적 절차*

[13873] DCM(대략 25.0 mL) 중 **12I**(1.0 당량), 아세트산(1.0 당량) 및 10-15% 메탄올로 안정화된 36.5-38.0% ACS 중 37% 폼알데하이드 수용액(1.0 당량)의 용액에, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.0 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공중 제거하였다. 잔사를 H_2O(50.0 mL)에 붓고, EtOAc(2x20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*20.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 **12F**를 제공하였다.

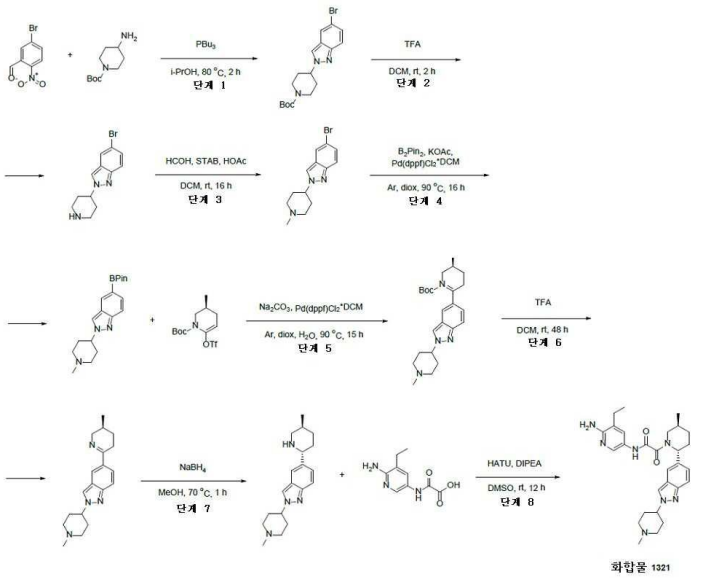
[13874] *단계 4: 12E에 대한 일반적 절차*

[13875] 수소화붕소나트륨(2.0 당량)을 MeOH(5.0 mL) 중 **12D**(1.0 당량)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 HCl(다이옥산 중 4.0M 용액)로 pH 5로 산성화시키고, 휘발성 물질을 진공중 제거하여 **12E**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[13876] *단계 5: 화학식 12에 대한 일반적 절차*

[13877] HATU(1.4 당량)을 DMSO(대략 6.0 mL) 중 **12E**(1.0 당량), 대응하는 산(1.1 당량) 및 DIPEA(10.0 당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC에 적용하여 **화학식 12**를 제공하였다.

[13878] **실시예 669. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1321)의 합성**



[13879]

[13880] *단계 1: tert-부틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13881] 일반적 절차 반응식 L 단계 1B에 의해 제조됨

[13882] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, HEX-ETOAC 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv=10.4

[13883] 수득량: 4.2 g(84.68%)

[13884] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.0; 관측치 382.0; Rt = 1.402분.

[13885] *단계 2: 5-브로모-2-(4-피페리딜)인다졸의 합성*

[13886] 일반적 절차 반응식 L 단계 2B에 의해 제조됨

[13887] 수득량: 0.42 g(38.01%)

[13888] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 280.0; 관측치 280.0; Rt = 0.895분.

[13889] *단계 3: 5-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸*

[13890] 일반적 절차 반응식 L 단계 3B에 의해 제조됨

[13891] 수득량: 0.42 g(88.88%)

[13892] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 294.0; 관측치 294.0; Rt = 0.880분.

[13893] *단계 4: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[13894] 일반적 절차 반응식 L 단계 2A에 의해 제조됨

[13895] 수득량: 0.45 g(조질물)

[13896] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.2; Rt = 0.916분.

[13897] *단계 5: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13898] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[13899] 수득량: 0.38 g(조질물)

[13900] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 1.048분.

[13901] *단계 6: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[13902] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[13903] 수득량: 0.25 g(87.01%)

[13904] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 311.2; Rt = 0.881분.

[13905] *단계 7: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[13906] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[13907] 수득량: 0.22 g(조질물)

[13908] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1321)의 합성*

[13909] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

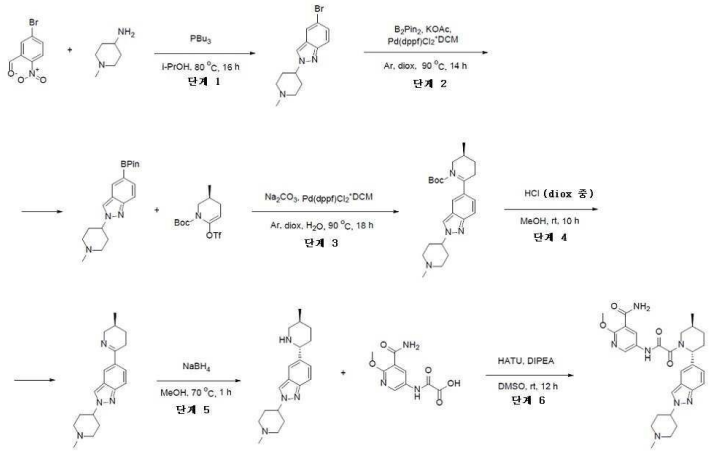
[13910] HPLC 조건: 2 - 15분 40 - 60% 메탄올+NH_3, 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M 및 2 - 10분 0 - 30% 아세토나이트릴+FA 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm

[13911] 수득량: 0.006 g(1.69%)

[13912] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.85 - 1.04 (m, 3H), 1.06 - 1.14 (m, 3H), 1.31 - 1.41 (m, 1H), 1.69 - 1.93 (m, 2H), 2.03 - 2.13 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.75 - 2.78 (m, 0H), 2.87 - 2.90 (m, 2H), 3.19 - 3.22 (m, 1H), 3.49 - 4.03 (m, 1H), 4.37 - 4.47 (m, 1H), 5.15 - 5.70 (m, 3H), 7.12 - 7.29 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 8.35 - 8.40 (m, 1H), 10.45 - 10.69 (m, 1H).

[13913] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 504.2; Rt = 1.976분.

[13914] **실시예 670. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1115)의 합성**

[13915] 

[13916] *단계 1: 5-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸의 합성*

[13917] 일반적 절차 반응식 L 단계 1A에 의해 제조됨

[13918] 수득량: 20 g(78.19%)

[13919] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 295.0; 관측치 295.0; Rt = 0.785분.

[13920] *단계 2: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[13921] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[13922] FCC 조건: Interchim; 330g SiO_2, MTBE - MeOH 0~100%, 유량 =100 mL/분, cv = 9.4

[13923] 수득량: 9.0 g(77.59%)

[13924] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.2; Rt = 0.799분.

[13925] *단계 3: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13926] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[13927] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE - MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 15.3

[13928] 수득량: 6.0 g(55.41%)

[13929] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.5; Rt = 1.019분.

[13930] *단계 4: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[13931] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 B)에 의해 제조됨

[13932] 수득량: 1.2 g(79.35%)

[13933] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 311.2; Rt = 0.769분.

[13934] *단계 5: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-5-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[13935] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[13936] 수득량: 3.2 g(79.48%)

[13937] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 313.2; Rt = 0.664분.

[13938] *단계 6: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드*

[13939] *(화합물 1115)의 합성*

[13940] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

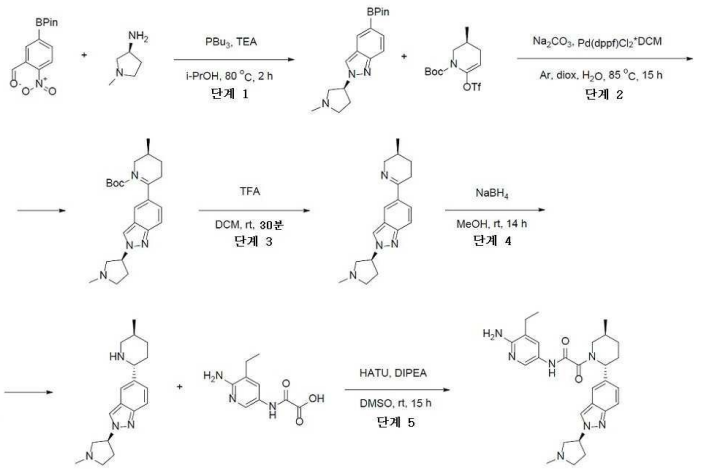
[13941] HPLC 조건: 2 - 10분 30 - 100% 메탄올 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm

[13942] 수득량: 0.088 g(35.52%)

[13943] ^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.01 - 1.05 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.73 - 1.94 (m, 2H), 1.96 - 2.33 (m, 11H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 3.40 - 4.34 (m, 5H), 4.38 - 4.47 (m, 1H), 5.17 - 5.75 (m, 1H), 7.07 - 7.30 (m, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.66 - 7.80 (m, 2H), 8.31 - 8.63 (m, 3H), 10.94 (s, 1H).

[13944] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 534.2; Rt = 1.820분.

[13945] **실시예 671. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1091)의 합성**



[13946]

[13947] *단계 1: 2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[13948] 일반적 절차 12에 의해 제조됨

[13949] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE-MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 13.9

[13950] 수득량: 2.6 g(31.45%)

[13951] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 328.2; Rt = 0.904분.

[13952] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13953] 일반적 절차 12에 의해 제조됨

[13954] 수득량: 2.0 g(조질물)

[13955] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 397.2; Rt = 1.189분.

[13956] *단계 3: 2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[13957] 일반적 절차 12에 의해 제조됨

[13958] 수득량: 1.55 g(조질물)

[13959] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 297.2; Rt = 0.668분.

[13960] *단계 4: 5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸의 합성*

[13961] 일반적 절차 12에 의해 제조됨

[13962] 수득량: 1.5 g(조질물, 2HCl)

[13963] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 299.2; Rt = 0.680분.

[13964] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1091)의 합성*

[13965] 일반적 절차 12에 의해 제조됨

[13966] HPLC 조건: 2 - 10분 40 - 100% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm

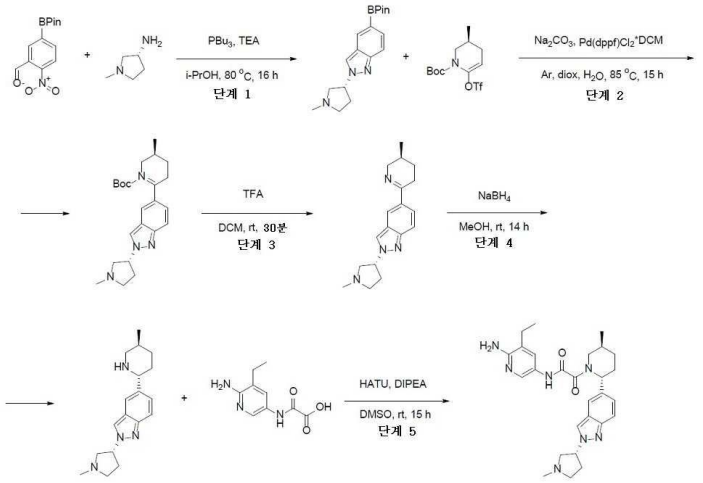
[13967] 수득량: 0.057g, (14.41%)

[13968] ^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.00 - 1.14 (m, 6H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.72 - 1.92 (m, 2H), 2.02 - 2.25

(m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 - 2.44 (m, 2H), 2.52 - 2.54 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 5H), 3.43 - 4.04 (m, 1H), 5.15 - 5.68 (m, 4H), 7.12 - 7.27 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.97 - 8.08 (m, 1H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 10.51 (s, 1H).

[13969] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.2; 관측치 490.4; Rt = 2.198분.

[13970] **실시예 672. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1398)의 합성**



화합물 1398

[13971]

[13972] *단계 1: 2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의* 합성

[13973] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[13974] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE - MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 13.7

[13975] 수득량: 3.6 g(43.55%)

[13976] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 328.2; Rt = 0.897분.

[13977] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[13978] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[13979] 수득량: 3.5 g(조질물)

[13980] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 397.4; Rt = 1.010분.

[13981] *단계 3: 2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[13982] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[13983] 수득량: 2.0 g(조질물)

[13984] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 297.1; Rt = 0.380분.

[13985] *단계 4: 5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸의 합성*

[13986] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[13987] 수득량: 1.9 g(조질물, 2 HCl)

[13988] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 299.0; Rt = 0.675분.

[13989] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1398)의 합성*

[13990] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

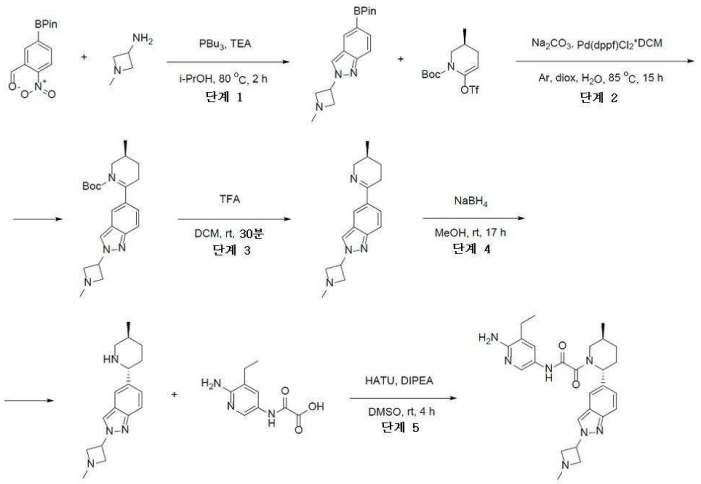
[13991] HPLC 조건: 2-10분 50-70% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼: sun fire C18

[13992] 수득량: 0.06 g(15.17%)

[13993] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.10 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.41 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 8.03 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 10.50 (m, 1H).

[13994] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 490.2; 관측치 490.4; Rt = 1.708분.

[13995] **실시예 673. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸아제티딘-3-일)인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1239)의 합성**

[13996] 

[13997] *단계 1: 2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[13998] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[13999] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE-MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 8.1

[14000] 수득량: 3.0 g(37.91%)

[14001] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 314.2; 관측치 314.2; Rt = 0.898분.

[14002] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸아제티딘-3-일)인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14003] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[14004] 수득량: 0.7 g(조질물)

[14005] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.0; 관측치 383.0; Rt = 1.179분.

[14006] *단계 3: 2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14007] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14008] 수득량: 0.6 g(조질물)

[14009] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 283.2; 관측치 283.5; Rt = 0.371분.

[14010] *단계 4: 2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[14011] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[14012] 수득량: 0.6 g(79.03%, 2HCl)

[14013] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 285.2; 관측치 285.2; Rt = 0.660분.

[14014] **단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸아제티딘-3-일)인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1239)의 합성**

[14015] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

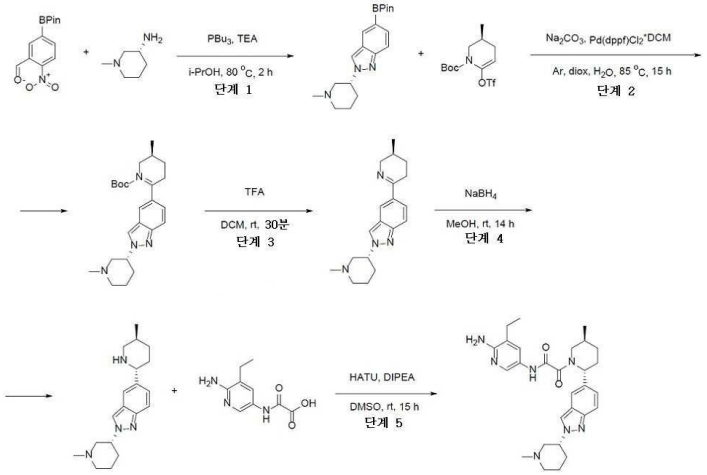
[14016] HPLC 조건: 2-10분 50-60% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm

[14017] 수득량: 0.047 g(5.89%)

[14018] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.66 - 1.79 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.38 - 2.44 (m, 2H), 2.76 - 3.19 (m, 1H), 3.48 - 4.03 (m, 5H), 5.21 - 5.28 (m, 1H), 5.54 - 5.68 (m, 3H), 7.15 - 7.29 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 1H), 8.41 - 8.48 (m, 1H), 10.51 (s, 1H).

[14019] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 477.4; Rt = 2.184분.

[14020] **실시예 674. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1270)의 합성**

[14021] 

[14022] *단계 1: 2-[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14023] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[14024] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE - MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 6

[14025] 수득량: 3 g(34.80%)

[14026] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.2; Rt = 0.926분.

[14027] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14028] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[14029] 수득량: 0.7 g(조질물)

[14030] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.4; 관측치 411.4; Rt = 0.870분.

[14031] *단계 3: 2-[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14032] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14033] 수득량: 0.45 g(조질물)

[14034] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 311.2; Rt = 0.660분.

[14035] *단계 4: 5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸의 합성*

[14036] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[14037] 수득량: 0.5 g(조질물, 2HCl)

[14038] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 313.2; Rt = 0.687분.

[14039] **단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1270)*의* 합성**

[14040] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

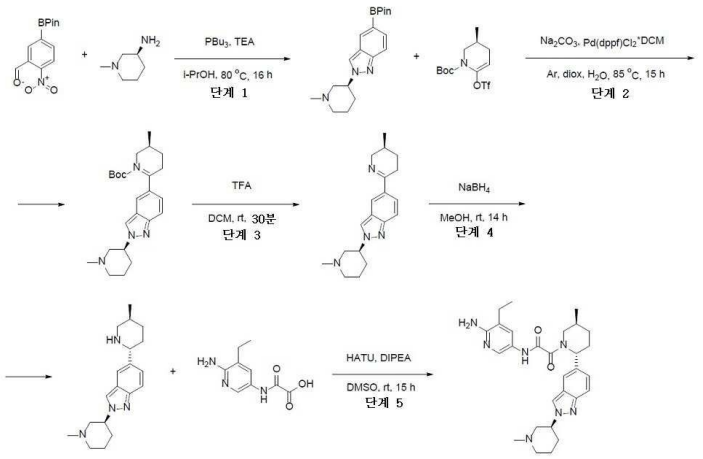
[14041] HPLC 조건: 2 - 10분 50 - 100% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼: sun fire C18

[14042] 수득량: 0.018 g(2.75%)

[14043] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.15 (m, 4H), 1.29 - 1.41 (m, 1H), 1.61 - 1.95 (m, 6H), 1.98 - 2.09 (m, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 4H), 2.66 - 3.03 (m, 4H), 3.43 - 4.03 (m, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 1H), 5.15 - 5.66 (m, 3H), 7.12 - 7.26 (m, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 8.40 - 8.46 (m, 1H), 10.44 - 10.56 (m, 1H).

[14044] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 504.4; Rt = 2.092분.

[14045] **실시예 675. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1271)의 합성**

[14046] 

[14047] *단계 1: 2-[rac-(3S)-1-메틸-3-피페리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14048] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[14049] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE-MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv=6

[14050] 수득량: 3.1 g(35.96%)

[14051] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.2; Rt = 1.132분.

[14052] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-[rac-(3S)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14053] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[14054] 수득량: 1.2 g(조질물)

[14055] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 1.062분.

[14056] *단계 3: 2-[rac-(3S)-1-메틸-3-피페리딜]-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14057] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14058] 수득량: 0.7 g(조질물)

[14059] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 311.2; Rt = 0.937분.

[14060] *단계 4: 5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[rac-(3S)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸의 합성*

[14061] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[14062] 수득량: 0.5 g(조질물, 2HCl)

[14063] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 313.2; Rt = 0.345분.

[14064] *단계 5: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸-3-피페리딜]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1271)의 합성*

[14065] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

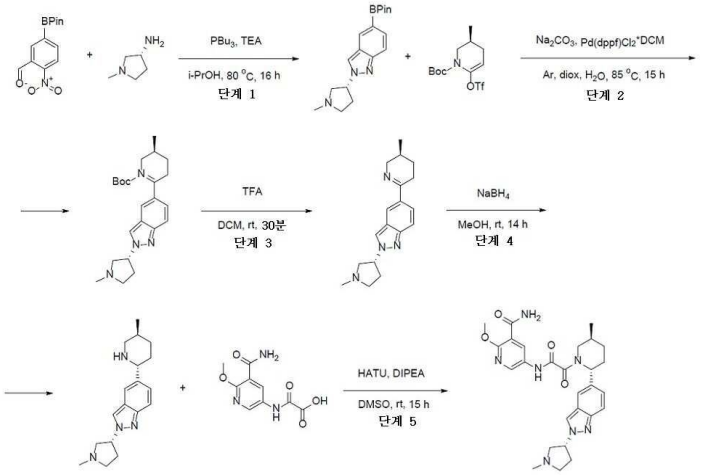
[14066] HPLC 조건: 2 - 10분 50 - 65% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼: sun fire C18

[14067] 수득량: 0.06 g(14.75%)

[14068] ^1H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.07 (m, 6H), 1.33 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.89 (m, 3H), 2.04 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 2.40 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 8.03 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 10.42 (s, 1H).

[14069] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 505.2; 관측치 505.2; Rt = 1.707분.

[14070] **실시예 676. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1141)의 합성**

[14071] 

[14072] *단계 1: 2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14073] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[14074] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE - MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 13.7

[14075] 수득량: 3.6 g(43.55%)

[14076] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 328.2; Rt = 0.897분.

[14077] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14078] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[14079] 수득량: 3.5 g(조질물)

[14080] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 397.4; Rt = 1.010분.

[14081] *단계 3: 2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14082] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14083] 수득량: 2.0 g(조질물)

[14084] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 297.1; Rt = 0.380분.

[14085] *단계 4: 5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸의 합성*

[14086] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[14087] 수득량: 1.9 g(조질물, 2 HCl)

[14088] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 299.0; Rt = 0.675분.

[14089] *단계 5: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1141)의 합성*

[14090] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

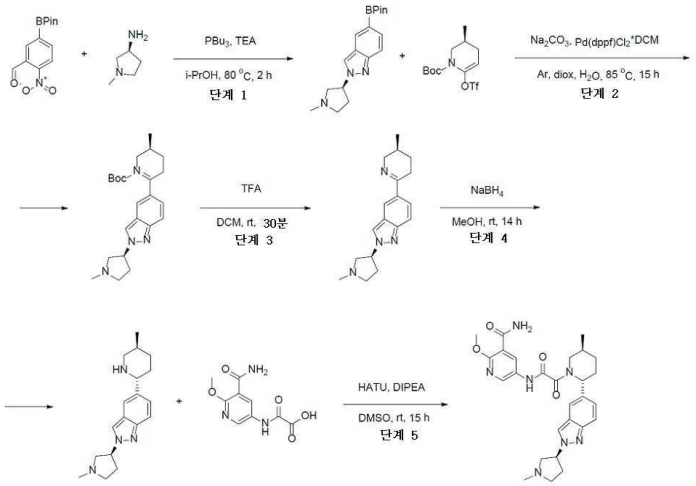
[14091] HPLC 조건: 2 - 10분 45 - 60% 메탄올+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼: sun fire C18

[14092] 수득량: 0.02 g(9.53%)

[14093] ^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.96 - 1.09 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 1.57 - 2.07 (m, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.78 - 3.23 (m, 5H), 3.47 - 4.00 (m, 5H), 5.14 - 5.68 (m, 2H), 7.13 - 7.28 (m, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 8.35 - 8.59 (m, 3H), 10.94 - 11.13 (m, 1H).

[14094] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 520.4; Rt = 2.407분.

[14095] **실시예 677. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1318)의 합성**



[14096]

[14097] *단계 1: 2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14098] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[14099] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE-MeOH 0~100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 13.9

[14100] 수득량: 2.6 g(31.45%)

[14101] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 328.2; 관측치 328.2; Rt = 0.904분.

[14102] *단계 2: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14103] 일반적 절차 반응식 L 단계 2에 의해 제조됨

[14104] 수득량: 2.0 g(조질물)

[14105] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; 관측치 397.2; Rt = 1.189분.

[14106] *단계 3: 2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-5-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14107] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14108] 수득량: 1.55 g(조질물)

[14109] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 297.2; 관측치 297.2; Rt = 0.668분.

[14110] *단계 4: 5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]-2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸의 합성*

[14111] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[14112] 수득량: 1.5 g(조질물, 2HCl)

[14113] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 299.2; 관측치 299.2; Rt = 0.680분.

[14114] *단계 5: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-[rac-(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1318)의 합성*

[14115] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

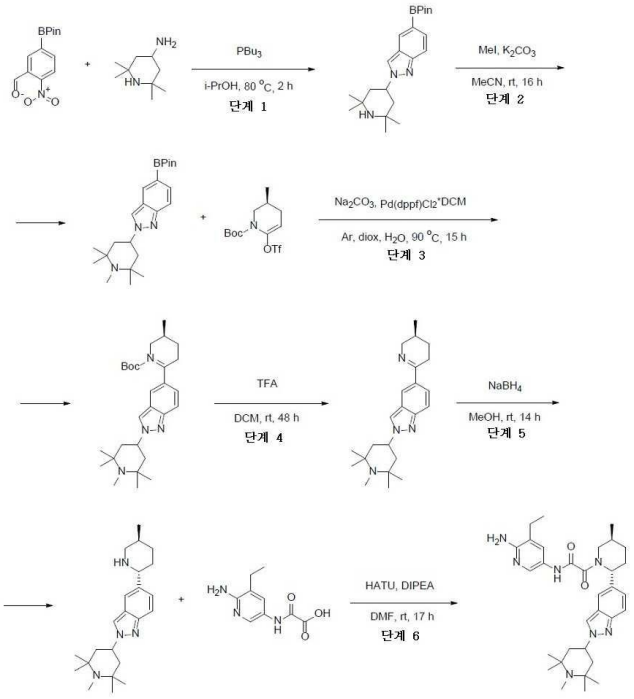
[14116] HPLC 조건: 2 - 10분 50 - 65% 메탄올+NH_3 유량 30.0 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼: SunFire C18

[14117] 수득량: 0.017 g(8.10%)

[14118] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.72 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.27 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.75 - 3.20 (m, 5H), 3.46 - 4.03 (m, 5H), 5.13 - 5.68 (m, 2H), 7.13 - 7.27 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 8.43 - 8.68 (m, 2H), 10.93 - 11.10 (m, 1H).

[14119] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 520.2; Rt = 2.393분.

[14120] **실시예 678. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1140)의 합성**



[14121]

[14122] *단계 1: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)인다졸의 합성*

[14123] 일반적 절차 반응식 L 단계 1에 의해 제조됨

[14124] 수득량: 2.8 g(조질물)

[14125] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 384.2; Rt = 1.133분

[14126] *단계 2: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14127] 일반적 절차 반응식 L 단계 1C에 의해 제조됨

[14128] 수득량: 3.0 g(조질물)

[14129] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 398.1; Rt = 1.152분.

[14130] *단계 3: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14131] 일반적 절차 반응식 L 단계 2C에 의해 제조됨

[14132] 수득량: 3.5 g(조질물)

[14133] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 467.2; Rt = 1.232분.

[14134] *단계 4: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-5-[rac-(3S)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14135] 일반적 절차 반응식 L 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14136] 수득량: 1.1 g(조질물)

[14137] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 367.2; Rt = 0.725분.

[14138] *단계 5: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-5-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[14139] 일반적 절차 반응식 L 단계 4에 의해 제조됨

[14140] 수득량: 1.3 g(조질물)

[14141] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 369.2; 관측치 369.2; Rt = 0.756분.

[14142] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1140)의 합성*

[14143] 일반적 절차 반응식 L 단계 5에 의해 제조됨

[14144] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100x19 mm 5um; 이동상: 35 - 35 - 60% 0 - 1 - 6분 H_2O/MeCN/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 MeCN)

[14145] 수득량: 78.2 mg(25.74%)

[14146] ^1H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.86 - 1.09 (m, 6H), 1.10 - 1.12 (m, 6H), 1.13 - 1.16 (m, 6H), 1.32 - 1.46 (m, 2H), 1.75 - 2.07 (m, 7H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 2.24 (m, 3H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.76 - 3.23 (m, 1H), 3.45 - 4.05 (m, 1H), 4.78 - 4.90 (m, 1H), 5.14 - 5.71 (m, 3H), 7.11 - 7.28 (m, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.57 - 7.74 (m, 2H), 7.98 - 8.11 (m, 1H), 8.36 - 8.45 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

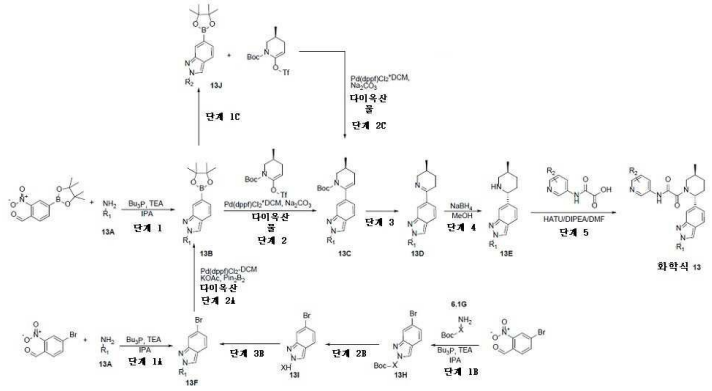
[14147] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 561.2; 관측치 561.1; Rt = 2.193분.

[14148] *반응식 M - 화학식 13의 화합물의 합성*

[14149] 화학식 11의 화합물은 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 R^7, 및 R^8 이 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이다

[14150] **일반적 절차 13**

[14151] ***반응식 M***



[14152]

[14153] *단계 1: 13B에 대한 일반적 절차*

[14154] 2-나이트로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈알데하이드(1.0 당량) 및 **13A**(1.0 당량 또는 이의 염)를 i-PrOH (140 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고 나서 트라이-n-부틸포스핀(Bu_3P, 3.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공중 제거하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 **13B**를 제공하였다.

[14155] *단계 1A: 13F에 대한 일반적 절차*

[14156] 5-브로모-2-나이트로-벤즈알데하이드(1.0 당량) 및 **13A**(1.0 당량)를 i-PrOH(400.0 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고 나서 트라이-n-부틸 포스핀(3.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 환류시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 13F를 제공하였다.

[14157] *단계 1B: 13H에 대한 일반적 절차*

[14158] 5-브로모-2-나이트로-벤즈알데하이드(1.0 당량) 및 **13G**(1.0 당량)를 i-PrOH(80.0 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 트라이-n-부틸 포스핀(3.0 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 환류시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 **13H**를 제공하였다.

[14159] *단계 1C: 13J에 대한 일반적 절차*

[14160] 99% 무수 탄산칼륨(3.0 당량) 및 아이오도메탄(1.7 당량)을 MeCN(대략 45.0 mL) 중 **13B**(1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(40.0 mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하여 **13J**를 얻었다.

[14161] *단계 2: 13C에 대한 일반적 절차*

[14162] **13B**(1.0 당량), tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.01 당량), 탄산나트륨(3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM(0.05 당량)를 1,4-다이옥산(6.0 mL)과 물(2.0 mL)의 혼합물 중에서 불활성 분위기하에 85℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 **13C**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14163] *단계 2A: 13B에 대한 일반적 절차*

[14164] **13F** (1.0 당량), B_2Pin_2(1.1 당량) 및 아세트산칼륨(2.0 당량)을 1.4-다이옥산(대략 20.0 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)$_2Cl_2$ DCM(993.01 mg, 1.22 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 90℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 휘발성 물질을 진공중 제거하여 **13B**를 제공하였다.

[14165] *단계 2B: 13I에 대한 일반적 절차*

[14166] **13H**(1.0 당량)를 TFA(1.0 mL)와 DCM(1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 진공중 농축시켜 **13I**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14167] *단계 2C: 13C에 대한 일반적 절차*

[14168] 탄산나트륨(2.0 당량)을 물(대략 15.0 mL) 및 1,4-다이옥산(대략 50.0 mL) 중 **13J**(1.0 당량) 및 tert-부틸 rac-(5S)-5-메틸-2-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카복실레이트(1.1 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2 • CH_2Cl_2(0.05 당량)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 반응 완결 시, 물(대략 50.0 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켜 **13C**를 얻었다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14169] *단계 3: 13D에 대한 일반적 절차*

[14170] *방법 A:*

[14171] **13C**(1.0 당량)를 TFA(1.0 mL)와 DCM(1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 **13D**로 진공중 농축시켰다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용

하였다.

[14172] *방법 B:*

[14173] **13C**(1.0 당량)를 HCl(다이옥산 중 4.0M 용액, 1.0 mL)과 MeOH(1.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 **13D**로 진공중 농축시켰다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14174] *단계 3B: 13F에 대한 일반적 절차*

[14175] DCM(대략 25.0 mL) 중 **13I**(1.0 당량), 아세트산(1.0 당량)및 10-15% 메탄올로 안정화된 36.5-38.0% ACS 중 37% 폼알데하이드 수용액(1.0 당량)의 용액에, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.0 당량)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공중 제거하였다. 잔사를 H_2O(50.0 mL)에 붓고, EtOAc(2x20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(2*20.0 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 **13F**를 제공하였다.

[14176] *단계 4: 13E에 대한 일반적 절차*

[14177] 수소화붕소나트륨(2.0 당량)을 MeOH(5.0 mL) 중 **13D**(1.0 당량)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 HCl(다이옥산 중 4.0M 용액)로 pH 5로 산성화시키고, 휘발성 물질을 진공중 제거하여 **13E**를 제공하였다. 얻어진 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14178] *단계 5: 화학식 13에 대한 일반적 절차*

[14179] HATU(1.4 당량)을 DMSO(대략 6.0 mL) 중 **13E**(1.0 당량), 대응하는 산(1.1 당량) 및 DIPEA(10.0 당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 역상 HPLC에 적용하여 **화합물 E**를 제공하였다.

[14180] **실시예 679. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1295)의 합성**

[14181] *단계 1: 6-브로모-2-(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)인다졸의 합성*

[14182] 일반적 절차 반응식 M 단계 1A에 의해 제조됨

[14183] 수득량: 3.6 g(82.08%)

[14184] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 336.2; 관측치 336.2; Rt = 1.061분.

[14185] *단계 2: 6-브로모-2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸의 합성*

[14186] 일반적 절차 반응식 M 단계 1C에 의해 제조됨

[14187] 수득량: 2.7 g(72.0%)

[14188] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 350.2; Rt = 1.015분.

[14189] *단계 3: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14190] 일반적 절차 반응식 M 단계 2A에 의해 제조됨

[14191] 수득량: 1.8 g(58.77%)

[14192] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 398.0; Rt = 1.118분.

[14193] *단계 4: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14194] 일반적 절차 반응식 M 단계 2에 의해 제조됨

[14195] 수득량: 2.0 g(조질물)

[14196] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 467.2; 관측치 467.4; Rt = 1.276분.

[14197] *단계 5: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-6-[rac-(3S)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14198] 일반적 절차 반응식 M 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14199] 수득량: 0.9 g(57.29%)

[14200] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 367.2; Rt = 0.727분.

[14201] *단계 6: 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)-6-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[14202] 일반적 절차 반응식 M 단계 4에 의해 제조됨

[14203] 수득량: 0.8 g(93.60%)

[14204] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 369.2; 관측치 369.2; Rt = 0.767분.

[14205] *단계 7: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1,2,2,6,6-펜타메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1295)의 합성*

[14206] 일반적 절차 반응식 M 단계 5에 의해 제조됨

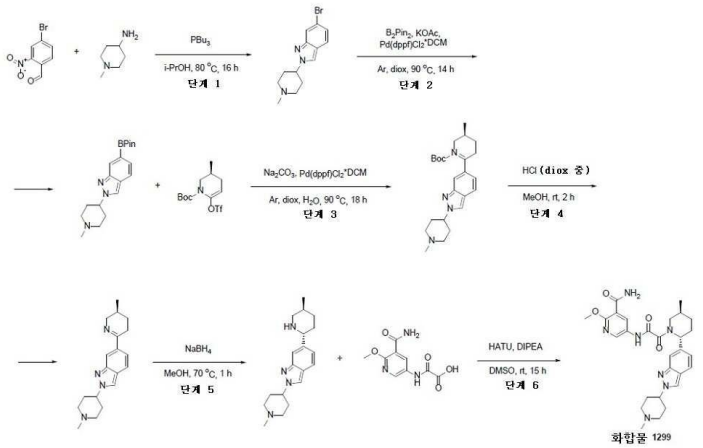
[14207] HPLC 조건: 칼럼: XBridge C18 100x19 mm 5 um; 이동상: 50 - 100% 0 - 5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 MeCN)

[14208] 수득량: 79.9 mg(35.07%)

[14209] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 1.02 - 1.07 (m, 3H), 1.10 - 1.17 (m, 15H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 4H), 2.02 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.37 - 2.45 (m, 2H), 2.78 - 3.10 (m, 1H), 3.43 - 4.07 (m, 1H), 4.79 - 4.89 (m, 1H), 5.19 - 5.70 (m, 3H), 6.94 - 7.09 (m, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.36 - 10.71 (m, 1H).

[14210] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 560.2; 관측치 560.2; Rt = 2.166분.

[14211] **실시예 680. 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1299)의 합성**

[14212] 

[14213] *단계 1: 6-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸의 합성*

[14214] 일반적 절차 반응식 M 단계 1A에 의해 제조됨

[14215] FCC 조건: Interchim; 330g SiO_2, MTBE - MeOH 0 ~ 100%, 유량 = 100 mL/분, cv = 10

[14216] 수득량: 38.0 g(74.28%)

[14217] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 296.2; Rt = 0.808분.

[14218] *단계 2: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14219] 일반적 절차 반응식 M 단계 2A에 의해 제조됨

[14220] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE - MeOH 0 ~ 100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 7

[14221] 수득량: 21.0 g(47.64%)

[14222] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.0; Rt = 1.045분.

[14223] *단계 3: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14224] 일반적 절차 반응식 M 단계 2에 의해 제조됨

[14225] FCC 조건: Interchim; 120g SiO_2, MTBE - MeOH 0 ~ 100%, 유량 = 70 mL/분, cv = 11

[14226] 수득량: 9.0 g(74.81%)

[14227] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.4; Rt = 1.165분.

[14228] *단계 4: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14229] 일반적 절차 반응식 M 단계 3 (방법 B)에 의해 제조됨

[14230] 수득량: 6.0 g(71.40%, 2HCl)

[14231] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 311.2; Rt = 0.578분.

[14232] *단계 5: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[14233] 일반적 절차 반응식 M 단계 4에 의해 제조됨

[14234] 수득량: 4.9 g(조질물)

[14235] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 313.2; Rt = 0.543분.

[14236] *단계 6: 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1299)의 합성*

[14237] 일반적 절차 반응식 M 단계 5에 의해 제조됨

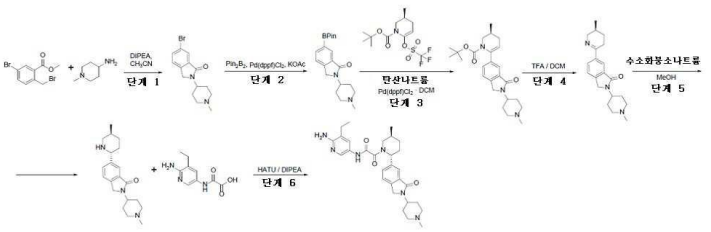
[14238] HPLC 조건: 2 - 10분 50 - 100% 물-MeOH+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL 메탄올), 칼럼: sun fire C18

[14239] 수득량: 0.22 g(44.40%)

[14240] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.73 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.43 (m, 1H), 1.65 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.02 - 2.15 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 2.80 - 3.13 (m, 3H), 3.46 - 3.51 (m, 0.7H), 3.91 - 3.97 (m, 3H), 4.01 - 4.05 (m, 0.3H), 4.38 - 4.45 (m, 1H), 5.17 - 5.73 (m, 1H), 6.95 - 7.10 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.35 - 8.39 (m, 1H), 8.39 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.64 (m, 1H), 10.76 (br s, 1H).

[14241] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 534.2; 관측치 534.2; Rt = 2.454분.

[14242] **실시예 681. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-3-옥소-아이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1272)의 합성**



[14243]

[14244] *단계 1: 6-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)아이소인돌린-1-온*

[14245] 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(5g, 16.24 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-아민(1.85g, 16.24 mmol)을 MeCN(69.35 mL)에 용해시키고, 여기에 DIPEA(4.20g, 32.47 mmol, 5.66 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 이어서 이것을 증발시키고, CC(SiO2, MTBE/MeOH를 용리 혼합물로서 사용)에 의해 정제하여, 6-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)아이소인돌린-1-온(1.3g, 4.20 mmol, 25.90% 수율)을 제공하였다.

[14246] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 311.0; Rt = 0.845분.

[14247] *단계 2: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소인돌린-1-온*

[14248] 6-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)아이소인돌린-1-온(1.3g, 4.20 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(825.26 mg, 8.41 mmol, 525.64 μL) 및 비스(파나콜라토) 다이보론(1.07g, 4.20 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 탈기시키고, Pd(dppf)Cl2 · DCM(171.67 mg, 210.22 μmol)를 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar로 더욱 탈기시키고, 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시키고, 용매를 진공중 제거하여 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소인돌린-1-온(1.50g, 4.21 mmol, 100.00% 수율)을 제공하였다.

[14249] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 356.2; 관측치 357.2; Rt = 0.869분.

[14250] *단계 3: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-3-옥소-아이소인돌린-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트*

[14251] tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.45g, 4.21 mmol), 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소인돌린-1-온(1.5g, 4.21 mmol) 및 탄산나트륨(1.34g, 12.63 mmol, 528.73 μL)을 다이옥산(29.60 mL)과 물(9.87 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2·DCM(171.92 mg, 210.52 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-3-옥소-아이소인돌린-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.58g, 3.71 mmol, 88.18% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14252] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 425.2; 관측치 426.4; Rt = 1.146분.

[14253] *단계 4: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]아이소인돌린-1-온*

[14254] TFA(6.35g, 55.69 mmol, 4.29 mL) 중 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-3-옥소-아이소인돌린-5-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.58g, 3.71 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]아이소인돌린-1-온(1.18g, 3.63 mmol, 97.66% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[14255] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 325.2; 관측치 326.0; Rt = 0.596분.

[14256] *단계 5: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온의 합성*

[14257] MeOH(19.74 mL) 중 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]아이소인돌린-

1-온(1.18g, 3.63 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(274.35 mg, 7.25 mmol, 255.44 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이어서 물 20mL 및 50 ml EtOAc로 반응중지시켰다. 합한 유기상을 염수 20 mL로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(1.1g, 3.36 mmol, 92.65% 수율)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[14258] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 327.2; 관측치 328.2; Rt = 0.656분.

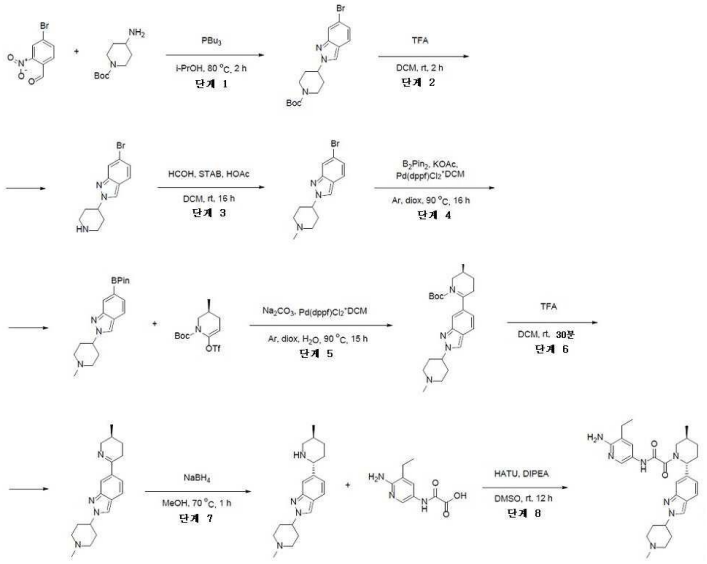
[14259] *단계 6: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-3-옥소-아이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1272)의 합성*

[14260] DIPEA(308.90 mg, 2.39 mmol, 416.30 μL)를 DMF(19.58 mL) 중 각각의 2-[(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 956.02 μmol) 및 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]아이소인돌린-1-온(313.06 mg, 956.02 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(399.86 mg, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 물-MeOH+NH_3)에 적용하여, N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)-3-옥소-아이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(54.9 mg, 105.85 μmol, 11.07% 수율)를 제공하였다.

[14261] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.06 - 1.13 (m, 3H), 1.30 - 1.38 (m, 1H), 1.62 - 1.70 (m, 3H), 1.77 - 1.87 (m, 3H), 2.01 - 2.12 (m, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 4H), 2.35 - 2.41 (m, 2H), 2.73 - 2.91 (m, 3H), 3.96 - 4.06 (m, 2H), 4.41 - 4.45 (m, 2H), 5.22 - 5.65 (m, 3H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.57 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 1H), 7.98 - 8.08 (m, 1H), 10.53 - 10.58 (m, 1H).

[14262] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 518.6; 관측치 517.2; Rt = 1.935분.

[14263] **실시예 682. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1096)의 합성**

[14264] 

[14265] *단계 1: tert-부틸 4-(6-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14266] 일반적 절차 13. 단계 1B에 의해 제조됨

[14267] FCC 조건: Interchim 120g SiO_2, HEX - EtOAc 0 ~ 100%, 유량 = 70mL/분, cv = 17.1

[14268] 수득량: 2.98 g(60.08%)

[14269] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 380.0; Rt = 1.540분.

[14270] *단계 2: 6-브로모-2-(4-피페리딜)인다졸의 합성*

[14271] 일반적 절차 13. 단계 2B에 의해 제조됨

[14272] 수득량: 0.57 g(77.37%)

[14273] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 282.2; 관측치 282.2; Rt = 0.770분.

[14274] *단계 3: 6-브로모-2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸의 합성*

[14275] 일반적 절차 13. 단계 3B에 의해 제조됨

[14276] 수득량: 0.27 g(45.11%)

[14277] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 294.2; 관측치 294.0; Rt = 0.866분.

[14278] *단계 4: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸의 합성*

[14279] 일반적 절차 13. 단계 2A에 의해 제조됨

[14280] 수득량: 0.35 g(84.35%)

[14281] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 342.2; 관측치 342.2; Rt = 0.947분.

[14282] *단계 5: tert-부틸 rac-(3S)-3-메틸-6-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14283] 일반적 절차 13. 단계 2에 의해 제조됨

[14284] HPLC 조건: 2 - 10분 20 - 100% 물 - 메탄올 + FA; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 메탄올), 칼럼 Sun Fire C18 100*19 mm

[14285] 수득량: 0.07 g(16.62%)

[14286] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 411.2; 관측치 411.2; Rt = 0.910분.

[14287] *단계 6: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[rac-(3S)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일]인다졸의 합성*

[14288] 일반적 절차 13. 단계 3(방법 A)에 의해 제조됨

[14289] 수득량: 0.05 g(94.46%)

[14290] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 311.2; Rt = 0.542분.

[14291] *단계 7: 2-(1-메틸-4-피페리딜)-6-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]인다졸의 합성*

[14292] 일반적 절차 13. 단계 4에 의해 제조됨

[14293] 수득량: 0.041 g(81.47%)

[14294] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 313.2; Rt = 0.613분.

[14295] *단계 8: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[rac-(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-6-일]-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 1096)의 합성*

[14296] 일반적 절차 13. 단계 5에 의해 제조됨

[14297] HPLC 조건: 2-10분 40-100% 물-메탄올+NH3 30ml/분(로딩 펌프 4 ml 메탄올), 칼럼: sun fire c18

[14298] 수득량: 8.2 mg(21.92%)

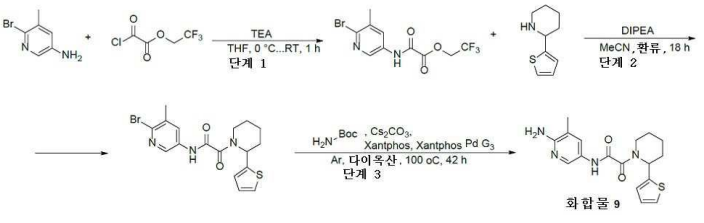
[14299] ^{1}H NMR (600 MHz, dmso) δ 0.74 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 1.17 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.70 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 2.01 - 2.15 (m, 7H), 2.21 (s, 3H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 2.75 - 3.21 (m, 3H), 3.45 - 4.07 (m, 1H), 4.34 - 4.48 (m, 1H), 5.17 - 5.76 (m, 3H), 6.91 - 7.08 (m, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 2H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.98 - 8.12 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.53 (br s,

1H).

[14300] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 504.2; Rt = 1.667분.

[14301] *추가의 실시예*

[14302] **실시예 683. N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)아세트아마이드(화합물 9)의 합성**

[14303] 

[14304] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(6-브로모-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14305] THF(250 mL) 중 6-브로모-5-메틸-피리딘-3-아민(5g, 26.73 mmol) 및 트라이에틸아민(2.71g, 26.73 mmol, 3.73 mL)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(5.09g, 26.73 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(6-브로모-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(9g, 26.39 mmol, 98.71% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였으며 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14306] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.33 (s, 3H), 4.99 (q, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.28 (s, 1H).

[14307] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 341.0; 관측치 342.2; Rt = 1.277분.

[14308] *단계 2: N-(6-브로모-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-티오펜-2-일피페리딘-1-일)아세트아마이드의 합성*

[14309] 아세토나이트릴(50 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(6-브로모-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(3g, 8.80 mmol) 및 2-(2-티엔일)피페리딘(1.47g, 7.22 mmol, HCl)의 용액에 DIPEA(3.41g, 26.40 mmol, 4.60 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피(Companion combiflash; 120g SiO_2, 에틸 아세테이트 10~35%와 함께 석유 에터/에틸 아세테이트, 유량 = 85 mL/분, Rv = 6 CV)에 적용하였다. N-(6-브로모-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-티오펜-2-일피페리딘-1-일)아세트아마이드(1.5g, 3.67 mmol, 41.75% 수율)를 연황색 검으로서 얻었다.

[14310] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.32 (d, 1H).

[14311] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.0; 관측치 408.0; Rt = 1.426분.

[14312] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-(티오펜-2-일)피페리딘-1-일)아세트아마이드(**화합물 9**)의 합성*

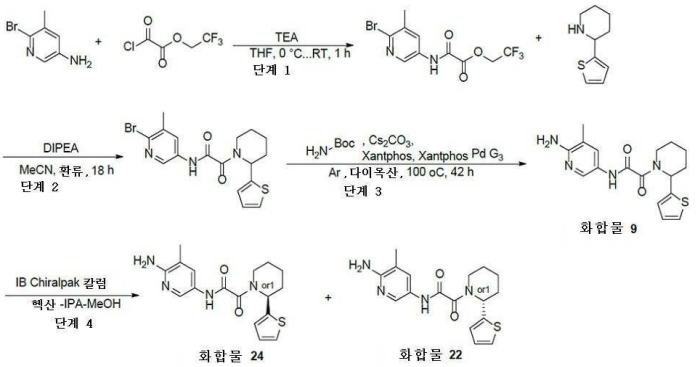
[14313] 다이옥산(10 mL) 중 N-(6-브로모-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.5g, 1.22 mmol), tert-부틸 카바메이트(286.90 mg, 2.45 mmol) 및 탄산세슘(797.97 mg, 2.45 mmol)의 혼합물에 Ar 하에, XantPhos (35.43 mg, 61.23 μmol) 및 XantPhos Pd G3(87.10 mg, 91.84 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 42시간 동안 가열하였다. 최종 혼합물을 여과시키고, 증발시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.95g, 조질물)를 제공하였다. 얻어진 고체를 HCl(다이옥산 중 4.0M 용액, 2 ml)에 용해시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 HPLC(SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 25-70% H_2O-MeCN, 10분, 유량: 30 mL/분, 로딩 펌프 4 ml/분 MeCN)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(0.007g, 20.32 μmol, 1.66% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[14314] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.69 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.65

(s, 3H), 3.01 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.06 (m, 1H).

[14315] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.1; 관측치 345.2; Rt = 0.982분.

[14316] **실시예 684. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 24) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 22)의 합성**

[14317] 

[14318] *단계 1 내지 3은 **화합물 9**에 대한 것과 동일하다.*

[14319] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 24**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 22**)의 합성*

[14320] 카이럴 분리는 IB(250*20, 5 mkm) Chiralpak 칼럼, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, Flow 15 ml/분을 사용해서 수행하여, **화합물 24** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2S)-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(8.84 mg, 32.74% 수율; RT = 54.098분) 및 화합물 **22** - N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(2R)-2-(2-티엔일)-1-피페리딜]아세트아마이드(9.35 mg, 34.63% 수율; RT = 51.528분)를 제공하였다.

[14321] **화합물 22:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 50.937분.

[14322] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.01 (m, 1H).

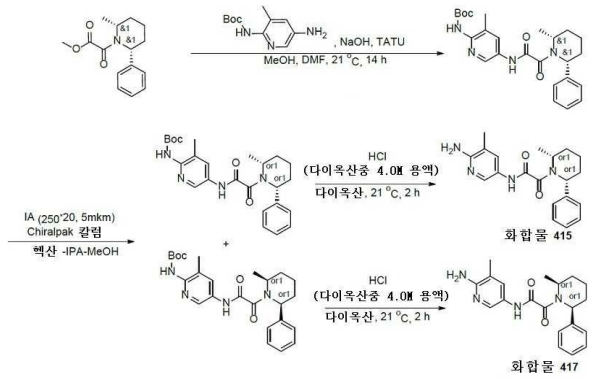
[14323] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.1; 관측치 345.0; Rt = 3.711분.

[14324] **화합물 24:** RT (IB, 헥산-IPA-MeOH, 90-5-5, 0.6 ml/분) = 46.420분.

[14325] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.00 (m, 1H).

[14326] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.1; 관측치 345.0; Rt = 3.707분.

[14327] **실시예 685. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 415) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,6S)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 417)의 합성**



[14328]

[14329] *단계 1: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14330] MeOH(10 mL) 중 메틸 2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.74g, 2.83 mmol)의 용액에, 수산화나트륨, 펄(113.26 mg, 2.83 mmol, 53.18 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOH와 함께 재증발시켰다. 그 후, 고체를 DMF에 용해시키고, TATU(1.09g, 3.40 mmol)를 첨가하고 나서 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(632.26 mg, 2.83 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(40-60% 0.5-5분; 물(hcl)-아세토나이트릴 30 mL/분; 로딩 펌프 4 mL/분; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하였다. tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.2964g, 654.96 μmol, 23.13% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.87 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.33 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 453.2; Rt = 1.427분.

[14331] *단계 2: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분할*

[14332] 카이럴 분할을 IA(250*20, 5mkm) Chiralpak 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 70-15-15; 유량 12 mL/분을 사용하여 수행하여; tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(147.1 mg, 325.05 μmol, 49.63% 수율)(RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 9.7692분) 및 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,6S)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(123.99 mg, 273.98 μmol, 41.83% 수율)를 제공하였다(RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 16.8562분. RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 mL/분) = 9.7692분. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.38 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 452.2; 관측치 454.2; Rt = 5.688 mi

[14333] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 415**)의 합성*

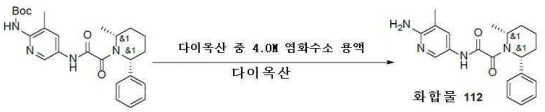
[14334] 다이옥산(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(147.1 mg, 325.05 μmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(59.26 mg, 1.63 mmol, 74.07 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(C18 칼럼, H_2O-MeCN, 30-50% MeCN, 30 mL/분)에 적용하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40.84 mg, 115.88 μmol, 35.65% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.65 - 0.80 (m, 3H), 1.49 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 3H), 4.05 - 4.75 (m, 1H), 5.13 - 5.73 (m, 3H), 7.16 - 7.42 (m, 5H), 7.42 - 7.60 (m, 2H), 7.91 - 8.19 (m, 1H), 10.38 - 10.63 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z:

계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 2.577분.

[14335] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,6S)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 417**)의 합성*

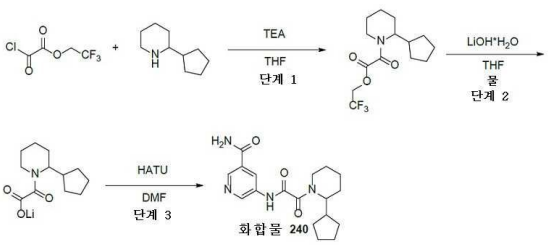
[14336] 다이옥산(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,6S)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(123.99 mg, 273.98 μmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(49.95 mg, 1.37 mmol, 62.44 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(C18 칼럼, H_2O-MeCN, 30-50% MeCN, 30 mL/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,6S)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(48.4 mg, 137.33 μmol, 50.12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.64 - 0.86 (m, 3H), 1.46 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 1.70 - 1.97 (m, 3H), 1.99 - 2.10 (m, 3H), 2.56 - 2.60 (m, 1H), 3.91 - 4.84 (m, 1H), 5.06 - 5.76 (m, 3H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.62 (m, 2H), 7.91 - 8.15 (m, 1H), 10.39 - 10.65 (m, 1H). LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 2.569분.

[14337] **실시예 686. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[rac-(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 112)의 합성**

[14338] 

[14339] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(141.73 mg, 234.89 μmol)(실시예 685에 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(400.00 mg, 10.97 mmol, 0.5 mL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 6시간 동안 교반되게 하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(2-7분, 40-90분, R1 30mL/분; Sunfire C18, 100x19x5um; 로딩 펌프: 5mL/분 R1)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,6R)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(17.7 mg, 50.22 μmol, 21.38% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 0.91 (m, 5H), 1.54 (m, 3H), 1.79 (m, 3H), 2.10 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 6.09 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 8.19 (m, 1H), 10.71 (s, 1H) LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 352.2; 관측치 353.2; Rt = 2.737분.

[14340] **실시예 687. 5-(2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 240)의 합성**

[14341] 

[14342] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성* 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.14g, 5.98 mmol)를 THF(30 mL) 중 2-사이클로펜틸-5-메틸-피페리딘(1g, 5.98 mmol) 및 TEA(604.88 mg, 5.98 mmol, 833.16 μL)의 용액에 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2-사이클로펜틸-5-메틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(2g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14343] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.25 (m, 6H), 1.68 (m, 8H), 3.14 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 5.05 (m, 2H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 307.3; 관측치 308.2; Rt = 1.548분.

[14344] *단계 2: 리튬 2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의* 합성

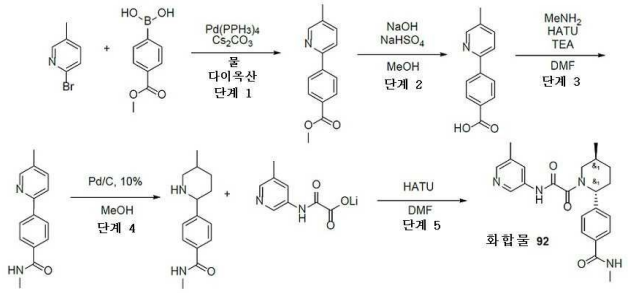
[14345] 98% 수산화리튬 일수화물(261.18 mg, 6.22 mmol, 172.97 μL)을 물(2 mL) 및 THF(20 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(1.91g, 6.22 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 [2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]옥시리튬(1.3g, 5.62 mmol, 90.33% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14346] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.25 (m, 6H), 1.68 (m, 8H), 2.36 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.13 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 225.3; 관측치 226.2; Rt = 1.121분.

[14347] *단계 3: 5-(2-(2-사이클로펜틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성* [2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]옥시리튬(0.5g, 2.16 mmol)을 DMF(5 mL) 중 HATU(904.46 mg, 2.38 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(296.56 mg, 2.16 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(칼럼 SunFire 19*100mm, 이동상으로서 물-MeCN)에 적용하여, 5-[[2-(2-사이클로펜틸-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.194g, 563.29 μmol, 26.05% 수율)를 얻었다.

[14348] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.23 (m, 2H), 1.33 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.78 (m, 12H), 2.75 - 3.19 (m, 1H), 3.49 - 3.60 (m, 1H), 4.18 - 4.25 (m, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.18 (m, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 1H), 8.73 - 8.78 (m, 1H), 8.83 - 8.92 (m, 1H), 11.02 - 11.12 (m, 1H). LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 344.4; 관측치 345.2; Rt = 3.146분.

[14349] **실시예 688. *N*-메틸-4-(5-메틸-1-(2-((5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)피페리딘-2-일)벤즈아마이드(화합물 92)의 합성**



[14350]

[14351] *단계 1: 메틸 4-(5-메틸피리딘-2-일)벤조에이트의 합성*

[14352] 2-브로모-5-메틸-피리딘(1.82g, 10.57 mmol) 및 (4-메톡시카보닐페닐)보론산(2g, 11.11 mmol)을 다이옥산(40 mL) 및 물(5 mL)에 용해시켰다. 여기에 탄산세슘(8.23g, 25.26 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 팔라듐 (0) 테트라키스(트라이페닐포스핀)(583.73 mg, 505.15 μmol)을 첨가하고, 반응 플라스크를 신속하게 배기시키고, 아르곤으로 재충전시켰다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 이것을 냉각시키고, 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(100mL)와 물(100ml) 간에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 메틸 4-(5-메틸-2-피리딜)벤조에이트(0.3g, 1.32 mmol, 13.07% 수율)를 얻었다.

[14353] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.55 (s, 1H).

[14354] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 1.255분.

[14355] *단계 2: 4-(5-메틸피리딘-2-일)벤조산의 합성*

[14356] 수산화나트륨, 펄(105.60 mg, 2.64 mmol, 49.58 μL)을 MeOH(20 mL) 중 메틸 4-(5-메틸-2-피리딜)벤조에이트(0.3g, 1.32 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 실온까지 냉각시키고, 증발시켰다. 잔사를 DCM(10mL)과 물(10ml) 간에 분배시켰다. 수성층을 수집하고, 황산수소나트륨(316.98 mg, 2.64 mmol)으로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x30ml)로 추출하였다. 합한 유기층을

증발시켜 4-(5-메틸-2-피리딜)벤조산(0.28g, 1.31 mmol, 99.47% 수율)을 얻었다.

[14357] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.93 (m, 4H), 8.48 (s, 1H).

[14358] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 0.881분.

[14359] *단계 3: N-메틸-4-(5-메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드의 합성*

[14360] 4-(5-메틸-2-피리딜)벤조산(0.28g, 1.31 mmol), 메탄아민(177.32 mg, 2.63 mmol, 197.24 μL, HCl), HATU(549.22 mg, 1.44 mmol) 및 트라이에틸아민(465.06 mg, 4.60 mmol, 640.58 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(50mL)와 물(50ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 수집하여, 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 *N*-메틸-4-(5-메틸-2-피리딜)벤즈아마이드(0.2g, 883.89 μmol, 67.31% 수율)를 얻었다.

[14361] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (m, 3H), 8.13 (d, 2H), 8.50 (m, 2H).

[14362] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 226.2; 관측치 227.2; Rt = 0.783분.

[14363] *단계 4: N-메틸-4-(5-메틸피페리딘-2-일)벤즈아마이드의 합성*

[14364] 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(1.88 mg, 17.68 μmol)을 MeOH(30 mL) 중 *N*-메틸-4-(5-메틸-2-피리딜)벤즈아마이드(0.2g, 883.89 μmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm. 압력 및 50℃에서 72시간 동안 수소화시켰다. 출발 물질의 소비후(H-NMR 제어) 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 HPLC(칼럼 SunFire 100*19mm 5 um, 물-MeCN+NH_3 용리액으로서 혼합물)에 적용하여, *N*-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤즈아마이드(0.012g, 51.65 μmol, 5.84% 수율)를 얻었다.

[14365] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[14366] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 232.3; 관측치 233.2; Rt = 1.556분.

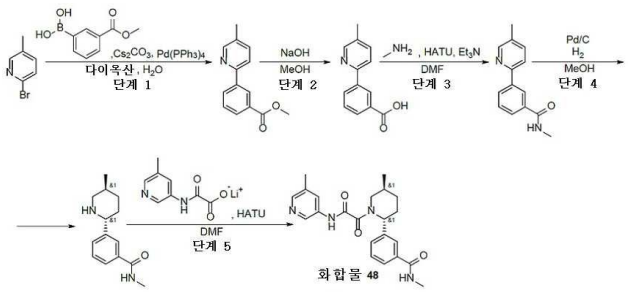
[14367] *단계 5: N-메틸-4-(5-메틸-1-(2-((5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)피페리딘-2-일)벤즈아마이드(**화합물 92**)의 합성*

[14368] [2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(9.61 mg, 51.65 μmol) 및 HATU(19.64 mg, 51.65 μmol)를 DMF(2 mL)에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반하고 나서, *N*-메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)벤즈아마이드(0.012g, 51.65 μmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC(칼럼 SunFire 100*19mm 5 um, 물-MeCN 용리액으로서 혼합물)에 적용하여, *N*-메틸-4-[5-메틸-1-[2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-2-피페리딜]벤즈아마이드(0.005g, 12.68 μmol, 24.54% 수율)를 얻었다.

[14369] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.12 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 6.18 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.57 (m, 1H).

[14370] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 394.5; 관측치 395.2; Rt = 2.496분.

[14371] **실시예 689. *N*-메틸-3-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-1-[2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-2-피페리딜]벤즈아마이드(화합물 48)의 합성**

[14372] 

[14373] *단계 1: 메틸 3-(5-메틸-2-피리딜)벤조에이트의 합성*

[14374] 다이옥산(40 mL) 및 물(4 mL) 중 2-브로모-5-메틸-피리딘(2g, 11.63 mmol) 및 (3-메톡시카보닐페닐)보론산(2.30g, 12.79 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(9.47g, 29.07 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. 팔라듐(0) 테트라키스(트라이페닐포스핀)(671.75 mg, 581.32 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(100 mL)와 물(100 mL) 간에 분배시켰다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3-(5-메틸-2-피리딜)벤조에이트(1g, 4.40 mmol, 37.85% 수율)를 얻었다.

[14375] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

[14376] *단계 2: 3-(5-메틸-2-피리딜)벤조산의 합성*

[14377] MeOH(20 mL) 중 메틸 3-(5-메틸-2-피리딜)벤조에이트(1g, 4.40 mmol)의 교반된 용액에 수산화나트륨(352.00 mg, 8.80 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 DCM(10 mL)과 물(10 mL) 간에 분배시켰다. 수성층을황산수소나트륨(1.06g, 8.80 mmol)으로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 3-(5-메틸-2-피리딜)벤조산(0.9g, 4.22 mmol, 95.92% 수율)을 얻었다.

[14378] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 7.59 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 13.05 (brs, 1H).

[14379] *단계 3: N-메틸-3-(5-메틸-2-피리딜)벤즈아마이드의 합성*

[14380] DMF(5 mL) 중 3-(5-메틸-2-피리딜)벤조산(1g, 4.69 mmol), 메탄아민(HCl salt, 633.28 mg, 9.38 mmol) 및 HATU(1.96g, 5.16 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(1.66g, 16.41 mmol, 2.29 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 물(50 mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-메틸-3-(5-메틸-2-피리딜)벤즈아마이드(1.05g, 4.64 mmol, 98.95% 수율)를 얻었다.

[14381] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 2.81 (d, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.52 (m, 3H).

[14382] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 226.1; 관측치 227.2; Rt = 0.852분.

[14383] *단계 4: N-메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)벤즈아마이드의 합성*

[14384] MeOH(30 mL) 중 *N*-메틸-3-(5-메틸-2-피리딜)벤즈아마이드(1.05g, 4.64 mmol)의 용액을 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(493.83 mg, 4.64 mmol) 위에서 50 atm H_2 압력하에 50℃에서 52시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고; 잔사를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 조질의 생성물을 역상 HPLC(용리액: 물-아세토나이트릴, 0 - 10%, 0.5 - 6분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이

트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *N*-메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)벤즈아마이드(210 mg)를 얻었다.

[14385] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 232.2; 관측치 233.2; Rt = 1.668분.

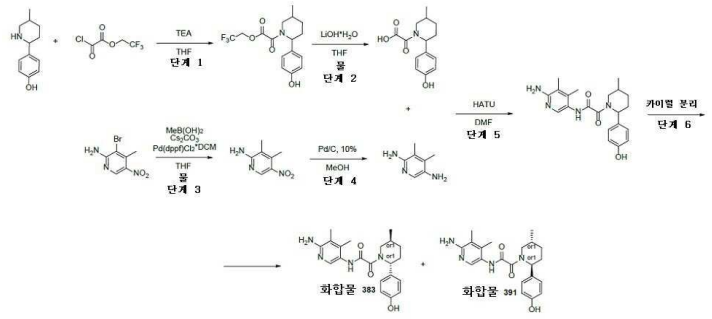
[14386] *단계 5: N-메틸-3-[(2R,5S)-5-메틸-1-[2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-2-피페리딜]벤즈아마이드(**화합물 48**)의 합성*

[14387] DMF(3 mL) 중 [2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(104.13 mg, 559.57 μmol) 및 HATU(212.77 mg, 559.57 μmol)의 교반된 용액에 *N*-메틸-3-(5-메틸-2-피페리딜)벤즈아마이드(0.13g, 559.57 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 역상 HPLC 정제(용리액: 물-아세토나이트릴, 20 - 25%, 0.5 - 6분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um)에 적용하여, *N*-메틸-3-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-1-[2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-2-피페리딜]벤즈아마이드(**화합물 48**, 40.10 mg, 101.66 μmol, 18.17% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다.

[14388] ^{1}H NMR (DMSO-d_6+CCl_4, 400 MHz): δ (ppm) 1.12 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 10.92 (m, 1H).

[14389] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.013분.

[14390] **실시예 690. *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 383, 화합물 391)의 합성**

[14391] 

[14392] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[14393] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(996.01 mg, 5.23 mmol)를 THF(20 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(1g, 5.23 mmol) 및 TEA(529.05 mg, 5.23 mmol, 728.71 μL)의 용액에 -40℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.2g, 3.48 mmol, 66.47% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14394] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 9.44 (m, 1H).

[14395] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 345.2; 관측치 346.2; Rt = 1.354분

[14396] *단계 2: 2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 합성*

[14397] 98% 수산화리튬 일수화물(145.83 mg, 3.48 mmol, 96.57 μL)을 THF(20 mL) 및 물(2 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.2g, 3.48 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜, 2-[2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.8g, 2.96 mmol, 85.19% 수율, Li^+)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14398] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 9.55 (m, 1H).

[14399] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 263.2; 관측치 264.2; Rt = 0.885분.

[14400] *단계 3: 3,4-다이메틸-5-나이트로피리딘-2-아민의 합성*

[14401] 3-브로모-4-메틸-5-나이트로-피리딘-2-아민(5g, 15.98 mmol, HBr) 및 메틸보론산(4.78g, 79.89 mmol)을 THF(100 mL) 및 물(10 mL)에 용해시켰다. 여기에 탄산세슘(33.84g, 103.85 mmol)을 첨가하였다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2*DCM(798.86 μmol)을 첨가하고, 반응 플라스크를 신속하게 배기시키고, 아르곤으로 재충전시켰다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 이것을 냉각시키고, 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(100mL)와 물(100ml) 간에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 3,4-다이메틸-5-나이트로-피리딘-2-아민(2g, 11.96 mmol, 74.88% 수율)을 얻었다.

[14402] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.64 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.65 (bds, 2H), 9.16 (s, 1H).

[14403] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 167.2; 관측치 168.2; Rt = 0.881분.

[14404] *단계 4: 3,4-다이메틸피리딘-2,5-다이아민의 합성*

[14405] 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(636.62 mg, 5.98 mmol)을 MeOH(30 mL) 중 3,4-다이메틸-5-나이트로-피리딘-2-아민(1g, 5.98 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50 atm 압력 및 20℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 증발시켜 3,4-다이메틸피리딘-2,5-다이아민(0.7g, 5.10 mmol, 85.30% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14406] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.90 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.01 (bds, 2H), 4.60 (bds, 2H), 7.27 (s, 1H).

[14407] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 137.2; 관측치 138.2; Rt =분.

[14408] *단계 5: N-(6-아미노-4,5-다이메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[14409] 2-[2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.4g, 1.48 mmol, Li^+)을 DMF(5 mL) 중 HATU(562.83 mg, 1.48 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 3,4-다이메틸피리딘-2,5-다이아민(203.06 mg, 1.48 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(칼럼: TRIART 100*20, 5 마이크로M, 물/ACN+NH_3 용리액으로서 혼합물)에 적용하여, *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.057g, 149.04 μmol, 10.07% 수율)를 얻었다.

[14410] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[14411] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.5; 관측치 383.2; Rt = 0.811분.

[14412] *단계 6: 카이럴 분리(**화합물 383** 및 **화합물 391**)*

[14413] *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(57 mg, 149.04 μmol)를, Chiralpak OD-H 250*30, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량 30 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 383** - *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(21 mg, 54.91 μmol, 36.84% 수율)(RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 14.05분)를 황색 고체로서 그리고**화합물 391** - *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-하이드록시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(22 mg, 57.52 μmol, 38.60% 수율)(RT (OD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 8.29분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[14414] **화합물 383: 체류 시간: 14.05분**

[14415] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.34 (m, 1H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 1.83 (d, 1H), 1.87 - 2.04 (m, 7H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 2.70 - 3.13 (m, 1H), 3.40 - 4.02 (m, 1H), 4.97 - 5.54 (m, 1H), 5.56 - 5.85 (m, 2H), 6.67 - 6.80 (m, 2H), 7.02 - 7.22 (m, 2H), 7.43 - 7.68 (m, 1H), 9.16 - 9.45 (m, 1H), 9.48 - 10.14 (m, 1H).

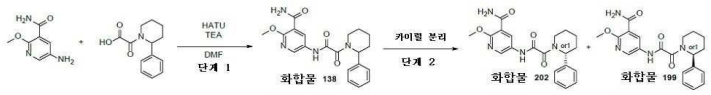
[14416] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 1.974분.

[14417] **화합물 391: 체류 시간: 8.29분**

[14418] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 - 1.06 (m, 3H), 1.18 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.76 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.04 (m, 7H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 2.66 - 3.18 (m, 1H), 3.41 - 4.00 (m, 1H), 5.00 - 5.55 (m, 1H), 5.57 - 5.85 (m, 2H), 6.71 - 6.78 (m, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 2H), 7.46 - 7.67 (m, 1H), 9.16 - 9.38 (m, 1H), 9.51 - 10.14 (m, 1H).

[14419] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 1.980분.

[14420] **실시예 691. 2-메톡시-5-(2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 138, 화합물 199 및 화합물 202)의 합성**

[14421] 

[14422] *단계 1: 2-메톡시-5-(2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 138**)의 합성*

[14423] DIPEA(138.52 mg, 1.07 mmol, 186.68 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(0.1g, 428.70 μmol) 및 5-아미노-2-메톡시-피리딘-3-카복스아마이드(71.66 mg, 428.70 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(179.31 mg, 471.57 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(117.4 mg, 307.00 μmol, 71.61% 수율)를 제공하였다.

[14424] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 5.69 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 11.08 (m, 1H).

[14425] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 3.030분.

[14426] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 199** 및 **화합물 202**)*

[14427] 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(46.2 mg, 120.81 μmol)를 Chiralpak IB 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 70-30; 유량 2 mL/분을 사용해서 분리시켜; **화합물 199** - 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[(2R)-2-페닐-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(22 mg, 57.53 μmol, 47.62% 수율)(RT = 7.02분)를 베이지색 고체로서 그리고 화합물 **202** - 2-메톡시-5-[[2-옥소-2-[(*2S*)-2-페닐-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24.15 mg, 63.15 μmol, 52.27% 수율)(RT = 7.71분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[14428] **화합물 199: 체류 시간: 7.02분**

[14429] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.53 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.76 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 11.09 (m, 1H).

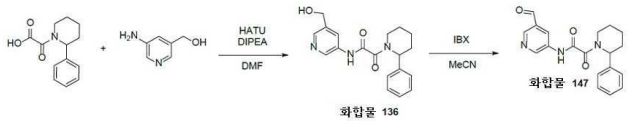
[14430] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 3.359분.

[14431] **화합물 202: 체류 시간: 7.71분**

[14432] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.55 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.75 (m, 2H), 8.53 (m, 2H), 11.09 (m, 1H).

[14433] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.2; 관측치 383.2; Rt = 3.360분.

[14434] **실시예 692. *N*-(5-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(화합물 136) 및 *N*-(5-폼일피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(화합물 147)의 합성**

[14435] 

[14436] *단계 1: N-(5-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(**화합물 136**)의 합성*

[14437] DIPEA(138.52 mg, 1.07 mmol, 186.68 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(0.1g, 428.70 μmol) 및 (5-아미노-3-피리딜)메탄올(53.22 mg, 428.70 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(179.31 mg, 471.57 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC에 적용하여 순수한 *N*-[5-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(0.1g, 294.65 μmol, 68.73% 수율)를 제공하였다.

[14438] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.42 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.42 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 11.10 (m, 1H).

[14439] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 339.4; 관측치 340.2; Rt = 2.490분.

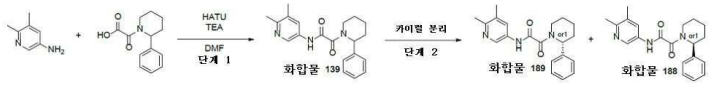
[14440] *단계 2: N-(5-폼일피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(**화합물 147**)의 합성*

[14441] *N*-[5-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(84.4 mg, 248.68 μmol) 및 2-아이오독시벤조산(90.53 mg, 323.29 μmol)을 MeCN(10 mL)에 용해시키고, 3시간 동안 환류하에 교반하였다. 얻어진 용액을 실온까지 냉각되게 하고, 여과지를 통해서 여과시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 고체 잔사를 이동상으로서 물-MeOH을 사용하는 HPLC로 정제하여 *N*-(5-폼일-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(14.6 mg, 43.28 μmol, 17.40% 수율)를 제공하였다.

[14442] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 8.72 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 9.76 (m, 1H), 10.10 (m, 1H).

[14443] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.4; 관측치 338.2; Rt = 3.284분.

[14444] **실시예 693. *N*-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(화합물 139, 화합물 189 및 화합물 188)의 합성**

[14445] 

[14446] *단계 1: N-(5,6-다이메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(**화합물 139**)의 합성*

[14447] DIPEA(138.52 mg, 1.07 mmol, 186.68 μL)을 DMF(10 mL) 중 각각의 5,6-다이메틸피리딘-3-아민(52.37 mg, 428.70 μmol) 및 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(0.1g, 428.70 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(179.31 mg, 471.57 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서,

이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 이동상으로서 40-60% MeCN)에 적용하여 순수한 *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(99.6 mg, 295.19 μmol, 68.86% 수율)를 제공하였다.

[14448] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ (ppm) 1.44 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 10.97 (m, 1H).

[14449] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.4; 관측치 338.2; Rt = 2.510분.

[14450] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 189** 및 **화합물 188**)*

[14451] *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(52.93 mg, 156.87 μmol)를 Chiralpak OJ-H 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용해서 분리시켜; **화합물 189** - *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2R*)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(26.84 mg, 79.55 μmol, 50.71% 수율)(RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 24.48분)를 베이지색 고체로서 그리고 화합물 **188** - *N*-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[(*2S*)-2-페닐-1-피페리딜]아세트아마이드(26.09 mg, 77.32 μmol, 49.29% 수율)(RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 10.69분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[14452] **화합물 189: 체류 시간: 24.48분**

[14453] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.49 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.80 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 10.94 (m, 1H).

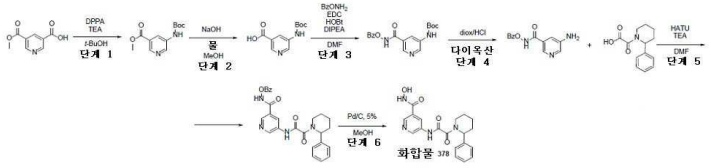
[14454] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 3.802분.

[14455] **화합물 188: 체류 시간: 10.69분**

[14456] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.51 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.80 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 10.93 (m, 1H).

[14457] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 337.2; 관측치 338.2; Rt = 3.808분.

[14458] **실시예 694. *N*-하이드록시-5-(2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 378)의 합성**

[14459] 

[14460] *단계 1: 메틸 5-((tert-부톡시카보닐)아미노)니코티네이트의 합성*

[14461] 5-메톡시카보닐피리딘-3-카복실산(4.23g, 23.35 mmol)의 일부를 건조 *tert*-부탄올(98.25g, 1.33 mol, 125 mL)에 용해시키고, 99% TEA(3.54g, 35.03 mmol, 4.88 mL) 및 다이페닐 포스포릴 아자이드(8.52g, 35.03 mmol)로 순차로 처리하였다. 이 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물과 DCM 간에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 상을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고, 농축시켜 메틸 5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-3-카복실레이트(8g, 조질물)를 생성하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다.

[14462] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 8.49 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.06 (bds, 1H).

[14463] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.2; 관측치 253.2; Rt = 1.216분.

[14464] *단계 2: 5-((tert-부톡시카보닐)아미노)니코틴산의 합성*

[14465] 메틸 5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-3-카복실레이트(8g, 31.71 mmol)를 MeOH(128 mL) 및 물(32 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨, 펄(1.90g, 47.57 mmol, 893.25 μL)을 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 교반하고, 이 혼합물을 농축시키고 잔사를 결과적인 슬러리가 pH 3에 도달할 때까지 1N HCl로 처리하였다. 잔사를 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 조질물을 CC(SiO_2, 구배 ACN/$CHCl_3$)에 적용하여 5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-3-카복실산(1.1g, 4.62 mmol, 14.56% 수율)을 생성하였다.

[14466] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 8.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.82 (bds, 1H).

[14467] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 238.2; 관측치 239.2; Rt = 0.964분.

[14468] *단계 3: tert-부틸(5-((벤조일옥시)카바모일)피리딘-3-일)카바메이트의 합성*

[14469] 5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-3-카복실산(0.2g, 839.49 μmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, *O*-벤질하이드록실아민(200.99 mg, 1.26 mmol, HCl), EDC(321.86 mg, 1.68 mmol), HOBt(124.78 mg, 923.44 μmol) 및 DIPEA(336.35 mg, 2.60 mmol, 453.30 μL)를 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하고, LCMS에 의해 제어하였다. 이 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석시키고, 염수(3*10mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-(벤질옥시카바모일)-3-피리딜]카바메이트(0.3g, 조질물)를 생성하였고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[14470] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 4.84 (s, 2H), 5.45 (bds, 2H), 7.40 (m, 5H), 8.01 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

[14471] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 1.221분.

[14472] *단계 4: 5-아미노-N-(벤조일옥시)니코틴아마이드의 합성*

[14473] *tert*-부틸 *N*-[5-(벤질옥시카바모일)-3-피리딜]카바메이트(0.3g, 873.68 μmol)를 다이옥산(1 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(318.55 mg, 8.74 mmol, 398.19 μL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켜, 5-아미노-*N*-벤질옥시-피리딘-3-카복스아마이드(0.3g, 조질물, HCl)를 생성하였고, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다.

[14474] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 243.2; 관측치 244.2; Rt = 0.780분.

[14475] *단계 5: N-(벤조일옥시)-5-(2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[14476] DMF(5 mL) 중 5-아미노-*N*-벤질옥시-피리딘-3-카복스아마이드(0.3g, 1.07 mmol, HCl), 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(250.17 mg, 1.07 mmol), TEA(325.58 mg, 3.22 mmol, 448.45 μL) 및 HATU(611.69 mg, 1.61 mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(30ml)로 희석시키고, 염수(3x30ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 조질물을 HPLC(30-55%2-7분; 물-MecN; 30ml/분; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하여, *N*-벤질옥시-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24.4 mg, 53.22 μmol, 4.96% 수율)를 생성하였다.

[14477] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 458.4; 관측치 459.2; Rt = 1.349분.

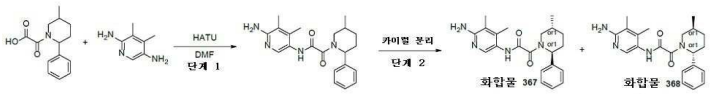
[14478] *단계 6: N-하이드록시-5-(2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 378**)의 합성*

[14479] *N*-벤질옥시-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(24.4 mg, 53.22 μmol)를 MeOH(2 mL)에 용해시키고, 활성탄 페이스트 상의 5% 팔라듐, 5R437(1.13 mg, 10.64 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 진공배기시키고, 수소를 가진 풍선을 첨가하였다. 이 혼합물을 LCMS에 의해 제어하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용액을 HPLC(10-50% 0.5-6.5분; 물-MeCN; 30ml/분; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하여, *N*-[5-(하이드록시카바모일)-3-피리딜]-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(4.1 mg, 11.13 μmol, 20.91%

수율)를 생성하였다.

[14480] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 369.2; Rt = 2.523분.

[14481] **실시예 695. *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 368, 화합물 367)의 합성**

[14482] 

[14483] *단계 1: N-(6-아미노-4,5-다이메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[14484] 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산(0.4g, 1.57 mmol, Li^+)을 DMF(5 mL) 중 HATU(598.25 mg, 1.57 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서, 3,4-다이메틸피리딘-2,5-다이아민(215.84 mg, 1.57 mmol)(위와 같이 제조됨)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(2-10분 45-60% 물+NH_3/MeOH+NH_3 (로딩 펌프 4 ml MeOH+NH_3); 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 적용하여, *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(0.19g, 518.48 μmol, 32.95% 수율)를 얻었다.

[14485] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[14486] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.082분.

[14487] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 368**, **화합물 368** 및 **화합물 367**)*

[14488] *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 518.48 μmol)를 Chiralpak IA-II 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30; 유량 11 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용해서 분리시켜; **화합물 368** 및 **화합물 368** - *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(83 mg, 226.49 μmol, 43.68% 수율)(RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 12.09분)를 황색 고체로서 그리고 화합물 **367** - *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(68.49 mg, 186.90 μmol, 36.05% 수율)(RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 15.44분)를 황색 고체로서 제공하였다. 샘플을 다음 조건에서 재정제하였다: 칼럼: Chiralpak OJ-H; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15, 13 mL/분; 45 mg의 순수한 **화합물 368**.

[14489] **화합물 368: 체류 시간: 12.09분**

[14490] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.38 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 2.07 (m, 7H), 2.12 - 2.25 (m, 1H), 2.68 - 3.24 (m, 1H), 3.35 - 4.07 (m, 1H), 5.12 - 5.57 (m, 1H), 5.58 - 6.47 (m, 2H), 7.07 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.42 (m, 4H), 7.46 - 7.68 (m, 1H), 9.47 - 10.19 (m, 1H).

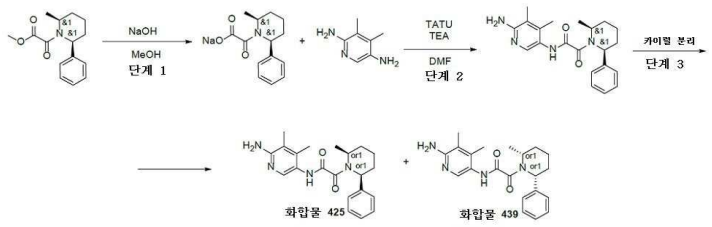
[14491] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 2.550분.

[14492] **화합물 367: 체류 시간: 15.44분**

[14493] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.95 - 1.07 (m, 3H), 1.24 - 1.39 (m, 1H), 1.40 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 2.12 (m, 7H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.53 - 2.73 (m, 1H), 2.89 - 3.24 (m, 1H), 3.41 - 4.13 (m, 1H), 5.10 - 5.57 (m, 1H), 5.57 - 5.89 (m, 2H), 7.12 - 7.26 (m, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.69 (m, 1H), 9.39 - 10.29 (m, 1H).

[14494] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 2.544분.

[14495] **실시예 696. *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸피리딘-3-일)-2-(2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 425, 화합물 439)의 합성**

[14496] 

[14497] *단계 1: 나트륨 rac-2-((2R,6R)-2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[14498] MeOH(25 mL) 중 메틸 2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.92g, 3.52 mmol)의 용액에 수산화나트륨, 펄(154.90 mg, 3.87 mmol, 72.72 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 이어서 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 다음 단계에서 나트륨염 ([2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨(0.9g, 3.34 mmol, 94.94% 수율)으로서 사용하였다.

[14499] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

[14500] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 247.2; 관측치 248.2; Rt = 1.181분.

[14501] *단계 2: N-(6-아미노-4,5-다이메틸피리딘-3-일)-2-(2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드의 합성*

[14502] [2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨(0.45, 1.67 mmol), TATU(645.88 mg, 2.01 mmol) 및 TEA(169.11 mg, 1.67 mmol, 232.93 μL)를 건식 DMF(8 mL)에 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 3,4-다이메틸피리딘-2,5-다이아민(229.26 mg, 1.67 mmol)(위와 같이 제조됨)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(0.5-6.5분; 물-MeOH(+NH_3); 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 R1; 칼럼 YMC-Actus Triat 20*100mm)에 적용하였다. *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(122.3 mg, 333.74 μmol, 19.97% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[14503] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 5H), 8.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

[14504] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 0.954분.

[14505] *단계 3: 카이럴 분리(**화합물 425** 및 **화합물 439**)*

[14506] *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(120 mg, 327.46 μmol)를 Chiralpak OJ-H 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 425** - *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(52.57 mg, 143.46 μmol, 43.81% 수율)(RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 31.68분)를 백색 고체로서 그리고 화합물 **439** - *N*-(6-아미노-4,5-다이메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50.39 mg, 137.51 μmol, 41.99% 수율)(RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) = 13.17분)를 백색 고체로서 제공하였다.

[14507] **화합물 425**

[14508] **체류 시간: 31.68분**

[14509] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.67 - 0.91 (m, 3H), 1.47 - 1.62 (m, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 3H), 1.87 - 2.16 (m, 7H), 3.99 - 4.86 (m, 1H), 5.07 - 5.62 (m, 1H), 5.62 - 5.91 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.70 (m, 1H), 9.54 - 10.21 (m, 1H).

[14510] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 3.980분.

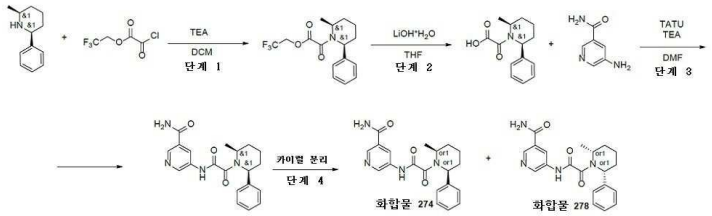
[14511] **화합물 439: 체류 시간: 13.17분**

[14512] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.62 - 0.84 (m, 3H), 1.48 - 1.64 (m, 2H), 1.65 - 1.84 (m, 3H), 1.85

- 2.20 (m, 7H), 3.94 - 4.78 (m, 1H), 5.13 - 5.61 (m, 1H), 5.62 - 5.83 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (t, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.54 (m, 2H), 7.57 - 7.72 (m, 1H), 9.49 - 10.27 (m, 1H).

[14513] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 3.971분.

[14514] **실시예 697. 5-(2-(2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 278, 화합물 274)의 합성**

[14515] 

[14516] *단계 1: rac-2,2,2-트라이플루오로에틸 2-((2S,6S)-2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[14517] CM(10 mL) 중 (*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-피페리딘(0.23g, 1.31 mmol)의 용액에 TEA(159.35 mg, 1.57 mmol, 219.48 μL)에 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(274.99 mg, 1.44 mmol)를 0℃에서 불활성 분위기하에 첨가하였다. 1시간 후에, 이 반응 혼합물을 물로 반응중지시키고, DCM을 건조시키고, 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.43g, 1.31 mmol, 99.50% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[14518] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.58 (d, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (m, 4H).

[14519] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 329.2; 관측치 330.2; Rt = 1.532분.

[14520] *단계 2: rac-2-((2S,6S)-2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트산의 합성*

[14521] THF(25 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.43g, 1.31 mmol)의 용액에 수산화리튬 수화물(65.75 mg, 1.57 mmol, 43.54 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 이어서 얻어진 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 물에 용해시키고, DCM으로 3회 세척하였다. 물을 pH=1로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하고, 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.26g, 1.05 mmol, 80.52% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다

[14522] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 2.61 (d, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.87 (m, 1H).

[14523] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 247.2; 관측치 248.2; Rt = 1.028분.

[14524] *단계 3: 5-(2-(2-메틸-6-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[14525] 2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.26g, 1.05 mmol), TATU(372.49 mg, 1.16 mmol) 및 TEA(212.78 mg, 2.10 mmol, 293.09 μL)를 건식 DMF(15 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(144.19 mg, 1.05 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(2-7분 25-50% MeCN, 30 ml/분 Sunfire c18 5μM)에 적용하였다. 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(166.2 mg, 453.59 μmol, 43.14% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[14526] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 6.42 (m, 2H), 7.36 (m, 5H), 8.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.91 (s, 1H),

[14527] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 1.233분.

[14528] *단계 4: 카이럴 분리(**화합물 278** 및 **화합물 274***

[14529] 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(166.2 mg, 453.59 μmol)를 Chiralpak AS-H 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40; 유량 2 mL/분을 사용해서 분리시켜; **화합물 278** - 5-[[2-[(*2R,6R*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(47.87 mg, 130.64 μmol, 28.80% 수율)(RT = 4.54분)를 베이지색 고체로서 그리고 화합물 **274** - 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(51.47 mg, 140.36 μmol, 30.94% 수율)(RT = 3.59분)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[14530] **화합물 278: 체류 시간: 4.54분**

[14531] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.64 - 0.82 (m, 3H), 1.48 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.67 (m, 1H), 1.69 - 1.96 (m, 3H), 2.53 - 2.62 (m, 1H), 3.98 - 4.83 (m, 1H), 5.05 - 5.82 (m, 1H), 7.19 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.50 (m, 4H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 8.09 - 8.25 (m, 1H), 8.40 - 8.54 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.97 (m, 1H), 11.25 (s, 1H).

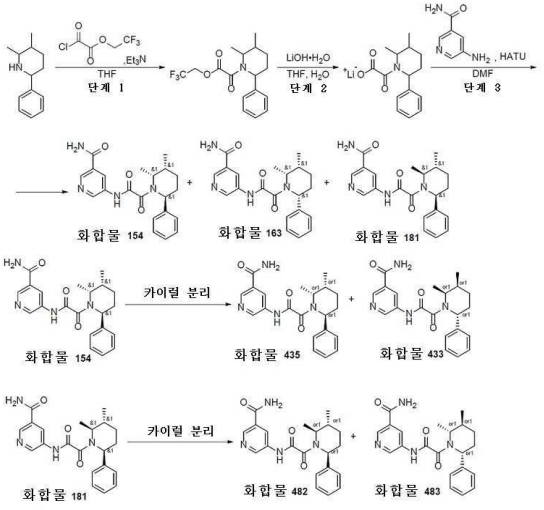
[14532] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 3.046분.

[14533] **화합물 274: 체류 시간: 3.59분**

[14534] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.66 - 0.86 (m, 3H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.63 (m, 1H), 1.70 - 1.92 (m, 3H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 4.00 - 4.80 (m, 1H), 5.05 - 5.80 (m, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.52 (m, 4H), 7.54 - 7.67 (m, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 1H), 8.68 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.25 (s, 1H).

[14535] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 366.2; 관측치 367.2; Rt = 3.048분.

[14536] **실시예 698. *rac*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, *rac*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*R*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 *rac*-5-[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 154, 화합물 163 및 화합물 181)의 합성; 5-[[2-[(2*S*,3*S*,6*R*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 435 및 화합물 433)로 카이럴 분리; -[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,3*S*,6*R*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 482 및 화합물 483)로 카이럴 분리**

[14537] 

[14538] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14539] THF(10 mL) 중 2,3-다이메틸-6-페닐-피페리딘(0.5g, 2.64 mmol) 및 트라이에틸아민(267.28 mg, 2.64 mmol, 368.15 μL)의 교반된 용액에 -10℃에서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(503.19 mg, 2.64 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(0.8g, 조질물)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[14540] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.0; Rt = 1.571분.

[14541] *단계 2: [2-(2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]옥시리튬의 합성*

[14542] 물(2 mL) 및 THF(20 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(0.8g, 2.33 mmol)의 교반된 용액에, 98% 수산화리튬 일수화물(97.78 mg, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 [2-(2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]옥시리튬(0.5g, 조질물)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계 반응을 위하여 사용하였다.

[14543] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 261.1; 관측치 262.2; Rt = 1.109분.

[14544] *단계 3: rac-5-[[2-[(2R,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, rac-5-[[2-[(2R,3R,6R)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 rac-5-[[2-[(2S,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 154**, **화합물 163** 및 **화합물 181**)의 합성*

[14545] DMF(5 mL) 중 [2-(2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]옥시리튬(0.5g, 1.87 mmol)의 교반된 용액에 HATU(711.38 mg, 1.87 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 10분 후, 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(256.58 mg, 1.87 mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반되게 하였다. 얻어진 반응 혼합물을 역상 HPLC(이동상: 0.5 - 6.5분; 물 - 아세토나이트릴, 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 19*100 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *rac*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 154**, 27.7 mg), *rac*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*R*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 163**, 24.30 mg) 및 *rac*-5-[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 181**, 35.2 mg)를 황색 고체로서 얻었다.

[14546] **화합물 154:**

[14547] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.85 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.62 (m, 1H), 8.43 (m, 3H), 8.88 (m, 1H), 10.98 (m, 1H).

[14548] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.199분.

[14549] **화합물 163:**

[14550] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.54 (m, 3H), 0.80 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.30 (m, 1H).

[14551] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.222분.

[14552] **화합물 181:**

[14553] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.82 (m, 3H), 1.00 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.84 (m, 2H), 11.29 (s, 1H).

[14554] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.215분.

[14555] *단계 4: 5-[[2-[(2S,3S,6R)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 카이럴 분리*

[14556] *rac*-5-[[2-[(2*R*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 154**)를 카이럴 분리(칼럼: Chiralpak IC-I, 250 * 20 mm, 5 um; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 12 mL/분)에 적용하여, (**화합물 435**) 및 (**화합물 433**)을 황색 고체로서 얻었다.

[14557] **화합물 435:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 3.039분.

[14558] 카이럴 HPLC: Rt = 18.22분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20; 유량: 0.6 mL/분).

[14559] **화합물 433:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 3.030분

[14560] 카이럴 HPLC: Rt = 17.00분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 60-20-20; 유량: 0.6 mL/분).

[14561] *단계 5: 5-[[2-[(2S,3R,6S)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,3S,6R)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 482 및 화합물 483**)의 카이럴 분리*

[14562] *rac*-5-[[2-[(2*S*,3*R*,6*S*)-2,3-다이메틸-6-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 181**)를 카이럴 분리(Chiralpak OJ, 250 * 30 mm, 20 um; 이동상: CO_2-MeOH, 60-40; 유량: 90 mL/분)에 적용하여, (**화합물 482**) 및 (**화합물 483**)을 황색 고체로서 얻었다.

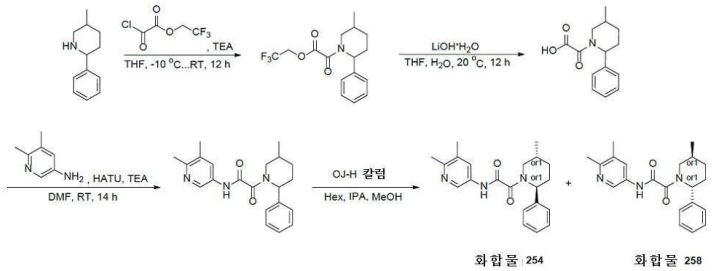
[14563] **화합물 482:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 4.815분.

[14564] 카이럴 HPLC: Rt = 2.61분 (칼럼: OJ-H; 이동상: CO_2-MeOH, 60-40; 유량: 2.0 mL/분).

[14565] **화합물 483:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 4.817분.

[14566] 카이럴 HPLC: Rt = 4.13분 (칼럼: OJ-H; 이동상: CO_2-MeOH, 60-40; 유량: 2.0 mL/분).

[14567] **실시예 699. N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 254) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 258)의 합성**

[14568] 

[14569] *단계 1: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14570] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(5.43g, 28.53 mmol를 THF(50 mL) 중 5-메틸-2-페닐-피페리딘(5g, 28.53 mmol) 및 트라이에틸아민(2.89g, 28.53 mmol, 3.98 mL)의 용액에 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(9g, 27.33 mmol, 95.80% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14571] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 5.10 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.40 (m, 3H).

[14572] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 329.1; 관측치 330.1; Rt = 1.496분.

[14573] *단계 2: 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산의 합성*

[14574] 수산화리튬(654.50 mg, 27.33 mmol)을 THF(100 mL) 및 물(10 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세테이트(9g, 27.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산(5g, 19.67 mmol, 71.96% 수율, Li+)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14575] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.32 (m, 2H).

[14576] LCMS(ESI): Acid$[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.1.1; 관측치 248.2; Rt = 1.133분.

[14577] *단계 3: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[14578] DIPEA(261.32 mg, 2.02 mmol, 352.18 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산(0.2g, 808.77 μmol) 및 5,6-다이메틸피리딘-3-아민(98.81 mg, 808.77 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(338.27 mg, 889.65 μmol)의 추가의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 mm 5 mkm 칼럼, 이동상으로서 H_2O-MeOH)에 적용하여, 순수한 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(70 mg, 199.18 μmol, 24.63% 수율)를 제공하였다.

[14579] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.4; Rt = 2.702분.

[14580] *단계 4: N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 254**) 및 N-(5,6-다이메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 258**)의 합성*

[14581] 카이럴 분리 조건: 역상 및 구배: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 12 ml/분 칼럼:OJ-H (250*20, 5 mkm); **화합물 254**에 대한 Rel.시간 15.77분 **화합물 258**에 대한 Rel.시간 10.18분

[14582] **화합물 254:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 15.778분.

[14583] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.59 - 1.72 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.99 - 2.14 (m, 1H), 2.16 - 2.25 (m, 4H), 2.32 - 2.37 (m, 3H), 2.72 - 3.23 (m, 1H), 3.40 - 4.07 (m, 1H), 5.11 - 5.62 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.70 - 7.86 (m, 1H), 8.37 - 8.60 (m, 1H), 10.85 - 11.01 (m, 1H).

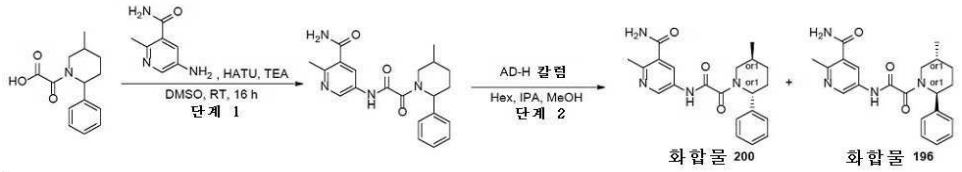
[14584] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 4.089분.

[14585] **화합물 258:** RT (OJ-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 10.184분.

[14586] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.26 (m, 4H), 2.32 - 2.38 (m, 3H), 2.73 - 3.25 (m, 1H), 3.41 - 4.05 (m, 1H), 5.03 - 5.68 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.73 - 7.86 (m, 1H), 8.36 - 8.54 (m, 1H), 10.84 - 11.00 (m, 1H).

[14587] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.2; Rt = 4.081분.

[14588] **실시예 700. 2-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 200) 및 2-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 196)의 합성**



[14589]

[14590] *단계 1: 2-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14591] 5-아미노-2-메틸-피리딘-3-카복스아마이드(213.95 mg, 1.42 mmol), 2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세트산(350 mg, 1.42 mmol), HATU(591.97 mg, 1.56 mmol), 및 TEA(157.54 mg, 1.56 mmol, 217.00 μL)를 DMSO(5 mL)에 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. DMSO 중 용액을 HPLC(2-10분35-60% 물-MeCN+NH_3(로딩 펌프 4 ml MeCN+NH_3); 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 적용하여, 2-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(302 mg, 793.82 μmol, 56.09% 수율)를 제공하였다. HPLC 후 최종 생성물을 3개의 분획으로 얻었다. 분획 1 및 2를 다음 단계를 위하여 카이럴 분리에 적용하였다.

[14592] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 3.064분.

[14593] *단계 2: 2-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 200**) 및 2-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 196**)의 합성*

[14594] 2-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(142.3 mg, 374.04 μmol)를 카이럴 분리시켜(샘플 정보: AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분), **화합물 200** - 2-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(46.9 mg, 123.28 μmol, 32.96% 수율) 및 화합물 **196** - 2-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(35.7 mg, 142.30 μmol, 25.09% 수율)를 제공하였다.

[14595] **화합물 196:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 29.9분.

[14596] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.51 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 11.10 (m, 1H).

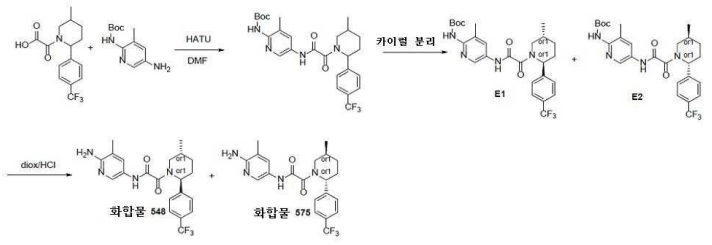
[14597] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 4.332분.

[14598] **화합물 200:** RT (AD-H, 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 mL/분) = 12.8분.

[14599] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 11.10 (m, 1H).

[14600] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 4.330분.

[14601] **실시예 701. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 548, 화합물 575)의 합성**



[14602]

[14603] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피*

리딘-2-일)카바메이트의 합성

[14604] 2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.3g, 931.02 μmol, Li^+)을 DMF(5 mL) 중 HATU(389.40 mg, 1.02 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 *tert*-부틸 *N*-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(207.87 mg, 931.02 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; 물-MeCN 용리 혼합물로서)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.1555g, 298.73 μmol, 32.09% 수율)를 얻었다.

[14605] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 4.261분.

[14606] *단계 2: 카이럴 분리*

[14607] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(217.2 mg, 417.26 μmol)를 Chiralpak IC 200*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량 15 mL/분; 주입 용적: 300mkl를 사용하여 분리시켜; E1 - *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(52.94 mg, 101.70 μmol, 24.37% 수율)(RT = 21.62분) 및 E2 - *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(61.88 mg, 118.88 μmol, 28.49% 수율)(RT = 25.74분)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IC-3, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.155 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 15.75분 및 E2의 경우 19.80분.

[14608] **E1: 체류 시간: 15.75분**

[14609] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.301분.

[14610] **E2: 체류 시간: 19.80분**

[14611] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 1.302분.

[14612] **단계 3: *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 548 및 화합물 575)의 합성**

[14613] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(61.88 mg, 118.88 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.05294g, 101.70 μmol)를 물(3 mL) 및 다이옥산(1 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 100℃까지 12시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; 물-MeCN 용리 혼합물로서)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.022g, 52.33 μmol, 44.02% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0255g, 60.65 μmol, 59.64% 수율)를 얻었다.

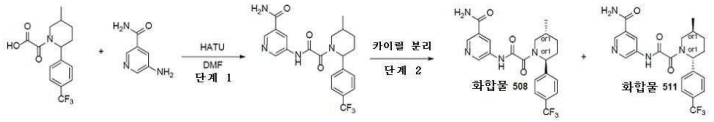
[14614] **화합물 548:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.16 - 2.29 (m, 1H), 2.70 - 3.23 (m, 1H), 3.45 - 4.08 (m, 1H), 5.20 - 5.67 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.30 - 10.61 (m, 1H).

[14615] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.728분.

[14616] **화합물 575:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.24 - 1.39 (m, 1H), 1.55 - 1.67 (m, 1H), 1.75 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 2.16 - 2.29 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.46 - 4.06 (m, 1H), 5.19 - 5.64 (m, 3H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 7.69 - 7.80 (m, 2H), 7.90 - 8.06 (m, 1H), 10.45 - 10.55 (m, 1H).

[14617] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 2.647분.

[14618] **실시예 702. 5-(2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 511, 화합물 508)의 합성**

[14619] 

[14620] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[14621] 2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.3g, 931.02 μmol, Li^+)를 DMF(5 mL) 중 HATU(389.40 mg, 1.02 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(127.68 mg, 931.02 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; 물-MeCN 용리 혼합물로서)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1145. g, 263.58 μmol, 28.31% 수율)를 얻었다.

[14622] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.492분.

[14623] *단계 2: 카이랄 분리(**화합물 511** 및 **화합물 508**)*

[14624] 5-[[2-[5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(114.5 mg, 263.58 μmol)를 Chiralpak IC 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 300mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 511** - 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(50.03 mg, 115.17 μmol, 43.69% 수율)(RT = 22.82분) 및 화합물 **508** - 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(58.4 mg, 134.43 μmol, 51% 수율)(RT = 38.04분)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IC-3, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 511**의 경우 16.70분 및 **화합물 508**의 경우 27.34분.

[14625] **화합물 511: 체류 시간: 16.70분**

[14626] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.27 - 1.40 (m, 1H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.30 (m, 1H), 2.78 - 3.27 (m, 1H), 3.50 - 4.09 (m, 1H), 5.20 - 5.68 (m, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 3H), 7.68 - 7.83 (m, 2H), 8.05 - 8.19 (m, 1H), 8.42 - 8.55 (m, 1H), 8.70 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.97 (m, 1H), 11.15 - 11.36 (m, 1H).

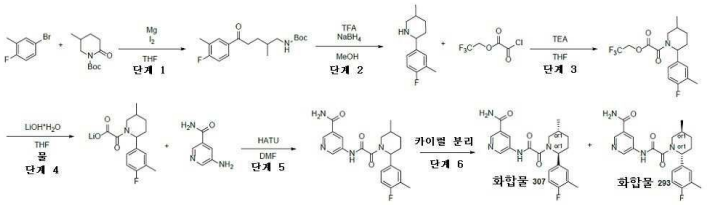
[14627] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 2.927분.

[14628] **화합물 508: 체류 시간: 27.34분**

[14629] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.05 (m, 3H), 1.28 - 1.40 (m, 1H), 1.58 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.94 (m, 1H), 2.03 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.74 - 3.26 (m, 1H), 3.49 - 4.10 (m, 1H), 5.22 - 5.88 (m, 1H), 7.50 - 7.64 (m, 3H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 8.08 - 8.24 (m, 1H), 8.40 - 8.54 (m, 1H), 8.72 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 11.11 - 11.40 (m, 1H).

[14630] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 2.929분.

[14631] **실시예 703. 5-(2-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 307, 화합물 293)의 합성**

[14632] 

[14633] *단계 1: tert-부틸(5-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸-5-옥소펜틸)카바메이트의 합성*

[14634] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5.64g, 26.45 mmol)(THF 용액 중 15%)를 실온까지 냉각시키고, THF(50 mL) 중 4-브로모-1-플루오로-2-메틸-벤젠(5g, 26.45 mmol, 3.36 mL)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이어서 NH_4Cl 수성 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x40ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고,증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(5g, 15.46 mmol, 58.45% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14635] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.85 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.12 (m, 3H).

[14636] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 223.2; 관측치 224.2; Rt = 1.556분

[14637] *단계 2: 2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[14638] *tert*-부틸 *N*-[5-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(5g, 15.46 mmol)를 트라이플루오로아세트산(44.07g, 386.52 mmol, 29.78 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 pH 11 내지 12까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(584.92 mg, 15.46 mmol, 546.65 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4x40ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켜 2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-피페리딘(1.4g, 6.75 mmol, 43.68% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14639] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.82 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 4.17 (bds, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.22 (m, 2H).

[14640] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 207.2; 관측치 208.2; Rt = 0.950분.

[14641] *단계 3: 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[14642] 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(919.04 mg, 4.82 mmol)를 THF(20 mL) 중 2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-피페리딘(1g, 4.82 mmol) 및 TEA(488.17 mg, 4.82 mmol, 672.40 μL)의 용액에 -10℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과 제거하였다. 여과액을 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.7g, 4.70 mmol, 97.52% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14643] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 (d, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 7.20 (m, 3H).

[14644] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 361.2; 관측치 362.2; Rt = 1.645분

[14645] *단계 4: 리튬 2-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세테이트의 합성*

[14646] 98% 수산화리튬 일수화물(197.43 mg, 4.70 mmol, 130.75 μL)를 물(3 mL) 및 THF(30 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.7g, 4.70 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 [2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(1g, 3.51 mmol, 74.52% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14647] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[14648] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 285.2; 관측치 286.2; Rt =분.

[14649] *단계 5: 5-(2-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[14650] [2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(0.3g, 1.05 mmol)을 DMF(5 mL) 중 HATU(399.91 mg, 1.05 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(144.24 mg, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 MeCN-물)에 적용하여, 5-[[2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1354g, 339.83 μmol, 32.31% 수율)를 얻었다.

[14651] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)

[14652] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 3.091분

[14653] *단계 6: 카이럴 분리(**화합물 307** 및 화합물 **293**)*

[14654] 5-(2-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(135.4 mg, 339.83 μmol)를 Chiralpak IC-I 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 50-5-25; 유량 10 mL/분; 주입 용적: 900mkl을 사용하여 분리시켜; **화합물 307** - 5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(41 mg, 102.90 μmol, 30.28% 수율)(RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 9.67분)를 황색 고체로서 그리고 및 화합물 **293** - 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(60.8 mg, 143.91 μmol, 35.87% 수율)(RT (IC-3, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.155ml/분) = 15.26분)를 황색 고체로서 제공하였다.

[14655] **화합물 307: 체류 시간: 9.67분**

[14656] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.00 - 1.05 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.01 - 2.15 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 4H), 2.80 - 3.19 (m, 1H), 3.47 - 4.03 (m, 1H), 5.07 - 5.61 (m, 1H), 7.11 - 7.29 (m, 3H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 8.10 - 8.23 (m, 1H), 8.43 - 8.56 (m, 1H), 8.74 - 8.83 (m, 1H), 8.83 - 9.00 (m, 1H), 11.16 - 11.32 (m, 1H).

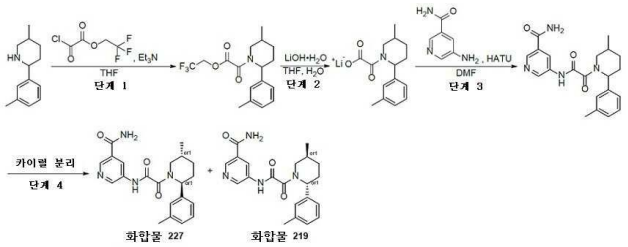
[14657] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 3.274분.

[14658] **화합물 293: 체류 시간: 15.26분**

[14659] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 - 1.06 (m, 3H), 1.23 - 1.41 (m, 1H), 1.63 - 1.79 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 2.16 - 2.28 (m, 4H), 2.79 - 3.24 (m, 1H), 3.49 - 4.05 (m, 1H), 5.08 - 5.62 (m, 1H), 7.11 - 7.30 (m, 3H), 7.53 - 7.68 (m, 1H), 8.07 - 8.29 (m, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 1H), 8.74 - 8.82 (m, 1H), 8.82 - 8.94 (m, 1H), 11.15 - 11.35 (m, 1H).

[14660] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 3.264분.

[14661] **실시예 704. 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 227 및 화합물 219)의 합성**

[14662] 

[14663] *tert-부틸 N-[2-메틸-5-(m-톨릴)-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[14664] THF(30 mL) 중 5-메틸-2-(*m*-톨릴)피페리딘(1g, 5.28 mmol) 및 트라이에틸아민(534.56 mg, 5.28 mmol, 736.31 μL)의 교반된 용액에 -10℃에서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(1.01g, 5.28 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.6g, 4.66 mmol, 88.21% 수율)를 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[14665] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 343.2; 관측치 344.2; Rt = 1.590분.

[14666] *단계 2: [2-[5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시리튬의 합성*

[14667] THF(20 mL) 및 물(2 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.6g, 4.66 mmol)의 교반된 용액에 98% 수산화리튬 일수화물(195.55 mg, 4.66 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반되게 하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 [2-[5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(0.9g, 3.37 mmol, 72.27% 수율)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[14668] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 261.1; 관측치 262.2; Rt = 1.110분.

[14669] *단계 3: 5-[[2-[5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14670] DMF(5 mL) 중 [2-[5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(0.3g, 1.12 mmol)의 교반된 용액에 HATU(426.83 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 10분 후, 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(153.95 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제(용리액: 물-아세토나이트릴, 28%, 0.5 - 6.5분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분; 칼럼: SunFire 19*100 mm, 5 um)에 작용하여 5-[[2-[5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0844g, 221.85 μmol, 19.76% 수율)를 얻었다.

[14671] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 3.375분.

[14672] *5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(m-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 227** 및 **화합물 219**)의 카이럴 분리*

[14673] 5-[[2-[5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.084g, 220.80 μmol)를 카이럴 크로마토그래피(칼럼: Chiralpak IA II, 250*20 mm, 5 um, 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15, 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 227**, 33 mg) 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(*m*-톨릴)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 219**, 31 mg)를 황색 고체로서 제공하였다.

[14674] **화합물 227:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.26 (m, 1H).

[14675] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.4; Rt = 3.232분.

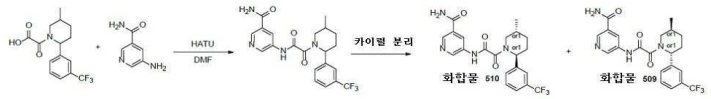
[14676] 카이럴 HPLC: Rt = 24.77분 (칼럼: IA; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[14677] **화합물 219:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.04 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 11.26 (m, 1H).

[14678] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 3.248분.

[14679] 카이럴 HPLC: Rt = 31.95분 (칼럼: IA; 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 70-15-15; 유량: 0.6 mL/분).

[14680] **실시예 705. 5-(2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드 (화합물 509, 화합물 510)의 합성**

[14681] 

[14682] *단계 1: 5-(2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[14683] 2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.3g, 931.02 μmol, Li^+)을 DMF(5 mL) 중 HATU(354.00 mg, 931.02 μmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(127.68 mg, 931.02 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; 물-MeCN 용리 혼합물로서)에 적용하여, 5-[[2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.166g, 382.13 μmol, 41.04% 수율)를 얻었다.

[14684] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.308분.

[14685] *단계 2: 카이럴 분리(**화합물 509** 및 **화합물 510**)*

[14686] 5-[[2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(166 mg, 382.13 μmol)를 Chiralpak IC-I 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 400mkl를 사용하여 분리시켜; **화합물 509** - 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(60.41 mg, 139.06 μmol, 36.39% 수율)(RT = 22.68분) 및 화합물 **510** - 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(54.87 mg, 166 μmol, 33.05% 수율)(RT = 15.63분)를 제공하였다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 0.6 ml/분) 에서의 체류 시간: **화합물 509**의 경우 23.08분 및 **화합물 510**의 경우 15.71분.

[14687] **화합물 509: 체류 시간: 23.08분**

[14688] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.18 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.74 - 3.28 (m, 1H), 3.49 - 4.07 (m, 1H), 5.20 - 5.64 (m, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 5H), 8.06 - 8.25 (m, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 1H), 8.68 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.93 (m, 1H), 11.21 - 11.32 (m, 1H).

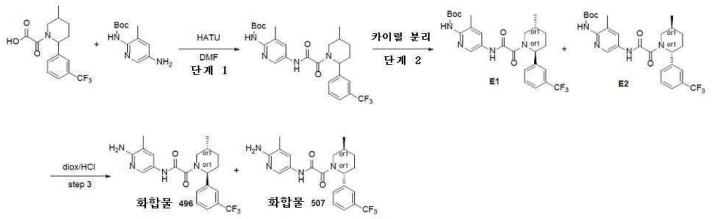
[14689] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.363분.

[14690] **화합물 510: 체류 시간: 15.71분**

[14691] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 1H), 1.57 - 1.67 (m, 1H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.32 (m, 1H), 2.74 - 3.27 (m, 1H), 3.48 - 4.10 (m, 1H), 5.24 - 5.65 (m, 1H), 7.55 - 7.70 (m, 5H), 8.07 - 8.22 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 11.17 - 11.37 (m, 1H).

[14692] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.367분.

[14693] **실시예 706. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 507, 화합물 496)의 합성**

[14694] 

[14695] *단계 1: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14696] 2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.3g, 931.02 μmol, Li^+)을 DMF(5 mL)중 HATU(389.40 mg, 1.02 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 *tert*-부틸 *N*-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(207.87 mg, 931.02 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(칼럼: SunFire 19*100mm, 5 mkl; 물-MeCN 용리 혼합물로서)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜] 카바메이트(323.90 mg, 622.24 μmol, 66.83% 수율)를 얻었다.

[14697] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 4.245분.

[14698] *단계 2: 카이럴 분리*

[14699] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸] 아미노]-2-피리딜]카바메이트(323.9 mg, 620.51 μmol)를 Chiralpak IC 250*20, 5mkm 칼럼; 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10; 유량 12 mL/분; 주입 용적: 200mkl을 사용하여 분리시켜; E1 - *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(132.86 mg, 255.23 μmol, 41.13% 수율)(RT = 39.76분) 및 E2- *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(107.18 mg, 205.90 μmol, 33.18% 수율)(RT = 32.18분)를 제공하였다다. 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 80-10-10, 0.6 ml/분) 에서의 체류 시간: E1의 경우 25.79분 및 E2의 경우 23.60분.

[14700] **E1: 체류 시간: 25.79분**

[14701] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 6.125분.

[14702] **E2: 체류 시간: 23.60분**

[14703] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 520.2; 관측치 521.2; Rt = 6.199분.

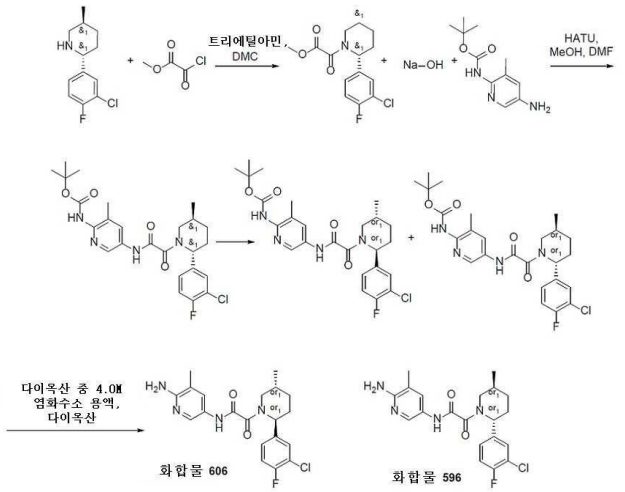
[14704] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 507 및 화합물 496**)의 합성*

[14705] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.107g, 205.55 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.132g, 253.58 μmol)를 diox/HCl(3 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고, 잔사를 HPLC(칼럼: Triart 20*100mm, 5 mkl; 물-MeOH+NH_3 용리 혼합물로서)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0582g, 138.43 μmol, 67.34% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0156g, 37.11 μmol, 14.63% 수율)를 얻었다.

[14706] **화합물 507:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.063분.

[14707] **화합물 496:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 420.2; 관측치 421.2; Rt = 1.072분.

[14708] **실시예 707. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 606) 및 *N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 596)*의 합성**

[14709] 

[14710] *단계 1: 메틸 2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14711] DCM 중 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-피페리딘(0.5g, 2.20 mmol) 및 트라이에틸아민(266.63 mg, 2.63 mmol, 367.27 μL)의 용액에 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(295.90 mg, 2.42 mmol) 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 Et2O로 희석시키고, 여과시키고, 이어서 건조 상태로 증발시켜 메틸 2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.75g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14712] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.08 (d, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 2H), 3.23 (dd, 2H), 3.80 - 3.91 (two 단일선, 3H), 5.72 (s, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 3H).

[14713] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.1; 관측치 314.2; Rt = 1.453분.

[14714] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14715] MeOH(12.50 mL) 중 메틸 2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.75g, 2.39 mmol)의 용액에 하이드록시나트륨(105.17 mg, 2.63 mmol, 49.38 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOH로 재증발시켰다. 그 후, 고체를 DMF에 용해시키고, HATU(908.91 mg, 2.39 mmol)를 첨가하고 나서 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(533.71 mg, 2.39 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(55-80% 2-7분 물-아세토나이트릴; 유량: 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분, 아세토나이트릴); 칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um)에 적용하였다. 두 분획의 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(654.6 mg, 1.30 mmol, 54.23% 수율)를 얻었다: 385.7mg(LCMS로 100%, 거의 단일 부분입체이성질체) 및 268.9mg(LCMS로 100%, 3:1 = 트랜스/시스).

[14716] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.06 (m, 3H), 1.47 (m, 10H), 1.79 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2.17 - 2.24 (m, 2H), 3.23 (dd, 2H), 3.80 - 3.91 (two 단일선, 3H), 5.72 (s, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 3H).

[14717] LCMS(ESI): $[M+]^+$ m/z: 계산치 504.2; 관측치 505.4; Rt = 3.312분.

[14718] *단계 3: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미*

노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P1) 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(P2)의 합성

[14719] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(385.7 mg, 763.79 μmol)를 카이럴 분리시켜(칼럼: Chiralpak IC (250*20 mm, 5 mkm); 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15; 유량: 14 mL/분; 칼럼 온도: 20℃; 파장: 205 nm), rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(106.44 mg, 27.60% 수율; **P1**) 및 rel-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(131.29 mg, 34.04% 수율; **P2**)를 제공하였다.

[14720] **P2:** LCMS(ESI): $[M+]^+$ m/z: 계산치 504.9; 관측치 505.2; Rt = 6.158분.

[14721] RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 14 ml/분) = 29.07분

[14722] **P1:** LCMS(ESI): $[M-BOC]^+$ m/z: 계산치 504.9; 관측치 449.2; Rt = 6.163분.

[14723] RT (IA-3, 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15, 14 ml/분) = 25.61분

[14724] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 606**)의 합성*

[14725] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(106.44 mg, 210.78 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(38.43 mg, 1.05 mmol, 48.03 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(40-100% 2-7분 물-MeOH-NH_3; 유량: 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분, MeOH+NH_3); 칼럼: ymc-actus triat 100*19 mm 5 um (L))를 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(43.6 mg, 107.69 μmol, 51.09% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[14726] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.24 - 1.37 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.95 - 2.07 (m, 4H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 2.69 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 4.03 (m, 1H), 5.09 - 5.54 (m, 1H), 5.58 - 5.66 (m, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 1H), 10.38 - 10.60 (m, 1H).

[14727] LCMS(ESI): $[M+]^+$ m/z: 계산치 404.1; 관측치 405.2; Rt = 2.663분.

[14728] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 596**)의 합성*

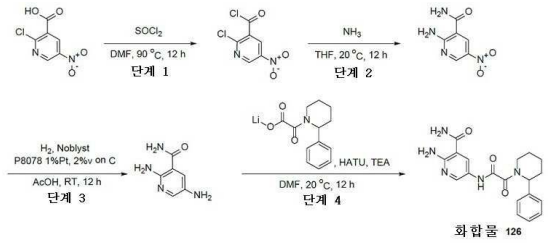
[14729] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(131.29 mg, 259.99 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(47.40 mg, 1.30 mmol, 59.25 μL)를 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(40-100% 2-7분 물-MeOH-NH_3; 유량: 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분, MeOH+NH_3); 칼럼: ymc-actus triat 100x19mm 5um (L))에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(55.7 mg, 137.58 μmol, 52.92% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[14730] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.02 (m, 3H), 1.24 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 2.11 - 2.25 (m, 1H), 2.68 - 3.24 (m, 1H), 3.41 - 4.04 (m, 1H), 5.08 - 5.54 (m, 1H), 5.55 - 5.69 (m, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.45 - 10.65 (m, 1H).

[14731] LCMS(ESI): $[M+]^+$ m/z: 계산치 404.1; 관측치 405.2; Rt = 2.654분.

[14732] **실시예 708. 2-아미노-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 126)의**

합성

[14733] 

[14734] *단계 1: 2-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카보닐 클로라이드의 합성*

[14735] 2-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카복실산(5.00g, 24.69 mmol)을 티오닐 클로라이드(29.37g, 246.85 mmol)와 혼합하였다. 3 점적의 DMF를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 강력하게 교반하면서 가열하였다. 과잉량의 티오닐 클로라이드를 진공중 제거하여 2-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카보닐 클로라이드(5g, 22.62 mmol, 91.65% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14736] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

[14737] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.9; 관측치 221.0; Rt = 0.431분.

[14738] *단계 2: 2-아미노-5-나이트로-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14739] 2-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카보닐 클로라이드(5g, 22.62 mmol)를 THF(100 mL)에 용해시켰다. 암모니아(385.31 mg, 22.62 mmol)를 이 용액에 10분 동안 통과시키고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 분취액의 LCMS는 63%의 목적 생성물을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 암모니아의 50 ml의 포화 수성 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 더욱 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-아미노-5-나이트로-피리딘-3-카복스아마이드(2.25g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14740] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (m, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

[14741] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 182.0; 관측치 183.0; Rt = 0.643분.

[14742] *단계 3: 2,5-다이아미노피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14743] AcOH(3 mL) 중 2-아미노-5-나이트로-피리딘-3-카복스아마이드(1g, 5.49 mmol)의 용액을 탄소상 Noblyst P8078 1%Pt, 2%V(54.90 μmol)를 촉매로서 사용하여 1 atm 압력에서 12시간 동안 수소화시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 증발시켜 조질의 생성물(1.5g)을 과잉량의 아세트산을 가진 아세테이트 형태로 얻었다. 0.4g의 이 물질을 6N HCl에 재용해시키고, 건조 상태로 증발시켜 2,5-다이아미노피리딘-3-카복스아마이드(0.3g, 1.33 mmol, 24.28% 수율, 2HCl)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14744] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 152.1; 관측치 153.2; Rt = 0.169분.

[14745] *단계 4: 2-아미노-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(EN-TG-3082)의 합성*

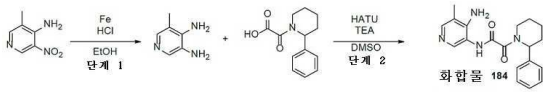
[14746] [2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]옥시리튬(318.82 mg, 1.33 mmol)을 DMF(5 mL) 중 HATU(557.48 mg, 1.47 mmol) 및 트라이에틸아민(337.19 mg, 3.33 mmol, 464.44 μL)과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서, 2,5-다이아미노피리딘-3-카복스아마이드(0.3g, 1.33 mmol, 2HCl)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC(16_물-MeOH+NH_3; 이동상으로서 20-55% 물-MeOH+NH_3; Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼, 유량 12 ml/분)에 적용하여 2-아미노-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0579g, 157.59 μmol, 11.82% 수율)를 얻었다.

[14747] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 10.68 (m,

1H).

[14748] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.2; Rt = 2.596분.

[14749] **실시예 709. *N*-(4-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(화합물 184)의 합성**

[14750] 

[14751] *단계 1: 5-메틸피리딘-3,4-다이아민의 합성*

[14752] 3-메틸-5-나이트로-피리딘-4-아민(0.5g, 3.27 mmol), Fe의 분말(0.72g, 12.89 mmol, 91.60 μL) 및 5 ml HCl을 에탄올(25 mL)에 혼합하고, 2시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 증류시켰다. 얻어진 현탁액을 물로 희석시키고, pH를 2N NaOH의 첨가에 의해 13으로 조정하였다. 에틸 아세테이트에 의한 추출, 무수 황산나트륨의 합한 유기상의 건조 및 용매의 증발에 의해 5-메틸피리딘-3,4-다이아민(90 mg, 조질물)을 제공하였다.

[14753] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 123.3; 관측치 124.2; Rt = 0.225분.

[14754] *단계 2: N-(4-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드의 합성*

[14755] 5-메틸피리딘-3,4-다이아민(90 mg, 365.39 μmol), 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(45.00 mg, 192.92 μmol), HATU(138.93 mg, 365.39 μmol) 및 TEA(36.97 mg, 365.39 μmol, 50.93 μL)를 DMSO(1 mL)에 혼합하였다. 필요한 화합물의 단리 없이 DMSO 중 용액을 HPLC(칼럼: SUNFIRE C18 100*19 mm, 5 마이크로M 및 이동상으로서 MeCN+FA)에 적용하여 순수한 *N*-(4-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(15.2 mg, 44.92 μmol, 12.29% 수율)를 제공하였다.

[14756] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.66 (m, 5H), 2.02 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.58 (s, 1H).

[14757] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 338.4; 관측치 339.2; Rt = 2.527분.

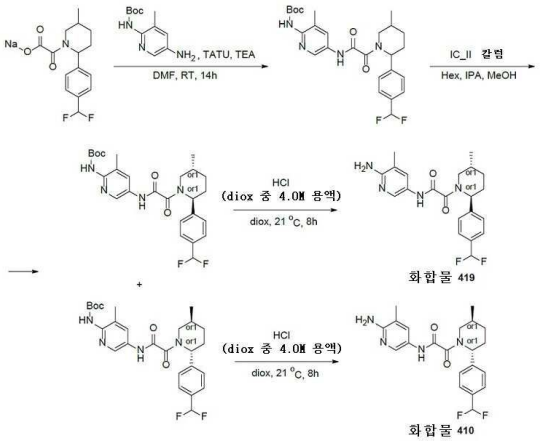
[14758] *N-(2-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-(2-페닐피페리딘-1-일)아세트아마이드(**화합물 160**)의 합성*

[14759] TEA(1.23g, 12.18 mmol, 1.70 mL)를 DMF(5 mL) 중 5-메틸피리딘-2,3-다이아민(150 mg, 1.22 mmol), 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(284.11 mg, 1.22 mmol) 및 HATU(509.42 mg, 1.34 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0-5분 30-75% 물-메탄올(NH_3 0.1%)을 사용하는 역상 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um)에 의해 직접 정제하여 *N*-(2-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트아마이드(156 mg, 460.99 μmol, 37.85% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다.

[14760] ^{1}H NMR (500 MHz,DMSO-d_6) δ (ppm) 1.53 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.58 (m, 3H), 7.36 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 10.10 (m, 1H).

[14761] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 338.4; 관측치 339.2; Rt = 2.530분.

[14762] **실시예 710. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 410) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 419)의 합성**



[14763]

[14764] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14765] [2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨(0.45g, 1.41 mmol), TATU(544.72 mg, 1.69 mmol)(위와 같이 제조됨) 및 트라이에틸아민(142.62 mg, 1.41 mmol, 196.45 μL)을 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(314.68 mg, 1.41 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-75% 2-7분; 물-아세토나이트릴 30 ml/분; 로딩 펌프: 아세토나이트릴 4 ml/분; 칼럼 SunFire 19*100 mm)에 적용하였다. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.44g, 875.53 μmol, 62.12% 수율)를 담황색 검으로서 얻었다.

[14766] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.97 (m, 4H), 2.28 (m, 5H), 3.20 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.77 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.33 (m, 1H).

[14767] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 502.2; 관측치 503.2; Rt = 1.341분.

[14768] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14769] 카이럴 분할 IC_II (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20, 12 ml/분

[14770] **이성질체 1** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83.83 mg, 166.81 μmol, 20.55% 수율)의 RT 18.493 (IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분).

[14771] **이성질체 2** - tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83.83 mg, 166.81 μmol, 20.55% 수율)의 RT 14.346분(IC, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분).

[14772] **이성질체 1:**

[14773] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 502.2; 관측치 503.2; Rt = 5.806분.

[14774] **이성질체 2:**

[14775] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 502.2; 관측치 503.2; Rt = 5.806분.

[14776] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 419**)의 합성*

[14777] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아

세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(83.83 mg, 166.81 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(30.41 mg, 834.04 μmol, 38.01 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 8시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(C18, H_2O-MeCN, 34-50% MeCN, 30 ml/분)에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(24.32 mg, 60.43 μmol, 36.23% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[14778] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.27 - 1.44 (m, 1H), 1.57 - 1.70 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 4H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.71 - 3.17 (m, 1H), 3.49 - 4.14 (m, 1H), 5.22 - 5.67 (m, 3H), 6.92 - 7.17 (m, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 7.94 - 8.11 (m, 1H), 10.45 - 10.65 (m, 1H).

[14779] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.0; Rt = 2.740분.

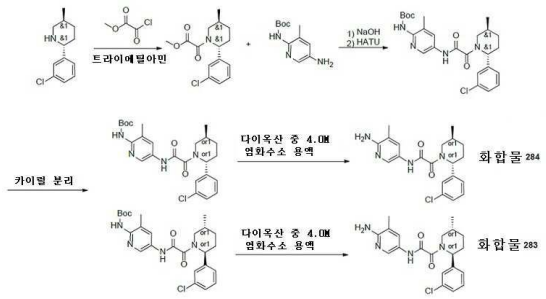
[14780] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 410**)의 합성*

[14781] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(87.01 mg, 173.14 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(31.56 mg, 865.68 μmol, 39.45 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 8시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(50-100% 0.5-6분; 물-MeOH+NH_3 30 ml/분; 로딩 펌프 MeOH+NH_3 4 ml/분; 칼럼 xbridge 20*100 mm; 이어서 C18, H_2O-MeCN, 34-50% MeCN, 30 ml/분)에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(33.34 mg, 82.85 μmol, 47.85% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[14782] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.11 (m, 3H), 1.30 - 1.41 (m, 1H), 1.57 - 1.76 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H), 1.97 - 2.12 (m, 4H), 2.13 - 2.30 (m, 1H), 2.72 - 3.23 (m, 1H), 3.48 - 4.14 (m, 1H), 5.20 - 5.67 (m, 3H), 6.88 - 7.15 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 3H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.85 - 8.12 (m, 1H), 10.47 - 10.65 (m, 1H).

[14783] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 402.2; 관측치 403.0; Rt = 2.753분.

[14784] **실시예 711. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 283)의 합성 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 화합물 284)의 합성**



[14785]

[14786] *단계 1: 메틸 2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14787] DCM(25 mL) 중 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.5g, 2.38 mmol) 및 트라이에틸아민(265.38 mg, 2.62 mmol, 365.54 μL)의 용액에 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(292.08 mg, 2.38 mmol)를0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 메틸 2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.9g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14788] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.789 - 1.07 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.56 - 2.00 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.84 - 3.08 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.79 - 3.88 (m, 3H), 4.83 (s, 0.5H), 6.71 (s, 0.5H), 7.24 (m, 4H)

[14789] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 295.2; 관측치 296.2; Rt = 1.443분.

[14790] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14791] MeOH(12.50 mL) 중 메틸 2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.9g, 3.04 mmol)의 용액에 하이드록시나트륨(121.71 mg, 3.04 mmol, 57.14 μL)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOH로 재증발시켰다. 그 후, 고체를 DMF에 용해시키고, HATU(1.16g, 3.04 mmol)를 첨가하고 나서 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(679.41 mg, 3.04 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-75% 2-7분; 물-아세토나이트릴; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 적용하였다. 2개 분획의 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(495.2 mg, 1.02 mmol, 33.42% 수율)를 얻었다: 131mg(LCMS로 80.66%, 단일 부분입체이성질체) 및 364.2mg(LCMS로 94.21%, ~4:1 부분입체이성질체의 혼합물).

[14792] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 - 1.07 (m, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.85 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.96 - 3.33 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 4.24 - 4.80 (m, 1H), 5.73 - 6.41 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.34 - 8.36 (m, 1H), 9.41 (m, 1H).

[14793] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 486.2; 관측치 487.2; Rt = 3.523분.

[14794] *단계 3: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14795] 라세미체를 다음 조건에서 분리시켰다: 칼럼: IC-II (250*20, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 14 ml/분. 24℃, 파장: 205nm, 215nm

[14796] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(133.55 mg, 274.24 μmol, 36.67% 수율)의 RT = 27.9분 및 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.14g, 287.48 μmol, 38.44% 수율)의 RT = 20.6분

[14797] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 283**)의 합성*

[14798] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(133.55 mg, 274.24 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(49.99 mg, 1.37 mmol, 62.49 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(50-100% 2-7분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; MeOH+NH_3); 칼럼 YMC-actus triat 100x19mm 5um)에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(56.8 mg, 146.82 μmol, 53.54% 수율)를 (2개 분획으로) 백색 고체로서 얻었다.

[14799] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 2.06 (m, 4H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.70 - 3.22 (m, 1H), 3.33 - 4.05 (m, 1H), 5.09 - 5.56 (m, 1H), 5.57 - 5.64 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.45 - 10.58 (m, 1H).

[14800] LCMS(ESI): [M+H]+ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 2.528분.

[14801] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이*

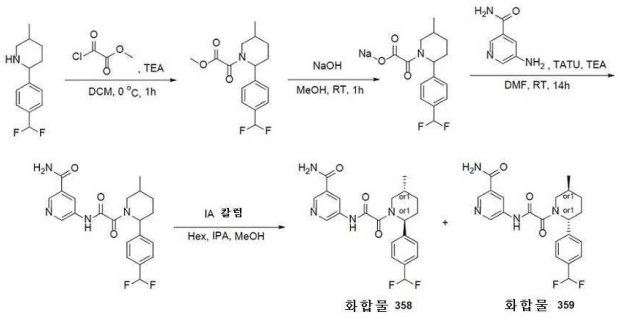
*드(**화합물 284**)의 합성*

[14802] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(140.00 mg, 287.48 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(52.41 mg, 1.44 mmol, 65.51 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(40-65%2-7분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um)에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40.7 mg, 105.20 μmol, 36.59% 수율)를 백색 고체로서(2개 분획으로) 얻었다.

[14803] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.04 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.66 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 4H), 2.13 - 2.26 (m, 1H), 2.70 - 3.22 (m, 1H), 3.43 - 4.05 (m, 1H), 5.11 - 5.56 (m, 1H), 5.56 - 5.66 (m, 2H), 7.18 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 10.47 - 10.58 (m, 1H).

[14804] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 1.615분.

[14805] **실시예 712. 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 358) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 359)의 합성**

[14806] 

[14807] *단계 1: 메틸 2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14808] DCM(15 mL) 중 2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘(0.63g, 2.80 mmol) 및 트라이에틸아민(339.58 mg, 3.36 mmol, 467.74 μL)의 용액에 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(376.86 mg, 3.08 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 메틸 2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.88g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14809] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (d, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 5.78 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.51 (m, 2H).

[14810] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 311.2; 관측치 312.0; Rt = 1.426분.

[14811] *단계 2: [2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨의 합성*

[14812] MeOH(10 mL) 중 메틸 2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.88g, 2.83 mmol)의 용액에 수산화나트륨(124.36 mg, 3.11 mmol, 58.39 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 이어서 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 [2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨(0.9g, 2.82 mmol, 99.72% 수율)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 나트륨으로서 사용하였다.

[14813] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 297.1; 관측치 298.2; Rt = 1.537분.

[14814] *단계 3: 5-[[2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14815] [2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시나트륨(0.45g, 1.41 mmol), TATU(544.72 mg, 1.69 mmol) 및 트라이에틸아민(142.62 mg, 1.41 mmol, 196.45 μL)을 건식 DMF(5 mL)에 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(193.29 mg, 1.41 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(30-65%2-7분; 물-MeOH(+NH_3); 30 ml/분; 로딩 펌프 4 ml/분; 아세토나이트릴; 칼럼 xbridge 19*100 mm)에 적용하였다. 5-[[2-[2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(156.2 mg, 375.10 μmol, 26.61% 수율)를 황색 검으로서 얻었다.

[14816] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.77 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 9.87 (s, 1H).

[14817] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 1.136분.

[14818] *단계 4: 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 358**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 359**)의 합성*

[14819] 카이럴 분할: IA (250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 12 ml/분

[14820] 5-[[2-[(2S,5R)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(62.76 mg, 150.71 μmol, 40.18% 수율)의 **RT** 24.9482분 (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분)

[14821] 5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(다이플루오로메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(65.89 mg, 158.23 μmol, 42.18% 수율)의 **RT** 33.4822분 (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분)

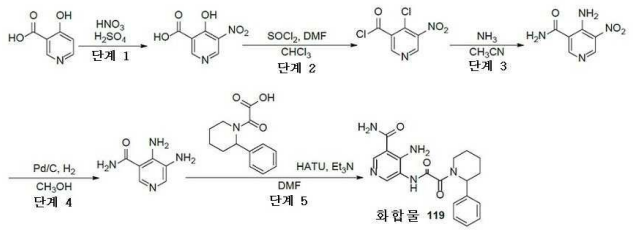
[14822] **화합물 358:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.38 - 4.11 (m, 1H), 5.19 - 5.67 (m, 1H), 6.90 - 7.12 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.13 - 11.39 (m, 1H).

[14823] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 3.134분.

[14824] **화합물 359:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 - 1.04 (m, 3H), 1.28 - 1.38 (m, 1H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.30 (m, 1H), 2.75 - 3.24 (m, 1H), 3.38 - 4.11 (m, 1H), 5.19 - 5.67 (m, 1H), 6.90 - 7.12 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.13 - 11.39 (m, 1H).

[14825] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 3.135분.

[14826] **실시예 713. 4-아미노-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 119)의 합성**

[14827] 

[14828] *단계 1: 4-하이드록시-5-나이트로-피리딘-3-카복실산의 합성*

[14829] 질산(18.36g, 291.37 mmol, 12 mL)을 황산(50 mL) 중 4-하이드록시피리딘-3-카복실산(6g, 43.13 mmol)의 교반

된 용액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 이 반응 혼합물을 냉각되게 하고, 분쇄된 얼음(500g)에 부었다. 석출된 고체를 여과시키고, 물(5 x 20 mL)로 세척하고, 진공중 건조시켜 4-하이드록시-5-나이트로-피리딘-3-카복실산(4.90g, 26.62 mmol, 61.71% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[14830] LCMS(ESI): $[M-H]^-$ m/z: 계산치 184.0; 관측치 183.0; Rt = 0.508분.

[14831] *단계 2: 4-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카보닐 클로라이드의 합성*

[14832] 클로로폼(100 mL) 중 4-하이드록시-5-나이트로-피리딘-3-카복실산(4.90g, 26.62 mmol) 및 다이메틸 폼아마이드(194.54 mg, 2.66 mmol, 206.08 μL)의 교반된 현탁액에 티오닐 클로라이드(31.66g, 266.15 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 이어서 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 4-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카보닐 클로라이드(5.80g, 26.24 mmol, 98.61% 수율)를 연황색 오일로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[14833] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 9.17 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

[14834] *단계 3: 4-아미노-5-나이트로-피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14835] 기체 암모니아를 아세토나이트릴 (100 mL) 중 4-클로로-5-나이트로-피리딘-3-카보닐 클로라이드(5.80g, 26.24 mmol)의 용액을 0℃에서 버블링시켰다. 반응 혼합물의 색은 무색에서 황색으로 즉시 변하였다. 냉각욕을 제거하고, 암모니아를 25℃에서 1시간 동안 추가로 버블링시켰다. 석출된 고체를 여과시키고, 아세토나이트릴(2×20 mL) 및 물(2×20 mL)로 세척하고, 진공중 건조시켜 4-아미노-5-나이트로-피리딘-3-카복스아마이드(3.80g, 20.86 mmol, 79.50% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[14836] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 182.0; 관측치 183.0; Rt = 0.499분.

[14837] *단계 4: 4,5-다이아미노피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14838] 메탄올(20 mL) 중 4-아미노-5-나이트로-피리딘-3-카복스아마이드(500 mg, 2.75 mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐(200 mg, 2.75 mmol) 위에 수소 분위기하에 25℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 12시간 후에, 촉매를 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(2×20 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 4,5-다이아미노피리딘-3-카복스아마이드(350 mg, 2.30 mmol, 83.79% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

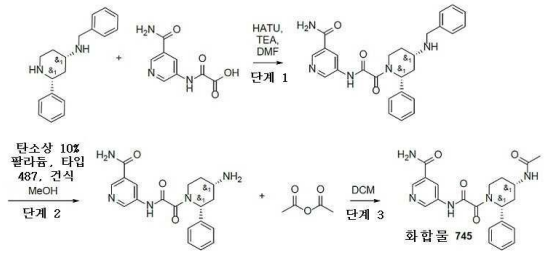
[14839] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 4.71 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d, 1H).

[14840] *단계 5: 4-아미노-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 119**)의 합성*

[14841] DMF(10 mL) 중 4,5-다이아미노피리딘-3-카복스아마이드(200 mg, 1.31 mmol), 2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세트산(306.61 mg, 1.31 mmol) 및 HATU(549.78 mg, 1.45 mmol)의 교반된 혼합물에, 트라이에틸 아민(1.33g, 13.14 mmol, 1.83 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(용리액: 25 - 70%, 물 - 메탄올(0.1% NH_3); 칼럼: SunFireC18 100*19 mm, 5um)에 의해 정제하여 4-아미노-5-[[2-옥소-2-(2-페닐-1-피페리딜)아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 119**, 26 mg, 70.77 μmol, 5.38% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[14842] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.4; Rt = 2.198분.

[14843] **실시예 714. 5-[[2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 745)의 합성**



[14844]

[14845] *단계 1: 5-[[2-[(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14846] (2R,4S)-N-벤질-2-페닐-피페리딘-4-아민(0.5g, 1.47 mmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(308.22 mg, 1.25 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(671.01 mg, 6.63 mmol, 924.26 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하였다. 여기에 HATU(616.34 mg, 1.62 mmol)를 강력하게 교반하면서 조금씩 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1896g, 414.41 μmol, 28.12% 수율)를 얻었다.

[14847] HPLC 조건: 24% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 457; 칼럼 SunFire 100x19 mm 5 um (L)

[14848] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 1.75 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.13 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 7.40 (m, 9H), 8.30 (m, 4H), 11.28 (m, 1H).

[14849] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 457.2; 관측치 458.2; Rt = 1.263분.

[14850] *단계 2: 5-[[2-[(2R,4S)-4-아미노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14851] MeOH(10 mL) 중 5-[[2-[(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.1896g, 414.41 μmol)의 용액을 1atm 압력에서 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(2.21 mg, 20.72 μmol)을 촉매로서 사용하여 24시간 동안 수소화시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 건조 상태로 증발시켜 5-[[2-[(2R,4S)-4-아미노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.12g, 326.62 μmol, 78.82% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14852] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 367.2; 관측치 368.0; Rt = 0.746분.

[14853] *단계 3: 5-[[2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 745**)의 합성*

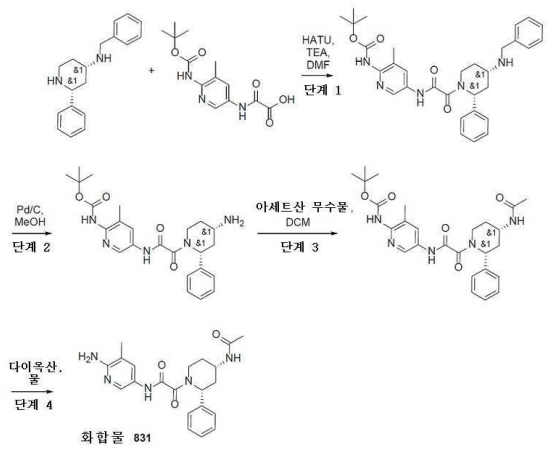
[14854] 5-[[2-[(2R,4S)-4-아미노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.12g, 326.62 μmol)를 DCM(5 mL) 중 아세틸 아세테이트(66.69 mg, 653.24 μmol, 61.75 μL)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 증발시키고, 잔사를 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(33.30 mg, 81.33 μmol, 24.90% 수율)를 얻었다.

[14855] HPLC 조건: 0-10% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 409; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (L)

[14856] ^{1}H NMR (400 MHz, TFA) δ 3.02 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.34 (m, 3H), 3.36 - 3.75 (m, 3H), 3.76 - 3.96 (m, 1H), 4.84 - 5.15 (m, 1H), 5.45 - 6.19 (m, 3H), 6.73 - 7.24 (m, 1H), 8.34 - 8.45 (m, 3H), 8.47 - 8.58 (m, 3H), 10.26 - 10.51 (m, 2H), 10.62 - 10.88 (m, 1H).

[14857] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.4; Rt = 1.411분.

[14858] **실시예 715. 2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 831)의 합성**

[14859] 

[14860] *단계 1: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14861] (2R,4S)-N-벤질-2-페닐-피페리딘-4-아민(392.54 mg, 1.47 mmol, 2HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(435.14 mg, 1.47 mmol) 및 DIPEA(761.81 mg, 5.89 mmol, 1.03 mL)를 DMSO(5 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(672.37 mg, 1.77 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 919.70 μmol, 62.41% 수율)를 제공하였다.

[14862] HPLC 조건: (2-4 58-62% 0.5-6.5분 물-MeOH+NH_3; 유량 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 MeOH); 목표 질량 543; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (L)).

[14863] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 543.3; 관측치 544.0; Rt = 2.183분.

[14864] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-아미노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14865] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-(벤질아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(80.00 mg, 147.15 μmol)를 MeOH(5 mL)에 용해시키고 나서, Pd/C(1.79 mg, 14.72 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기(1 atm) 하에 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 고체를 여과 제거하고, 유기 용매를 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-아미노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(60 mg, 132.29 μmol, 89.90% 수율)를 제공하였다.

[14866] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 453.3; 관측치 454.2; Rt = 0.982분.

[14867] *단계 3: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14868] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-아미노-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(30 mg, 66.15 μmol)를 DCM(3 mL)에 용해시키고 나서, 아세트산 무수물(8.10 mg, 79.38 μmol, 7.50 μL)을 첨가하였다. 이 반응이 완결된 후, 유기 용매를 감압하에 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(60 mg, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14869] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 409.2; 관측치 410.4; Rt = 1.411분.

[14870] *단계 4: 2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 (**화합물 831**)의 합성*

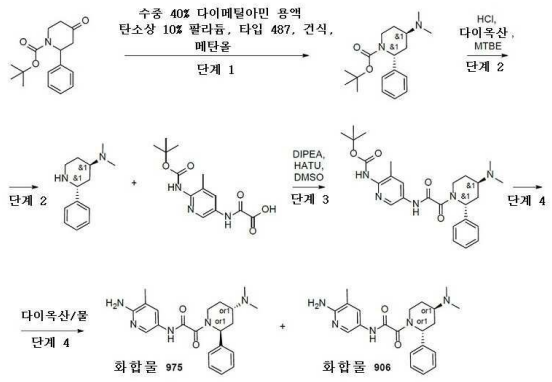
[14871] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(60 mg, 60.54 μmol)를 H_2O(1 mL)/다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다.

분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(10-60% 0.5-7.5분 물-MeOH+NH_3 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 MeCN) 목표 질량 396 칼럼: sunfire C18 100*19 mm 5 um)에 의한 정제에 의해 2-[(2R,4S)-4-아세트아미도-2-페닐-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(10 mg, 25.29 μmol, 41.77% 수율)를 생성한다.

[14872] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 - 1.55 (m, 4H), 1.94 - 2.07 (m, 5H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 3.47 - 3.59 (m, 1H), 3.67 - 3.79 (m, 1H), 3.82 - 4.27 (m, 1H), 5.13 - 5.35 (m, 1H), 5.52 - 5.66 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 3H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.56 (m, 2H), 7.80 - 8.07 (m, 1H), 10.26 - 10.56 (m, 1H).

[14873] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.2; 관측치 396.4; Rt = 1.286분.

[14874] **실시예 716. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S)-4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 975) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S)-4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 906)의 합성**

[14875] 

[14876] *단계 1: tert-부틸 4-(다이메틸아미노)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[14877] tert-부틸 4-옥소-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.5g, 1.82 mmol)를 메탄올(20 mL)/수중 40% 다이메틸아민 용액(818.68 mg, 18.16 mmol, 1.06 mL) 혼합물에 용해시키고, 수소 분위기하에 오토클레이브 속에서 수수화시켰다. 반응이 완결된 후, 고체를 여과 제거하고, 유기 용매를 건조상태로 증발시켜, 조질의 tert-부틸 4-(다이메틸아미노)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.97 mmol, 108.54% 수율)를 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14878] 주석: 부분입체이성질체의 혼합물을 얻었다.

[14879] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.3; 관측치 305.2; Rt = 0.986분.

[14880] *단계 2: N,N-다이메틸-2-페닐-피페리딘-4-아민의 합성*

[14881] tert-부틸 4-(다이메틸아미노)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 1.97 mmol)를 diox(3 mL)에 용해시키고 나서, HCl(10 M, 1.97 mL)을 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 얻어진 고체를 여과시키고, MTBE(10 mL)로 세척하고, 공기중 건조시켜 N,N-다이메틸-2-페닐-피페리딘-4-아민(0.4g, 1.44 mmol, 73.21% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[14882] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 2.10 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 7.43 (m, 5H), 9.97 (m, 2H), 11.43 (s, 1H).

[14883] *단계 3: tert-부틸 N-[5-[[2-[4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[14884] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(426.05 mg, 1.44 mmol), N,N-다이메틸-2-페닐-피페리딘-4-아민(0.4g, 1.44 mmol, 2HCl) 및 DIPEA(559.41 mg, 4.33 mmol, 753.93 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(658.33 mg, 1.73 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC 24% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴+NH_3; 유량 30 ml/분(로딩 펌

프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 481; 칼럼 XBridge 100x19 mm 5 um (R))에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.55g, 1.14 mmol, 79.15% 수율)를 제공하였다.

[14885] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.3; 관측치 482.2; Rt = 1.952분.

[14886] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S)-4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 975**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S)-4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 906**)의 합성*

[14887] tert-부틸 N-[5-[[2-[4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 1.04 mmol)를 다이옥산(5 mL)/물(1 mL) 혼합물에 용해시키고, 환류에서 하룻밤 교반하였다. 분취액이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내고; 감압하 용매의 제거 및 HPLC(5-40% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 382; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의한 정제에 의해 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,4S)-4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(140 mg, 367.00 μmol, 35.35% 수율) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,4S)-4-(다이메틸아미노)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(90 mg, 235.93 μmol, 22.72% 수율)를 생성한다.

[14888] 상대 배열은 2D NMR에 의해 결정되었다.

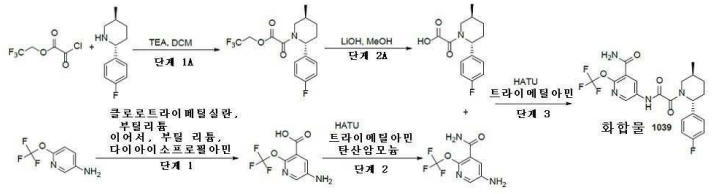
[14889] **화합물 975:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 1.54 - 1.64 (m, 1H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.93 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 2.04 (m, 3H), 2.05 - 2.12 (m, 6H), 2.11 - 2.24 (m, 3H), 3.43 - 3.61 (m, 1H), 3.77 - 4.30 (m, 1H), 4.95 - 5.21 (m, 1H), 5.47 - 5.69 (m, 2H), 7.14 - 7.33 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.66 - 8.10 (m, 1H), 9.93 - 10.50 (m, 1H).

[14890] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.3; 관측치 382.4; Rt = 0.846분.

[14891] **화합물 906:** ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.36 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 2.15 (d, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.66 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.54 (s, 1H).

[14892] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 381.3; 관측치 382.2; Rt = 1.061분.

[14893] **실시예 717. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(화합물 1039)의 합성**



[14894]

[14895] *단계 1A. 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[14896] DCM(50 mL) 중 (2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(3.00g, 15.52 mmol)(중간체 4A) 및 TEA(1.88g, 18.63 mmol, 2.60 mL)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(3.25g, 17.08 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(5.72g, 조질물)를 황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14897] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.86 - 2.00 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.89 (dd, 0.3H, rotameric), 3.08 (m, 1H), 3.30 (dd, 0.7H), 4.09 (d, 0.3H), 4.58 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.73 (s, 0.7H), 7.04 (m, 2H), 7.20 (m, 2H).

[14898] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 347.1; 관측치 348.2; Rt = 3.756분.

[14899] *단계 2A. 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산의 합성*

[14900] MeOH(50 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(3.81g, 10.97 mmol)의 용액에 98% 수산화리튬 일수화물(598.45 mg, 14.26 mmol, 396.33 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 이어서 얻어진 혼합물을 건조상태로 증발시키고, 물에 용해시키고, 물을 pH=1로 산성화시키고, DCM으로 2회 추출하고, 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(2.5g, 9.42 mmol, 85.91% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[14901] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.06 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.90 - 3.30 (two 이중선s, 1H, rotameric), 4.18 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.23 (m, 2H).

[14902] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 265.1; 관측치 266.2; Rt = 1.212분.

[14903] *단계 1 2-벤질옥시-5-브로모-피리딘의 합성*

[14904] -78℃에서, 부틸리튬(1.20g, 18.75 mmol, 7.51 mL)을 THF(20 mL) 중 6-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-아민(1.67g, 9.38 mmol)의 용액에 적가방식으로 첨가하고 나서 1분 후에 클로로트라이메틸실란(2.14g, 19.69 mmol, 2.50 mL)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에 2시간 동안 도달하게 한 후 셀라이트의 패드 상에서 여과시켰다. 용매를 제거하고, 조질의 오일을 진공하(101-103℃/1 mbar) 증류시켜 6-(트라이플루오로메톡시)-N,N-비스(트라이메틸실릴)피리딘-3-아민(2.93g, 조질물)을 제공하였다. 0℃에서 부틸 리튬(1.18g, 18.43 mmol, 7.38 mL)을 THF(56 mL) 중 다이아이소프로필아민(1.95g, 19.31 mmol, 2.72 mL)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. -78℃에서, THF(2 mL) 중 6-(트라이플루오로메톡시)-N,N-비스(트라이메틸실릴)피리딘-3-아민(2.83g, 8.78 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 황산으로 15분 동안 용기를 건조시키면서 용액에 CO2를 살포하였다. -78℃에서30분 후, 용액을 실온까지 되게 하였다. 용매를 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(MTBE/메탄올)에 의해 정제하여, 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복실산(0.1g, 450.20 μmol, 5.13% 수율)을 얻었다.

[14905] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 5.20 - 5.30 (brs, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

[14906] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 222.0; 관측치 223.0; Rt = 0.641분.

[14907] *단계 2. 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[14908] 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복실산(90 mg, 405.18 μmol), 탄산암모늄(116.80 mg, 1.22 mmol), 트라이에틸아민(205.00 mg, 2.03 mmol, 282.37 μL)을 DMF(2 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(231.09 mg, 607.78 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 HPLC(35-55% (메탄올) -2-10분 유량: 30ml/분)에 의해 정제하여 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(18.9 mg, 85.47 μmol, 21.09% 수율)를 얻었다.

[14909] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.19 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.65 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.24 - 7.63 (m, 5), 7.71 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

[14910] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 221.0; 관측치 222.0; Rt = 0.727분.

[14911] *단계 3. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 1039**)의 합성*

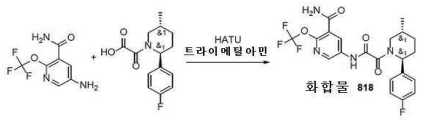
[14912] 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(0.154g, 696.40 μmol), 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(184.74 mg, 696.40 μmol), 트라이에틸아민(704.69 mg, 6.96 mmol, 970.65 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(397.19 mg, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10ml) 중 SiliaMetS® DMT(50mg)와 함께 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10

분 50-100% 메탄올/H_2O)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(104.80 mg, 223.74 μmol, 32.13% 수율)를 얻었다.

[14913] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.74 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.11 - 5.65 (m, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.74 - 7.85 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 8.29 - 8.37 (m, 1H), 8.54 - 8.67 (m, 1H), 11.23 - 11.60 (m, 1H).

[14914] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 468.0; 관측치 469.0; Rt = 3.289분.

[14915] **실시예 718. rac 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(화합물 818)의 합성**

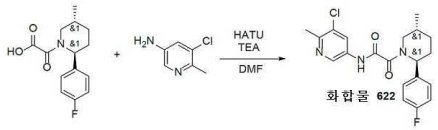
[14916] 

[14917] 5-아미노-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(18.9 mg, 85.47 μmol) (위와 같이 제조됨), rac 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(22.67 mg, 85.47 μmol)(거울상 순수한 물질에 대한 상기 절차와 유사한 방식으로 제조됨), 트라이에틸아민(43.24 mg, 427.34 μmol, 59.56 μL)을 DMF(2 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(48.75 mg, 128.20 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 메탄올(10ml) 중 SiliaMetS® DMT(50mg)와 함께 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 HPLC(2-10분 50-100% 메탄올/H_2O)에 의해 정제하여 rac 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-(트라이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(14.1 mg, 30.10 μmol, 35.22% 수율)를 얻었다.

[14918] ^{1}H NMR(dmso, 600 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.06 (m, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 1H), 1.59 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.74 - 3.23 (m, 1H), 3.44 - 4.07 (m, 1H), 5.11 - 5.65 (m, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.74 - 7.85 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 8.29 - 8.37 (m, 1H), 8.54 - 8.67 (m, 1H), 11.23 - 11.60 (m, 1H).

[14919] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 468.0; 관측치 469.0; Rt = 3.289분.

[14920] **실시예 719. *N*-(5-클로로-6-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 622)의 합성**

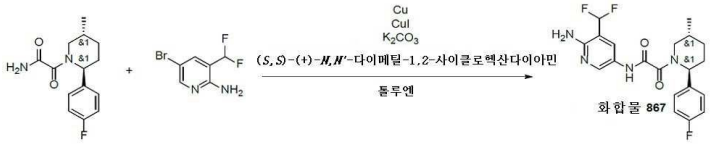
[14921] 

[14922] rac-2-[(*2S,5R*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(300.00 mg, 1.13 mmol)(거울상 순수한 물질에 대해서 위에서 개재된 것과 유사한 방식으로 제조됨), 5-클로로-6-메틸-피리딘-3-아민(161.25 mg, 1.13 mmol) 및 TEA(1.14g, 11.31 mmol, 1.58 mL)를 DMF(5 mL)에서 함께 혼합하였다. 이러한 혼합물에 HATU(644.99 mg, 1.70 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 HPLC(2-10분 50-60% 물/MeOH(로딩 펌프 4 ml MeOH) 칼럼: TRIART 100*20 5마이크로M)에 의해 정제하여 *N*-(5-클로로-6-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.1985g, 509.17 μmol, 45.02% 수율)를 얻었다.

[14923] **화합물 622:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.68 - 1.02 (m, 3H), 1.22 - 1.38 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 1H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.30 (m, 1H), 2.42 - 2.46 (m, 3H), 2.73 - 3.26 (m, 1H), 3.43 - 4.25 (m, 1H), 5.08 - 5.67 (m, 1H), 7.15 - 7.28 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 8.11 - 8.27 (m, 1H), 8.53 - 8.69 (m, 1H), 11.05 - 11.34 (m, 1H).

[14924] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 389.2; 관측치 390.2; Rt = 1.504분.

[14925] **실시예 720. *N*-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 867)의 합성**

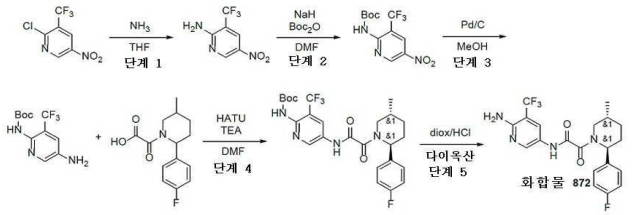


[14926]

[14927] 2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(590 mg, 2.23 mmol), 5-브로모-3-(다이플루오로메틸)피리딘-2-아민(497.86 mg, 2.23 mmol), 구리(70.93 mg, 1.12 mmol), 요오드화구리(I)(42.52 mg, 223.24 μmol, 7.56 μL), (*S,S*)-(+)-*N,N'*-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민(31.75 mg, 223.24 μmol, 35.20 μL) 및 탄산칼륨(617.05 mg, 4.46 mmol, 269.45 μL)을 톨루엔(12 mL)에서 함께 혼합하였다. 아르곤의 흐름을 2분 동안 반응 혼합물을 통해서 버블링시킨 후 밀봉된 플라스크에서 105℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 에틸 아세테이트(20 ml) 및 5% 수성 NH_3 용액(15 ml)으로 희석시켰다. 얻어진 이상 혼합물을 florisil 패드를 통해서 여과시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(1차 시행: 50-70% 0-5분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 2차 시행: 50-60% 0-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분; 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여, *N*-[6-아미노-5-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(190 mg, 467.52 μmol, 20.94% 수율)를 제공하였다. **화합물 867:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.72 - 1.05 (m, 3H), 1.21 - 1.38 (m, 1H), 1.58 - 1.69 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 2.09 - 2.26 (m, 1H), 2.71 - 3.20 (m, 1H), 3.47 - 4.05 (m, 1H), 5.09 - 5.68 (m, 1H), 6.10 - 6.23 (m, 2H), 6.87 - 7.13 (m, 1H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.87 - 8.00 (m, 1H), 8.20 - 8.32 (m, 1H), 10.64 - 10.91 (m, 1H).

[14928] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 2.966분.

[14929] **실시예 721. *N*-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 872)의 합성**



[14930]

[14931] *단계 1: 5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민의 합성*

[14932] THF(50 mL) 중 암모니아(338.29 mg, 19.86 mmol) 용액 및 2-클로로-5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘(4.5g, 19.86 mmol)의 용액을 실온에서 14시간 동안. 반응의 완결 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 진공하에 농축시켜ive 5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민(3.5g, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다.

[14933] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.96 (bds, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

[14934] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 207.2; 관측치 208.2; Rt = 0.985분.

[14935] *단계 2: tert-부틸(5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14936] DMF(15 mL) 중 5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민(3.5g, 16.90 mmol)의 용액에, 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(743.50 mg, 18.59 mmol, 60% 순도)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5시간 동안(기체 방출의 종료까지) 교반하고, DMF(5 mL) 중 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(4.06g, 18.59 mmol, 4.27 mL)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다.

이 혼합물을 물(1000 ml)로 반응중지시키고, 물로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]카바메이트(6.8g, 조질물)를 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14937] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.42 (s, 9H), 8.69 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

[14938] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 307.2; 관측치 308.2; Rt = 1.222분.

[14939] *단계 3: tert-부틸(5-아미노-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14940] 3-구 둥근 바닥 플라스크 내 MeOH(25 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]카바메이트(0.65g, 2.12 mmol)의 용액에 Pd/C(0.06g, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 분자 수소(4.26 mg, 2.12 mmol)로 도로 충전시키고, 이 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 실리카겔의 얇은 패드를 통한 여과에 이어서 농축을 시행하고, 진공하에 건조시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-아미노-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 1.80 mmol, 85.24% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[14941] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.38 (s, 9H), 5.78 (bds, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

[14942] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 277.2; 관측치 278.2; Rt = 1.091분.

[14943] *단계 4: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14944] *tert*-부틸 *N*-[5-아미노-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]카바메이트(252.91 mg, 912.24 μmol), TEA(184.62 mg, 1.82 mmol, 254.30 μL) 및 HATU(346.86 mg, 912.24 μmol)를 건식 DMF(5 mL)에서 21℃에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.242g, 912.24 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 21℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(50-75% 2-7분 물-MeCN 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 acn; 칼럼 sunfire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]카바메이트(256.7 mg, 489.41 μmol, 53.65% 수율)를 회백색 고체로서 얻었다(*시스* 불순물이 존재한다).

[14945] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.38 (s, 9H), 5.78 (bds, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

[14946] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 524.2; 관측치 525.2; Rt = 4.018분.

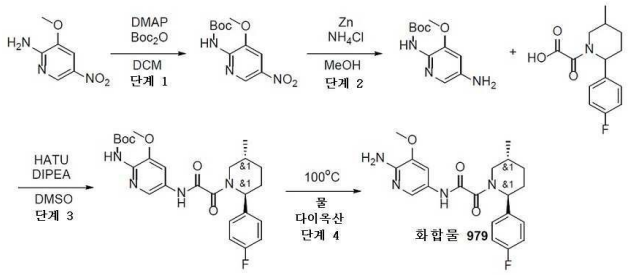
[14947] *단계 5: N-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 872**)의 합성*

[14948] 다이옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]카바메이트(0.2567g, 489.41 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(89.22 mg, 2.45 mmol, 111.53 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(40-65% 2-7분 물-MeCN; 유량 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 칼럼 sunfire 100x19mm 5um (L))에 적용하였다. *N*-[6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-2-[(*2S,5R*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(114.2 mg, 269.09 μmol, 54.98% 수율)를 베이지색 고체로서 3개의 분획으로 얻었다: 제1 - 29.5mg(LCMS로 100%, 단일 부분입체이성질체); 제2 - 70.4mg(LCMS로 84.06%, 15.94%의 *시스*-); 제3 - 14.3mg(LCMS로 59.51%, 40.49%의 *시스*-).

[14949] **화합물 872:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.20 - 1.37 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 2.70 - 3.20 (m, 1H), 3.44 - 4.02 (m, 1H), 5.12 - 5.60 (m, 1H), 6.32 - 6.41 (m, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.96 - 8.11 (m, 1H), 8.32 - 8.45 (m, 1H), 10.70 - 10.93 (m, 1H).

[14950] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 3.503분.

[14951] ***N*-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 979)의 합성**

[14952] 

[14953] *단계 1: tert-부틸(3-메톡시-5-나이트로피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14954] 3-메톡시-5-나이트로-피리딘-2-아민(2.00g, 11.82 mmol), *tert*-부톡시카보닐 *tert*-부틸 카보네이트(3.87g, 17.74 mmol, 4.07 mL) 및 DMAP(72.23 mg, 591.23 μmol)를 DCM(50 mL)에서 16시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-(3-메톡시-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트(1.2g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14955] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 269.2; 관측치 270.2; Rt = 1.128분.

[14956] *단계 2: tert-부틸(5-아미노-3-메톡시피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14957] 조질의 *tert*-부틸 *N*-(3-메톡시-5-나이트로-2-피리딜)카바메이트(250.00 mg, 928.49 μmol)를 MeOH(20 mL)에 용해시키고 나서 염화암모늄(695.33 mg, 13.00 mmol, 454.46 μL) 및 아연(425.00 mg, 6.50 mmol, 59.52 μL)을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 23℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DCM과 물의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-(5-아미노-3-메톡시-2-피리딜)카바메이트(0.18g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14958] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 239.2; 관측치 240.2; Rt = 0.906분.

[14959] *단계 3: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메톡시피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[14960] DMSO(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(5-아미노-3-메톡시-2-피리딜)카바메이트(0.18g, 752.29 μmol), 2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(199.57 mg, 752.29 μmol) 및 DIPEA(97.23 mg, 752.29 μmol, 131.03 μL)의 교반된 용액에 HATU(286.04 mg, 752.29 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메톡시-2-피리딜]카바메이트(0.3g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14961] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 486.2; 관측치 487.2; Rt = 1.331분.

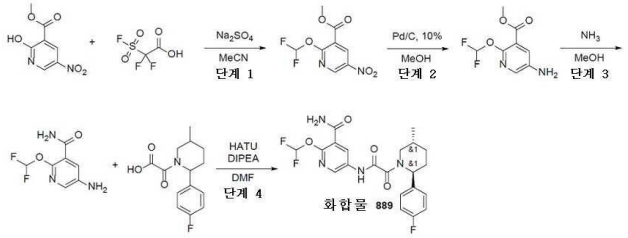
[14962] *단계 4: N-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 979**)의 합성*

[14963] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메톡시-2-피리딜]카바메이트(0.3g, 616.61 μmol)를 물(1 mL)과 1,4-다이옥산(2.5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(2-10분 0-100% MeOH/물+FA, 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH); 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메톡시-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.056g, 144.92 μmol, 23.50% 수율)를 제공하였다.

[14964] **화합물 979:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.05 (m, 3H), 1.25 - 1.39 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.97 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 2.69 - 3.21 (m, 1H), 3.43 - 3.47 (m, 0.6H), 3.70 - 3.77 (m, 3H), 3.96 - 4.04 (m, 0.4H), 5.13 - 5.56 (m, 1H), 5.56 - 5.64 (m, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 1H), 10.47 - 10.64 (m, 1H).

[14965] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 386.2; 관측치 387.2; Rt = 2.282분.

[14966] **실시예 722. 2-(다이플루오로메톡시)-5-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 889)의 합성**

[14967] 

[14968] *단계 1: 메틸 2-(다이플루오로메톡시)-5-나이트로니코티네이트의 합성*

[14969] 무수 MeCN(100 mL) 중 메틸 2-하이드록시-5-나이트로-피리딘-3-카복실레이트(5g, 25.24 mmol)의 교반된 용액에 2,2-다이플루오로-2-플루오로설포닐-아세트산(22.47g, 126.18 mmol, 13.06 mL) 및 황산나트륨(11.95g, 50.47 mmol, 4.46 mL, 60% 순도)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 120시간 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 반응중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 CC(Companion combiflash; 120g SiO_2, MeCN 0~5%와 함께 클로로폼/MeCN, 유량=85 mL/분, Rv =2-2.5 CV)에 의해 정제하여 메틸 2-(다이플루오로메톡시)-5-나이트로-피리딘-3-카복실레이트(1g, 4.03 mmol, 15.97% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[14970] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3.90 (s, 3H), 7.78 (t, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

[14971] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 248.2; 관측치 249.2; Rt = 1.249분.

[14972] *단계 2: 메틸 5-아미노-2-(다이플루오로메톡시)니코티네이트의 합성*

[14973] 3-구 둥근 바닥 플라스크 내 MeOH(25 mL) 중 메틸 2-(다이플루오로메톡시)-5-나이트로-피리딘-3-카복실레이트(0.91g, 3.67 mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐(91.00 mg, 855.10 μmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 분자 수소(7.39 mg, 3.67 mmol)로 도로 충전시키고, 이 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 얇은 실리카겔 패드를 통한 여과에 의해 메탄올 용액을 제공하였으며, 이것은 증발 없이 다음 단계에서 사용하였다. 질량은 수율이 80%인 것처럼 계산되었다.

[14974] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 218.2; 관측치 219.2; Rt = 0.780분.

[14975] *단계 3: 5-아미노-2-(다이플루오로메톡시)니코틴아마이드의 합성*

[14976] 암모니아(49.96 mg, 2.93 mmol)를 메틸 5-아미노-2-(다이플루오로메톡시)피리딘-3-카복실레이트(0.64g, 2.93 mmol)의 용액을 통해 버블링시켰다. 16시간 후 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시켜 5-아미노-2-(다이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(700 mg, 조질물)를 베이지색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14977] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 5.35 (bds, 2H), 7.44 (m, 5H).

[14978] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 203.2; 관측치 204.2; Rt = 0.644분.

[14979] *단계 4: 2-(다이플루오로메톡시)-5-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아*

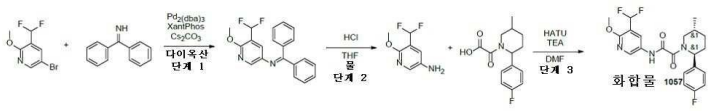
*마이드(**화합물 889**)의 합성*

[14980] 5-아미노-2-(다이플루오로메톡시)피리딘-3-카복스아마이드(114.87 mg, 565.44 μmol), HATU(215.00 mg, 565.44 μmol) 및 TEA(57.22 mg, 565.44 μmol, 78.81 μL)를 건식 DMF(5 mL)에서 실온에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(0.15g, 565.44 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(35-60% 0.5-6분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; MeCN); 칼럼 SunFire 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. 3개의 분획을 베이지색 고체로서 얻었다: 제1 - 13.4mg(94.68% *트랜스-*, 5.32% *시스-*), 제2 - 37.3mg(90.84% *트랜스-*; 9.16% *시스-*), 제3 - 13.5mg(68.57% *트랜스-*, 31.43% *시스-*).

[14981] **화합물 889:** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 8.32 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.23 (m, 1H).

[14982] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 450.2; 관측치 451.2; Rt = 3.172분.

[14983] **실시예 723. *N*-(5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1057)의 합성**

[14984] 

[14985] *단계 1: 5-(다이플루오로메틸)-N-(다이페닐메틸렌)-6-메톡시피리딘-3-아민의 합성*

[14986] 다이옥산(50 mL) 중 5-브로모-3-(다이플루오로메틸)-2-메톡시-피리딘(1g, 4.20 mmol), 다이페닐메탄이민(837.53 mg, 4.62 mmol, 775.49 μL), Xantphos(729.26 mg, 1.26 mmol), $Pd_2(dba)_3$(192.36 mg, 210.06 μmol) 및 탄산세슘(4.11g, 12.60 mmol)의 혼합물을, 이 혼합물 내로 아르곤을 몇 분 동안 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 Ar 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공중 농축시키고, 잔사를 물로 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 *N*-[5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시-3-피리딜]-1,1-다이페닐-메탄이민(1.65g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[14987] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.89 (s, 3H), 6.69 (t, 1H), 7.32 (m, 10H), 7.74 (m, 2H).

[14988] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 338.2; 관측치 339.2; Rt = 1.549분.

[14989] *단계 2: 5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시피리딘-3-아민의 합성*

[14990] 염산, 36% w/w 수용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 THF(20 mL) 및 물(10 mL) 중 *N*-[5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시-3-피리딜]-1,1-다이페닐-메탄이민(1.65g, 4.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(20 mL)로 희석시키고, MTBE(2x20 ml) 로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 폐기하였다. 수성층을 고체 K_2CO_3로 pH≈10-11로 염기성화시키고, DCM(4x10 ml)으로 추출하였다. 합한 DCM층을 K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시-피리딘-3-아민(0.64g, 3.68 mmol, 75.36% 수율)을 적색 오일로서 제공하였다.

[14991] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 3.52 (bds, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.77 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

[14992] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 174.2; 관측치 175.2; Rt = 0.744분.

[14993] *단계 3: N-(5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아*

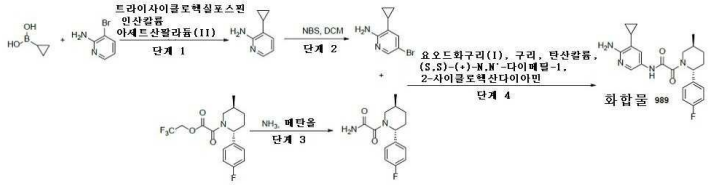
*세트아마이드(**화합물 1057**)의 합성*

[14994] 5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시-피리딘-3-아민(0.05g, 287.11 μmol), HATU(109.17 mg, 287.11 μmol) 및 TEA(29.05 mg, 287.11 μmol, 40.02 μL) 건식 DMF(5 mL)에 실온에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 여기에 2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트산(76.17 mg, 287.11 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(1차 시행: 45-70% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; MeCN); 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R), 2차 시행: 50-100% 0.5-6.5분 물-MeOH; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH); 칼럼 xbridge C18 100x19mm 5um (R))에 적용하였다. *N*-[5-(다이플루오로메틸)-6-메톡시-3-피리딜]-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(63.5 mg, 150.68 μmol, 52.48% 수율)를 황색 검으로서 얻었다.

[14995] **화합물 1057:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 11.12 (m, 1H).

[14996] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 421.2; 관측치 422.2; Rt = 3.962분.

[14997] **실시예 724. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 989)의 합성**

[14998] 

[14999] *단계 1. 3-사이클로프로필피리딘-2-아민의 합성*

[15000] 톨루엔(500 mL) 및 물(100 mL) 중 3-브로모피리딘-2-아민(50g, 289.00 mmol)의 용액에, 사이클로프로필 보론산(32.27g, 375.70 mmol), 트라이사이클로헥실포스핀(8.10g, 28.90 mmol), 무수 인산칼륨 삼염기성(184.03g, 867.00 mmol) 및 아세트산팔라듐(II)(3.24g, 14.45 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 Ar로 2분 동안 퍼지시키고, 90℃까지 16시간 동안 가열하고, 이어서 진공중 건조 상태로 농축시켰다. 얻어진 점정 물질을 물로 희석시키고, MTBE(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 건조 상태로 농축시켰다. 3-사이클로프로필피리딘-2-아민(59g, 조질물)을 갈색 오일로서 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15001] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.57 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 4.88 (brs, 2H), 6.58 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.94 (m, 1H).

[15002] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 134,1; 관측치 135.2; Rt = 0.609분.

[15003] *단계 2. 5-브로모-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민의 합성*

[15004] NBS(50.87g, 285.81 mmol, 24.22 mL)를 건식 DCM 중 3-사이클로프로필피리딘-2-아민(59g, 285.81 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이것을 물(1×)로 세척하고, 수성층을 다이클로로메탄(3X)으로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(1×)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거하여 잔사를 제공하였으며, 이것을 CC(Interchim; 800g SiO2, 아세토나이트릴 0~40%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴, 유량 = 150 mL/분, Rv = 5-6 CV)에 의해 정제하여 5-브로모-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민(30.4g, 142.67 mmol, 49.92% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[15005] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.59 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 4.78 (brs, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.96 (s, 1H).

[15006] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 212.1; 관측치 213.2; Rt = 0.834분.

[15007] *단계 3. tert-부틸 6-[5-[tert-부톡시카보닐(메틸)아미노]-2-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15008] 암모니아(93.66 mg, 5.50 mmol)를 MeOH(50 mL) 중 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(1.91g, 5.50 mmol) (위에서 기재된 바와 같이 제조됨)의 용액을 통해서 실온에서 버블링시켰다. 1시간 후, 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, 벤젠으로 재증발시켰다. 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(1.35g, 조질물)를 백색 반고체로서 얻었다.

[15009] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.65 - 1.97 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.39 - 3.96 (m, 1H), 5.04 및 5.51 (two singles rotamers, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.21 (m, 1H).

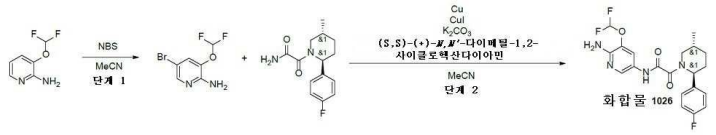
[15010] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 264.1; 관측치 265.2; Rt = 2.369분.

[15011] *단계 4. N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 989**)의 합성*

[15012] 2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.1g, 378.37 μmol), 5-브로모-3-사이클로프로필-피리딘-2-아민(120.93 mg, 567.55 μmol),구리(12.02 mg, 189.18 μmol), 요오드화구리(I)(7.21 mg, 37.84 μmol, 1.28 μL), (S,S)-(+)-N,N'-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민(5.38 mg, 37.84 μmol, 5.97 μL) 및 탄산칼륨(104.59 mg, 756.73 μmol, 45.67 μL)을 톨루엔(12 mL)에서 함께 혼합하였다. 아르곤의 흐름을 반응 혼합물을 통해 2시간 동안 버블링시킨 후 이것을 밀봉된 플라스크에서 105℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 에틸 아세테이트(20 ml) 및 5% 수성 NH_3 용액(15 ml)로 희석시켜, 얻어진 이상성 혼합물을 florisil 패드를 통해서 여과시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(35-60% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴); 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-사이클로프로필-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(2.7 mg, 6.81 μmol, 1.80% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다.

[15013] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 2.41분.

[15014] **실시예 725. *N*-(6-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 1026)의 합성**

[15015] 

[15016] *단계 1: 5-브로모-3-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-아민의 합성*

[15017] MeCN(25 mL) 중 3-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-아민(3g, 18.74 mmol)의 교반된 용액에, *N*-브로모석신이미드(3.50g, 19.67 mmol, 1.67 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. MeCN을 감압하에 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)로 희석시키고, EtOAc(2*50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 감압하에 증발시켜 5-브로모-3-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-아민(4g, 16.74 mmol, 89.32% 수율)을 제공하였다.

[15018] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.75 (bds, 2H), 6.52 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

[15019] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 239.2; 관측치 240.2; Rt = 1.192분.

[15020] *단계 2: N-(6-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소*

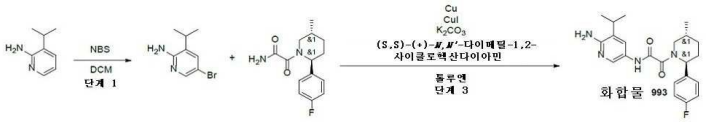
*아세트아마이드(**화합물 1026**)의 합성*

[15021] 환류 응축기 및 유기 스토퍼가 장착된 100 ml 단일-구 둥근 바닥 플라스크 내5-브로모-3-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-아민(0.2g, 836.76 μmol), 2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(221.15 mg, 836.76 μmol)(위에서 나타낸 바와 같이 제조됨), 요오드화구리(I)(31.87 mg, 167.35 μmol, 5.67 μL), 99% 무수 탄산칼륨(231.30 mg, 1.67 mmol, 101.00 μL), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(23.80 mg, 167.35 μmol), 구리(2.66 mg, 41.84 μmol) 및 MeCN(10 mL)의 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채웠다. 이어서 이 반응 혼합물을 환류 응축기로 아르곤하에 100℃에서 36시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(50-65% 0-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 423 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 *N*-[6-아미노-5-(다이플루오로메톡시)-3-피리딜]-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(19 mg, 44.98 μmol, 5.38% 수율)를 제공하였다.

[15022] **화합물 1026:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.31 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.98 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 10.74 (s, 1H).

[15023] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 2.925분.

[15024] **실시예 726. *N*-(6-아미노-5-아이소프로필피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 993)의 합성**

[15025] 

[15026] *단계 1: 5-브로모-3-아이소프로필피리딘-2-아민의 합성*

[15027] NBS(1.37g, 7.71 mmol, 653.42 μL)를 건식 DCM(25 mL) 중 3-아이소프로필피리딘-2-아민(1g, 7.34 mmol)의 용액에 한번에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것을 물로 세척하고, 수성 층을 다이클로로메탄으로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 조질의 5-브로모-3-아이소프로필-피리딘-2-아민(1.44g, 조질물)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[15028] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.26 (d, 6H), 2.73 (m, 1H), 5.02 (bds, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H).

[15029] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 215.2; 관측치 216.2; Rt = 0.902분.

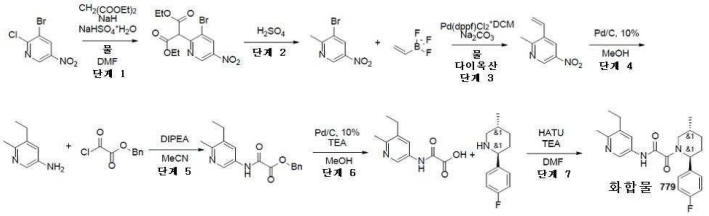
[15030] *단계 2: N-(6-아미노-5-아이소프로필피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 993**)의 합성*

[15031] 2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.1g, 378.37 μmol), 5-브로모-3-아이소프로필-피리딘-2-아민(81.38 mg, 378.37 μmol), 구리(12.02 mg, 189.18 μmol), 요오드화구리(I)(7.21 mg, 37.84 μmol, 1.28 μL), (*S,S*)-(+)-*N,N'*-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민(5.38 mg, 37.84 μmol, 5.97 μL) 및 탄산칼륨(104.59 mg, 756.73 μmol, 45.67 μL)을 톨루엔(12 mL)에서 함께 혼합하였다. 아르곤의 흐름을 2분 동안 반응 혼합물을 통해서 버블링시킨 후, 밀봉된 플라스크에서 105℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 에틸 아세테이트(20 ml) 및 5% 수성 NH_3 용액(15 ml)로 희석시켰다. 얻어진 이상 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(40-70 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분; MeCN); 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-아이소프로필-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(7.4 mg, 18.57 μmol, 4.91% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다. 2개 분획을 얻었다: 제1 - 1.7mg(LCMS에 의해 93.81%); 제2 - 5.7mg(96.8%의 *트랜스*-; 3.2%의 *시스*-).

[15032] **화합물 993:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.04 (m, 3H), 1.06 - 1.15 (m, 6H), 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 1H), 2.67 - 2.74 (m, 0.3H), 2.84 - 2.91 (m, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 0.7H), 3.44 - 4.05 (m, 1H), 5.11 - 5.60 (m, 1H), 5.61 - 5.71 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 1H), 10.39 - 1화합물 0.69 (m, 1H).

[15033] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 398.2; 관측치 399.2; Rt = 2.635분.

[15034] **실시예 727. *N*-(5-에틸-6-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드 (화합물 779)의 합성**

[15035] 

[15036] *단계 1: 다이에틸 2-(3-브로모-5-나이트로피리딘-2-일)말로네이트의 합성*

[15037] 다이에틸 프로판다이오에이트(20.24g, 126.35 mmol, 19.09 mL)를 DMF(200 mL) 중 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(5.81g, 145.30 mmol, 60% 순도의 현탁액에 적가방식으로 첨가하였다. H_2 방출이 정지된 후에, 3-브로모-2-클로로-5-나이트로-피리딘(15g, 63.17 mmol)을 30분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(800 mL) 중 황산수소나트륨 일수화물(21.81g, 157.94 mmol)의 빙랭 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(2x250 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 물(2x150 ml) 및 염수(100 ml)로 연속해서 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 냉(-5-0℃) 헥산(150 ml)으로 희석시켰다. 석출된 오렌지색 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 다이에틸 2-(3-브로모-5-나이트로-2-피리딜)프로판다이오에이트(21.8g, 60.36 mmol, 95.55% 수율)를 제공하였다.

[15038] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.30 (t, 6H), 4.31 (m, 4H), 5.28 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

[15039] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 361.2; 관측치 362.2; Rt = 1.373분.

[15040] *단계 2: 3-브로모-2-메틸-5-나이트로피리딘의 합성*

[15041] 다이에틸 2-(3-브로모-5-나이트로-2-피리딜)프로판다이오에이트(21.8g, 60.36 mmol)를 황산(10%)(214.00g, 218.19 mmol, 200 mL, 10% 순도)에 현탁시키고 얻어진 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, DCM(3x60 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 감압하에 농축시켜, 3-브로모-2-메틸-5-나이트로-피리딘(12.5g, 57.60 mmol, 95.42% 수율)을 제공하였다.

[15042] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.78 (s, 3H), 8.58 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

[15043] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 217.2; 관측치 218.2; Rt = 1.188분.

[15044] *단계 3: 2-메틸-5-나이트로-3-비닐피리딘의 합성*

[15045] 탄산나트륨(7.33g, 69.12 mmol, 2.90 mL)을 다이옥산(80 mL) 및 물(30 mL) 중 3-브로모-2-메틸-5-나이트로-피리딘(6g, 27.65 mmol) 및 트라이플루오로(비닐)보라누이드(5.18g, 38.71 mmol, K^+)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2*DCM(903.11 mg, 1.11 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 50:50 혼합물 헥산/MTBE(100 ml)으로 추출하였다. 얻어진 용액을 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 감압하에 증발시켜, 2-메틸-5-나이트로-3-비닐-피리딘(3.2g, 19.49 mmol, 70.51% 수율)을 제공하였다.

[15046] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.69 (s, 3H), 5.61 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

[15047] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 164.2; 관측치 165.2; Rt = 1.132분.

[15048] *단계 4: 5-에틸-6-메틸피리딘-3-아민의 합성*

[15049] 탄소상 10% 팔라듐(400 mg, 375.87 μmol, 10% 순도)을 MeOH(60 mL) 중 2-메틸-5-나이트로-3-비닐-피리딘(3.2g, 19.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 부착된 풍선으로부터 수소(785.88 mg, 389.86 mmol)로 다시 채웠다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켜, 5-에틸-6-메틸-피리딘-3-아민(2.6g, 19.09 mmol, 97.93% 수율)을 제공하였다.

[15050] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.15 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

[15051] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 136.2; 관측치 137.2; Rt = 0.568분.

[15052] *단계 5: 벤질 2-((5-에틸-6-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세테이트의 합성*

[15053] MeCN(15 mL) 중 벤질 2-클로로-2-옥소-아세테이트(4.17g, 21.00 mmol)의 용액을 MeCN(30 mL) 중 5-에틸-6-메틸-피리딘-3-아민(2.6g, 19.09 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(2.96g, 22.91 mmol, 3.99 mL)의 교반된 용액에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 가온되게 하고, 4시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(60 ml)로 희석시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과시키고, 물(2x30 ml) 및 헥산(30 ml)으로 연속해서 세척하고, 공기-건조시켜 벤질 2-[(5-에틸-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(5.06g, 16.96 mmol, 88.84% 수율)를 연갈색 고체로서 제공하였다.

[15054] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.15 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.46 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).

[15055] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 298.2; 관측치 299.2; Rt = 1.002분.

[15056] *단계 6: 2-((5-에틸-6-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세트산의 합성*

[15057] MeOH(100 mL) 중 벤질 2-[(5-에틸-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(5.06g, 16.96 mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(0.6g, 563.80 μmol, 10% 순도)의 혼합물을 수소 분위기하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, TEA(3.43g, 33.92 mmol, 4.73 mL)를 첨가하고, 5분 동안 계속 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 감압하에 건조상태로 증발시켜, 2-[(5-에틸-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(5.06g, 16.35 mmol, 96.42% 수율, Et_3N)을 제공하였다.

[15058] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.13 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

[15059] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 208.2; 관측치 209.2; Rt = 0.636분.

[15060] *단계 7: N-(5-에틸-6-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(4-플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 779**)의 합성*

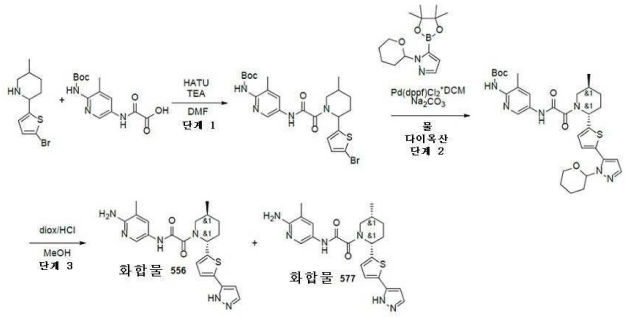
[15061] DMF(2 mL) 중 2-[(5-에틸-6-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(128 mg, 413.70 μmol, Et_3N), (*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(80 mg, 413.95 μmol) 및 TEA(62.79 mg, 620.55 μmol, 86.49 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(173.03 mg, 455.07 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um 50-90% 0-5분; H_2O-MeOH(0.1% NH_3), 유량: 30ml/분) 및 후속하여 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak AD-H (250x20 mm, 5 um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃)에 적용하여, *N*-(5-에틸-6-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(96

mg, 250.35 μmol, 60.52% 수율)를 제공하였다.

[15062] **화합물 779:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.03 (m, 3H), 1.08 - 1.17 (m, 3H), 1.27 - 1.38 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 3H), 2.50 - 2.58 (m, 2H), 2.70 - 3.25 (m, 1H), 3.38 - 4.04 (m, 1H), 5.07 - 5.62 (m, 1H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.75 - 7.85 (m, 1H), 8.37 - 8.57 (m, 1H), 10.83 - 11.03 (m, 1H).

[15063] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 1.088분.

[15064] **실시예 728. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(5-(1-(테트라하이드로-*2H*-피란-2-일)-*1H*-피라졸-5-일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 556 및 화합물 577)의 합성**

[15065] 

[15066] *단계 1: tert-부틸(5-(2-(2-(5-브로모티오펜-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15067] 2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-피페리딘(0.35g, 1.35 mmol)(중간체 3C*의 합성*에 기재된 바와 같이 제조됨) 및 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(397.21 mg, 1.35 mmol)을 DMF(30 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 20℃까지 냉각시키고, HATU(511.47 mg, 1.35 mmol)에 이어서 TEA(136.12 mg, 1.35 mmol, 187.49 μL)를 첨가하고, 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(200ml)에 붓고, EtOAc(2x60 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*30 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 930.29 μmol, 69.16% 수율)를 제공하였다.

[15068] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.26 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.20 (m, 1H).

[15069] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 537.2; 관측치 538.2; Rt = 1.443분.

[15070] *단계 2: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-2-(5-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15071] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(5-브로모-2-티엔일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 930.29 μmol) 및 1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(258.76 mg, 930.29 μmol)을 물(2 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 물(2 mL) 중 탄산나트륨(197.20 mg, 1.86 mmol, 77.95 μL)및 DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(37.99 mg, 46.51 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 진공 중 증발시키고, 물(50ml)에 붓고, EtOAc(2x20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*10 ml)로세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 생성물 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[5-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.63g, 조질물)를 제공하였다.

[15072] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.09 (d, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.57 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 4.09 (m, 4H), 4.36 (m, 2H), 5.34 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 8.04 (m, 1H), 9.04

(m, 1H).

[15073] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 508.2; 관측치 509.2; Rt = 1.054분.

[15074] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(5-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)티오펜-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 556** 및 화합물 **577**)의 합성*

[15075] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(2.40g, 65.82 mmol, 3 mL)을 MeOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[5-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.63g, 1.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시키고, 얻어진 조질의 생성물 0.36g를 분취 50-100% 0-9.5분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분에 의해 정제하여 생성물 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[5-(*1H*-피라졸-5-일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0159g, 37.45 μmol, 3.62% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5R*)-5-메틸-2-[5-(*1H*-피라졸-5-일)-2-티엔일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.0045g, 10.60 μmol, 1.02% 수율)를 제공하였다.

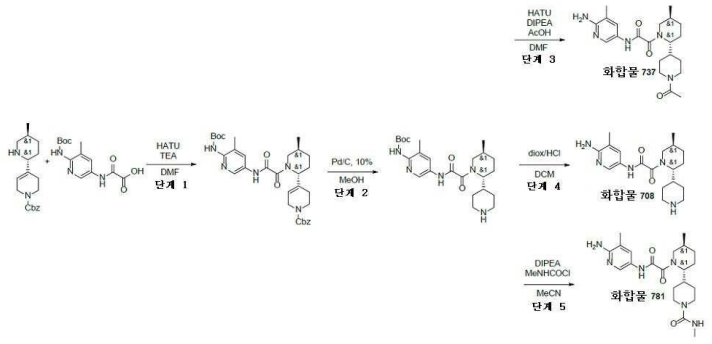
[15076] **화합물 556:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 - 1.00 (m, 3H), 1.27 - 1.43 (m, 1H), 1.64 - 1.93 (m, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 4H), 2.05 - 2.29 (m, 1H), 2.59 - 2.96 (m, 1H), 3.44 - 4.23 (m, 1H), 5.36 - 5.81 (m, 3H), 6.86 - 6.93 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 2H), 10.43 - 10.53 (m, 1H), 12.95 (s, 1H).

[15077] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 0.873분.

[15078] **화합물 577:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.96 (s, 1H).

[15079] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.092분.

[15080] **실시예 729. 2-(1'-아세틸-5-메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 737), *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 708) 및 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-*N*,5-다이메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1'-카복스아마이드(화합물 781)의 합성**



[15081]

[15082] *단계 1: rac-벤질 4-((2R,5S)-1-(2-((6-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[15083] HATU(3.39g, 8.91 mmol)를 DMF(100 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(2.63g, 8.91 mmol), 벤질 4-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 8.91 mmol) 및 DIPEA(6.91g, 53.43 mmol, 9.31 mL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(300 mL)에 용해시키고, 물(5x100 mL)로

세척하고, 진공중 증발시키고, 0 내지 100 퍼센트 MTBE-클로로폼 구배로 용리시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 벤질 4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.3g, 5.58 mmol, 62.63% 수율)를 제공하였다.

[15084] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.06 (d, 3H), 1.39 (s, 9H), 2.14 (m, 8H), 2.36 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 4.36 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.86 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.86 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 10.89 (m, 1H).

[15085] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 591.2; 관측치 592.2; Rt = 1.390분.

[15086] *단계 2: rac-tert-부틸(3-메틸-5-(2-((2R,5S)-5-메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15087] MeOH(350 mL) 중 벤질 4-[(*2R,5S*)-1-[2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-3,6-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 5.92 mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐(629.50 mg, 5.92 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 수소 분위기(1 bar)하에 배치하고 45℃에서 격렬하게 교반하였다. 48시간 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공중 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(2.5g, 5.44 mmol, 91.96% 수율)를 제공하였다.

[15088] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.96 (m, 4H), 2.19 (m, 4H), 2.96 (m, 3H), 3.14 (m, 4H), 4.26 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 9.02 (m, 2H), 11.05 (m, 1H).

[15089] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.2; 관측치 460.2; Rt = 1.014분.

[15090] *단계 3: 2-(1'-아세틸-5-메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 737**)의 합성*

[15091] HATU(413.67 mg, 1.09 mmol)를 실온에서 DMF(50 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 1.09 mmol), 아세트산(65.33 mg, 1.09 mmol, 62.22 μL) 및 DIPEA(843.64 mg, 6.53 mmol, 1.14 mL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 32시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20mm I.D. S-5um; 25-65% 0-5분 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-4-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(26 mg, 51.83 μmol, 4.76% 수율) 및 화합물 **737** 2-[(*2R,5S*)-2-(1-아세틸-4-피페리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-*N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(222 mg, 552.93 μmol, 50.82% 수율)를 제공하였다.

[15092] **화합물 737:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (m, 3H), 0.96 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.95 (m, 7H), 2.11 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 3.70 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.28 (m, 1H).

[15093] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 402.2; Rt = 1.215분.

[15094] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 708**)의 합성*

[15095] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.98g, 7.62 mmol, 1.89 mL, 14% 순도)을 DCM(3.5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.35g, 761.56 μmol)의 용액에 조심하여 실온에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상으로서 40-60% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH)에 적용하여, **화합물 708** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(62 mg,

172.48 μmol, 22.65% 수율)를 제공하였다.

[15096] **화합물 708:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 (m, 5H), 1.27 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.00 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 3.46 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.27 (m, 1H).

[15097] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 359.2; 관측치 360.2; Rt = 0.997분.

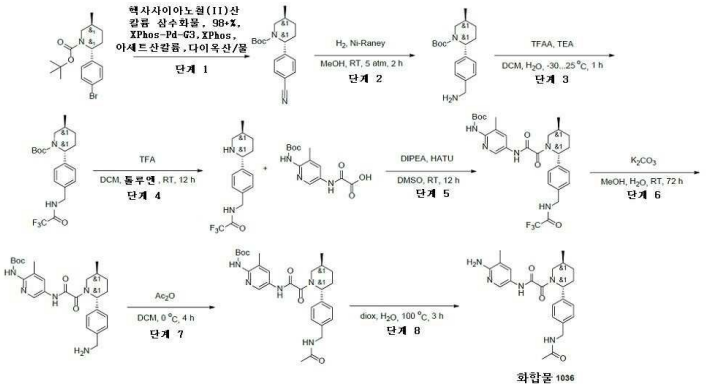
[15098] *단계 5: 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-N,5-다이메틸-[2,4'-바이피페리딘]-1'-카복스아마이드(**화합물 781**)의 합성*

[15099] DIPEA(140.61 mg, 1.09 mmol, 189.50 μL)를 실온에서 ACN(50 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 1.09 mmol), DIPEA(140.61 mg, 1.09 mmol, 189.50 μL)의 현탁액에 나누어서 첨가하였다. 맑은 용액을 25℃에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 진공중 증발시켰다. 잔사를 RP-HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5um; 이동상으로서 0-5분 30-50% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분, 이어서 또 다른 칼럼: C 18 이동상으로서 물-ACN 5-95% 30 ml/분)에 의해 정제하여, **화합물 781** 4-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-N-메틸-피페리딘-1-카복스아마이드(38 mg, 91.23 μmol, 8.39% 수율)를 제공하였다.

[15100] **화합물 781:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.74 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.97 (m, 3H), 1.22 - 1.32 (m, 1H), 1.38 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.74 (m, 3H), 1.74 - 1.99 (m, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 4H), 2.51 - 2.57 (m, 4H), 2.83 - 3.28 (m, 1H), 3.32 - 3.49 (m, 1H), 3.84 - 4.14 (m, 3H), 5.55 - 5.63 (m, 2H), 6.29 - 6.37 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 10.24 - 10.36 (m, 1H).

[15101] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 1.658분.

[15102] **실시예 730. rac-2-[(2R,5S)-2-[4-(아세트아미도메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1036)의 합성**

[15103] 

[15104] *단계 1: tert-부틸(2R,5S)-2-(4-사이아노페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15105] 헥사사이아노철(II)산 칼륨 삼수화물, 98+%(741.85 mg, 1.01 mmol, 401.00 μL) 및 아세트산칼륨(24.76 mg, 252.27 μmol, 15.77 μL)을 다이옥산(5 mL) 및 물(5 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(715 mg, 2.02 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전하였다. 여기에 XPhos-Pd-G3(17.08 mg, 20.18 μmol) 및 XPhos(9.62 mg, 20.18 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(20 ml)에 재용해시켰다. 이 용액을 실리카겔의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 진공중 증발시켜, tert-부틸(2R,5S)-2-(4-사이아노페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(887 mg, 조질물)를 제공하였다.

[15106] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.05 (d, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.65 (m, H), 1.84 (m, 1H), 1.96 (m,

1H), 2.15 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.62 (m, 2H).

[15107] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.8; Rt = 1.619분.

[15108] *단계 2: rac-tert-부틸(2R,5S)-2-[4-(아미노메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15109] rac-tert-부틸(2R,5S)-2-(4-사이아노페닐)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(0.9g, 3.00 mmol)를 MeOH(20 mL) 중 니켈-레이니(149.80 μmol)의 현탁액에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 오토클레이브 수소 분위기하에 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 여과 제거하고, 감압하에 증발시켜 tert-부틸(2R,5S)-2-[4-(아미노메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15110] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.0; 관측치 247.0; Rt = 1.573분.

[15111] *단계 3: rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[[(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아미노]메틸]페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15112] rac-tert-부틸(2R,5S)-2-[4-(아미노메틸)페닐]-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 3.28 mmol)를 DCM(20 mL)에 용해시키고, -30℃까지 냉각시키고 나서, 트라이에틸아민(498.59 mg, 4.93 mmol, 686.77 μL) 및 TFAA(827.91 mg, 3.94 mmol, 555.65 μL)를 적가방식으로 첨가하였다. 15분 동안 추가로 교반 후, H_2O(2 mL)로 반응중지시키고, 유기층을 10% 수성 $NaHCO_3$로 세척하였다. Na_2SO_4 위에서 유기 용매의 건조 및 감압하에서의 증발에 의해 rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[[(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아미노]메틸]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.75 mmol, 83.63% 수율)가 생성되었다.

[15113] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.2; Rt = 1.602분.

[15114] *단계 4: rac-2,2,2-트라이플루오로-N-[[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메틸]아세트아마이드의 합성*

[15115] rac-tert-부틸(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[[(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아미노]메틸]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 2.75 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시키고 나서, TFA(3.13g, 27.47 mmol, 2.12 mL)를 첨가하고, 12시간 동안 추가로 교반하였다. 반응이 완결된 후, 유기 용매를 감압하에 증발시키고, 이 혼합물을 톨루엔(100 mL)과 재증발시켜 조질의 rac-2,2,2-트라이플루오로-N-[[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메틸]아세트아마이드(1.3g, 조질물, TFA)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15116] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.0; Rt = 0.795분.

[15117] *단계 5: rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[[(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아미노]메틸]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15118] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(287.67 mg, 974.21 μmol), rac-2,2,2-트라이플루오로-N-[[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]메틸]아세트아마이드(292.57 mg, 974.21 μmol) 및 DIPEA(377.73 mg, 2.92 mmol, 509.07 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(444.51 mg, 1.17 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC에 의해 정제하여 라세미 생성물을 제공하였으며, 이것을 카이럴 HPLC에 적용하여 rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[[(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아미노]메틸]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(60 mg, 103.88 μmol, 10.66% 수율)를 제공하였다.

[15119] HPLC 조건: (42% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 목표 질량 577; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R))

[15120] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 577.2; 관측치 578.2; Rt = 3.417분.

[15121] *단계 6: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(아미노메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15122] rac-tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[4-[[(2,2,2-트라이플루오로아세틸)아미노]메틸]-페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(60 mg, 103.88 μmol)를 MeOH(5 mL)/H_2O(1 mL) 혼합물

에 용해시키고 나서, 99% 무수 탄산칼륨(71.78 mg, 519.40 μmol, 31.35 μL)를 첨가하였다. 72시간 동안 교반 후, 유기 용매를 건조 상태로 증발시키고, 조질의 잔사를 DCM(6 mL)과 물(1 mL) 간에 분배시켰다. 수층을 따라내고; 유기층을 2 부분으로 나누어, 2가지 목표물의 합성에 사용하였다.

[15123] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 481.2; 관측치 482.4; Rt = 0.894분.

[15124] *단계 7: rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(아세트아미도메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15125] DCM 중 rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(아미노메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(25 mg, 51.91 μmol)의 앞서 얻어진 용액을 0℃까지 냉각시키고, 아세트산 무수물(5.30 mg, 51.91 μmol, 4.91 μL)을 한번에 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 유기 용매를 건조 상태로 증발시키고, 조질의 잔사는 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15126] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 523.2; 관측치 524.4; Rt = 0.674분.

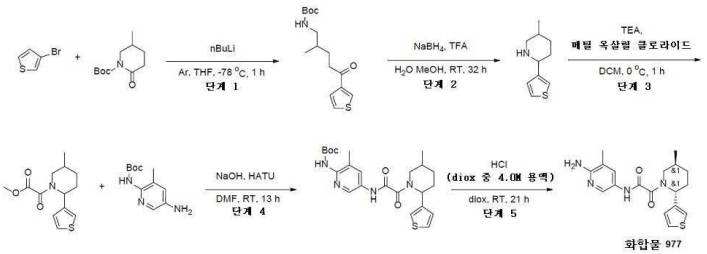
[15127] *단계 8: rac-2-[(2R,5S)-2-[4-(아세트아미도메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1036**)의 합성*

[15128] rac-tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(아세트아미도메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(25 mg, 47.74 μmol)를 다이옥산(2 mL) 및 H_2O (0.5 mL)에 용해시키고, 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 조질의 RM을 HPLC(12-14% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴+NH_3; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 목표 질량 423; 칼럼 XBridge 100x19 mm 5 um (R))에 적용하여 rac-2-[(2R,5S)-2-[4-(아세트아미도메틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(7 mg, 16.53 μmol, 34.62% 수율)를 제공하였다.

[15129] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.02 (m, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.59 - 1.67 (m, 1H), 1.79 - 1.87 (m, 4H), 1.97 - 2.10 (m, 4H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.66 - 3.21 (m, 1H), 3.40 - 4.03 (m, 1H), 4.18 - 4.23 (m, 2H), 5.07 - 5.56 (m, 1H), 5.56 - 5.65 (m, 2H), 7.20 - 7.31 (m, 4H), 7.41 - 7.52 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 8.26 - 8.32 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

[15130] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 423.2; 관측치 424.4; Rt = 1.634분.

[15131] **실시예 731. rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 977)의 합성**

[15132] 

[15133] *단계 1: tert-부틸 N-[2-메틸-5-옥소-5-(3-티엔일)펜틸]카바메이트의 합성*

[15134] THF(50 mL) 중 3-브로모티오펜 (5g, 30.67 mmol, 2.91 mL)의 용액에 n-부틸리튬(8.54g, 30.67 mmol, 12.33 mL, 23% 순도)을 -78℃에서 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 1시간 후에, 얻어진 혼합물을 THF 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5.45g, 25.56 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 그 후, 이것을 실온까지 가온되게 하였다. 얻어진 혼합물을 수성 NH_4Cl로 반응중지시키고, 물을 EtOAc로 추출하였다, 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. tert-부틸 N-[2-메틸-5-옥소-5-(3-티엔일)펜틸]카바메이트(6.55g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15135] *단계 2: 5-메틸-2-(3-티엔일)피페리딘의 합성*

[15136] tert-부틸 N-[2-메틸-5-옥소-5-(3-티엔일)펜틸]카바메이트(6.55g, 22.02 mmol)를 TFA(7.53g, 66.07 mmol, 5.09

mL)에 용해시키고, 얻어진 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 혼합물에 pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(25 mL) 및 MeOH(100 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(833.19 mg, 22.02 mmol, 778.69 μL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 21℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 pH가 1 내지 3이 될 때까지 1 내지 2M HCl로 산성화시키고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, pH가 13 내지 14가 될 때까지 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(4×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CC(Companion combiflash; 220g SiO2, 아세토나이트릴 10 내지 100%와 함께 클로로폼/아세토나이트릴, 추가로 메탄올 0 내지 25%와 함께 아세토나이트릴/메탄올, 유량 = 85 mL/분, Rv = 14 CV)에 의해 정제하여 5-메틸-2-(3-티엔일)피페리딘(0.15g, 827.37 μmol, 3.76% 수율)을 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[15137] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 181.2; 관측치 182.0; Rt = 0.637분.

[15138] *단계 3: 메틸 2-[5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[15139] DCM(25 mL) 중 5-메틸-2-(3-티엔일)피페리딘(0.15g, 827.37 μmol) 및 트라이에틸아민(100.47 mg, 992.84 μmol, 138.38 μL)의 용액에 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(111.49 mg, 910.11 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 메틸 2-[5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(200 mg, 조질물)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15140] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 267.2; 관측치 268.2; Rt = 1.305분.

[15141] *단계 4: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15142] MeOH(5 mL) 중 메틸 2-[5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(200 mg, 748.10 μmol)의 용액에 수산화나트륨, 펠(29.92 mg, 748.10 μmol, 14.05 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOH로 재증발시켰다. 그 후, 고체를 DMF에 용해시키고, HATU(284.45 mg, 748.10 μmol)를 첨가하고 나서 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(167.03 mg, 748.10 μmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(45-70% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R))에 적용하여 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(91.8 mg, 200.19 μmol, 26.76% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[15143] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 458.2; 관측치 459.2; Rt = 3.517분.

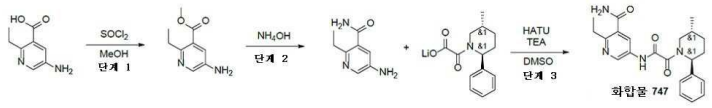
[15144] *단계 5: rac-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 977**)의 합성*

[15145] 다이옥산(5 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(91.8 mg, 200.19 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(36.49 mg, 1.00 mmol, 45.62 μL)을 21℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 21시간 동안 교반되게 하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, HPLC(0-30% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 mL/분 물); 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R))에 적용하였다. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(3-티엔일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(17.2 mg, 47.98 μmol, 23.97% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[15146] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 - 1.04 (m, 3H), 1.31 - 1.42 (m, 1H), 1.65 - 1.80 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 2.11 - 2.14 (m, 3H), 2.73 - 3.16 (m, 1H), 3.39 - 4.01 (m, 2H), 5.07 - 5.64 (m, 1H), 6.96 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.17 - 8.23 (m, 1H), 10.75 - 11.03 (m, 1H).

[15147] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 358.2; 관측치 359.2; Rt = 2.187분.

[15148] **실시예 732. 2-에틸-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 747)의 합성**

[15149] 

[15150] *단계 1: 메틸 5-아미노-2-에틸니코티네이트의 합성*

[15151] MeOH(20 mL) 중 5-아미노-2-에틸-피리딘-3-카복실산(1.05g, 6.32 mmol)의 교반된 용액에, 티오닐 클로라이드(826.89 mg, 6.95 mmol, 504.20 μL)를 20℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 냉각시키고, 진공중 농축시켜 메틸 5-아미노-2-에틸-피리딘-3-카복실레이트(1.25g, 5.77 mmol, 91.31% 수율, HCl)를 제공하였다.

[15152] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.16 (t, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.45 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

[15153] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 180.2; 관측치 181.2; Rt = 0.465분.

[15154] *단계 2: 5-아미노-2-에틸니코틴아마이드의 합성*

[15155] 메틸 5-아미노-2-에틸-피리딘-3-카복실레이트(1.1g, 5.08 mmol, HCl)를 수산화암모늄, 28% NH_3(5.40g, 154.07 mmol, 6 mL)에 용해시키고, 하룻밤 70℃에서 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, HPLC(2-10분 0-60%acn/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로)에 적용하였다. 5-아미노-2-에틸-피리딘-3-카복스아마이드(220 mg, 1.33 mmol, 26.23% 수율)를 얻었다.

[15156] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.12 (t, 3H), 2.68 (m, 2H), 5.28 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

[15157] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 165.2; 관측치 166.2; Rt = 0.141분.

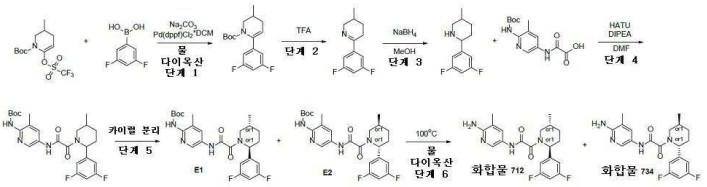
[15158] *단계 3: 2-에틸-5-(2-(5-메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 747**)의 합성*

[15159] 5-아미노-2-에틸-피리딘-3-카복스아마이드(220 mg, 1.33 mmol), [2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]옥시리튬(337.24 mg, 1.33 mmol), HATU(557.02 mg, 1.46 mmol) 및 TEA(336.91 mg, 3.33 mmol, 464.06 μL)를 DMSO(4 mL)에 혼합하고, 1시간 동안 교반하였다. DMSO 중 용액을 HPLC(2-10분 45-60% 물/MeCN (로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M)에 적용하였다. 2-에틸-5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(303.3 mg, 768.89 μmol, 57.73% 수율)를 제공하였다.

[15160] **화합물 747:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.14 (dt, 3H), 1.33 (dd, 1H), 1.66 (d, 1H), 1.87 (d, 1H), 2.01 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 3.22 - 3.26 (m, 1H), 3.37 - 4.06 (m, 1H), 5.09 - 5.64 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.49 - 7.60 (m, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 1H), 8.66 - 8.78 (m, 1H), 11.03 - 11.25 (m, 1H).

[15161] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 394.2; 관측치 395.2; Rt = 1.088분.

[15162] **실시예 733. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 712 및 화합물 734)의 합성**

[15163] 

[15164] *단계 1: tert-부틸 6-(3,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[15165] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(5g, 14.48 mmol), (3,5-다이플루오로페닐)보론산(2.29g, 14.48 mmol) 및 탄산나트륨(4.60g, 43.44 mmol, 1.82 mL)을 물(15 mL)과 다이옥산(45 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(591.19 mg, 723.94 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 14시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 6-(3,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 12.93 mmol, 89.31% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15166] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (d, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.81 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.53 (m, 1H).

[15167] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 1.626분.

[15168] *단계 2: 6-(3,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[15169] TFA(22.12g, 193.96 mmol, 14.94 mL) 중 *tert*-부틸 6-(3,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4g, 12.93 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사에 분쇄된 얼음(15g)을 첨가하고, 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(2*30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(3,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘(2.5g, 11.95 mmol, 92.41% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15170] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.39 (m, 1H).

[15171] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.832분.

[15172] *단계 3: 2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘의 합성*

[15173] 수소화붕소나트륨(723.26 mg, 19.12 mmol, 675.94 μL)을 MeOH(25 mL) 중 6-(3,5-다이플루오로페닐)-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘(2g, 9.56 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리액 혼합물로서 H_2O-MeOH+HCl)에 적용하여 2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.85g, 3.43 mmol, 35.90% 수율, HCl)을 제공하였다.

[15174] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.19 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 9.53 (m, 1H).

[15175] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 211.2; 관측치 212.2; Rt = 1.447분.

[15176] *단계 4: tert-부틸(5-(2-(2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15177] DIPEA(615.66 mg, 4.76 mmol, 829.73 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.295g, 1.19 mmol, HCl) 및 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산

(351.66 mg, 1.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(498.10 mg, 1.31 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.32g, 655.03 μmol, 55.00% 수율)를 제공하였다.

[15178] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.88 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 11.03 (m, 1H).

[15179] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 3.673분.

[15180] *단계 5: 카이럴 분리*

[15181] 거울상이성질체를 카이럴 HPLC(칼럼: IC (250*20, 5mkm), 이동상으로서 CO_2-MeOH, 55-45, 15ml/분)에 의해 분리시켜 2가지 개별적인 거울상이성질체 E1 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(50.82 mg, 104.03 μmol, 15.88% 수율) 및 E2 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(32.01 mg, 65.52 μmol, 10% 수율)를 제공하였다.

[15182] 분석 조건(칼럼: IC, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 5.90분 및 E2의 경우 4.60분.

[15183] **E1:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 1.478분.

[15184] **E2:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 488.2; 관측치 489.2; Rt = 1.479분.

[15185] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 712** 및 **화합물 734**)의 합성*

[15186] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(32.01 mg, 65.52 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(50.82 mg, 104.03 μmol)를 물(5 mL)과 다이옥산(2 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH(100-50%)+FA)에 적용하여, 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(10.7 mg, 27.55 μmol, 42.04% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(3,5-다이플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(24.7 mg, 63.59 μmol, 61.13% 수율)를 제공하였다.

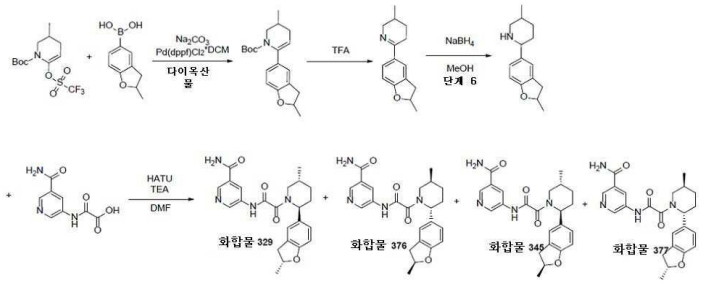
[15187] **화합물 712:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.57 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.52 (m, 1H).

[15188] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.308분.

[15189] **화합물 734:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.99 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.57 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 10.52 (m, 1H).

[15190] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 388.2; 관측치 389.2; Rt = 2.319분.

[15191] **실시예 734. 5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 329, 화합물 376, 화합물 345, 화합물 377)의 합성**



[15192]

[15193] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[15194] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 13.03 mmol), (2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)보론산(2.78g, 15.64 mmol) 및 탄산나트륨(4.14g, 39.09 mmol, 1.64 mL)을 1,4-다이옥산(60 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2 DCM(425.33 mg, 521.23 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.34 mmol, 25.62% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였다.

[15195] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.12 (s, 9H), 1.48 (d, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.39 (d, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.09 (s, 1H).

[15196] LCMS(ESI): [M-Boc]+ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 1.798분.

[15197] *단계 2: 5-(2-(5-메틸-2-(2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 329**, **화합물 376** 및 **화합물 345**, **화합물 377**)의 합성*

[15198] HATU(328.73 mg, 864.56 μmol)를 DMF(10 mL) 중 5-메틸-2-(2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)피페리딘(200 mg, 864.56 μmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(268.31 mg, 864.56 μmol) 및 TEA(87.48 mg, 864.56 μmol, 120.50 μL)의 교반된 혼합물에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 대략 5 ml로 진공중 농축시키고 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 이동상 45-75% 0-5분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분)에 적용하여 100 mg의 라세미 아마이드를 연황색 겸으로서 제공하였으며, 이어서 이것을 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak OJ-H (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 40-30-30 유량: 10 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 236 nm)에 적용하여 제1의 2가지 거울상이성질체를 혼합물로서(각각 rt = 14.67 및 16.566분) 그리고 2가지 조질의 거울상이성질체(각각 R.T. 36.105 및 68.199분)를 제공하였다. 이어서, 각각 R.T. = 14.67 및 16.566분인 제1의 두가지 거울상이성질체의 혼합물을 카이럴 HPLC(칼럼: Chiralpak OJ-H (250*20 mm, 5 mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 70-15-15 유량: 12 mL/분; 칼럼 온도: 24℃; 파장: 205 nm, 236 nm)에 의해 재차 재정제하여, **화합물 329** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[(*2R*)-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(16.8 mg, 39.77 μmol, 4.60% 수율)(R.T. = 25.258분)를 백색 고체로서 그리고 화합물 **345** 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-[(*2S*)-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(17.6 mg, 41.66 μmol, 4.82% 수율)(R.T. = 31.452분)를 백색 고체로서 제공하였다. R.T. 36.105분인 조질의 제3 거울상이성질체(LCMS에 의해 87% 순도)를 역상 HPLC(칼럼 C18, 이동상 H_2O-MeCN, 35-60% MeCN, 유량 30ml/분)에 의해 정제하여, **화합물 376** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[(*2S*)-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(14.5 mg, 34.32 μmol, 3.97% 수율)를 제공하였다. R.T. = 68.199분인 제4 거울상이성질체를 추가의 정제 없이 **화합물 377** 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-[(*2R*)-2-메틸-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(17.1 mg, 40.48 μmol, 4.68% 수율)로서 제공하였다. 분석 조건(칼럼: OJ-H, 이동상으로서 CO_2-MeOH, 60-40, 2 ml/분)에서의 체류 시간: **화합물 329**의 경우 3.66분, **화합물 376**의 경우 5.68분, **화합물 345**의 경우

4.09분 및 **화합물 377**의 경우 8.90분.

[15199] **화합물 329: 체류 시간: 3.66분**

[15200] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.01 (m, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.18 (m, 1H).

[15201] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 3.143분.

[15202] **화합물 376: 체류 시간: 5.68분**

[15203] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 - 1.04 (m, 3H), 1.19 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.39 (m, 3H), 1.69 - 1.78 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.99 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 2.83 - 3.22 (m, 1H), 3.32 - 3.99 (m, 1H), 4.79 - 4.95 (m, 1H), 4.99 - 5.54 (m, 1H), 6.65 - 6.75 (m, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 11.07 - 11.29 (m, 1H).

[15204] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 3.184분.

[15205] **화합물 345: 체류 시간: 4.09분**

[15206] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.17 (m, 1H).

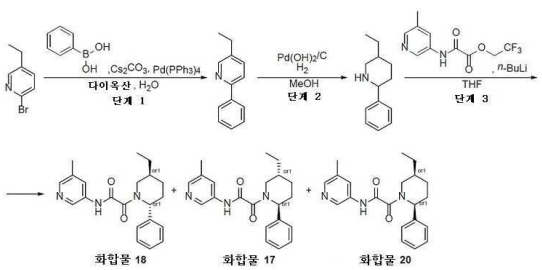
[15207] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 3.139분.

[15208] **화합물 377: 체류 시간: 8.90분**

[15209] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.97 - 1.03 (m, 3H), 1.19 - 1.32 (m, 2H), 1.33 - 1.41 (m, 3H), 1.69 - 1.78 (m, 1H), 1.83 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 1H), 2.13 - 2.20 (m, 1H), 2.69 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 3.24 (m, 1H), 3.39 - 3.97 (m, 1H), 4.83 - 4.92 (m, 1H), 5.00 - 5.55 (m, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 1H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.78 (m, 1H), 8.81 - 8.92 (m, 1H), 11.06 - 11.31 (m, 1H).

[15210] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 423.2; Rt = 3.184분.

[15211] **실시예 735. 2-[(2*S*,5*S*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드, 2-[(2*S*,5*R*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2*R*,5*S*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 20, 화합물 17 및 화합물 18)의 합성**

[15212] 

[15213] *단계 1: 5-에틸-2-페닐-피리딘의 합성*

[15214] 다이옥산(10 mL) 중 2-브로모-5-에틸-피리딘(1g, 5.37 mmol) 및 페닐보론산(655.36 mg, 5.37 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(5.25g, 16.12 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 아르곤으로 탈기시켰다. 테트라키스(트라

이페닐포스핀)팔라듐(0)(620 mg, 0.537 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공중 증발시켜 유성 잔사를 얻었다. 잔사를 역상 HPLC(49% 물 - 아세토나이트릴; 0.5 - 6.5분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 생성물 5-에틸-2-페닐-피리딘(0.56g, 3.06 mmol, 56.86% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

[15215] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.22 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.53 (d, 1H).

[15216] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 183.1; 관측치 184.2; Rt = 2.645분.

[15217] **단계 2: 5-에틸-2-페닐-피페리딘의 합성**

[15218] MeOH(20 mL) 중 5-에틸-2-페닐-피리딘(0.5g, 2.73 mmol)의 용액을 탄소상 5% $Pd(OH)_2$(16.84 mg, 136.43 μmol) 위에서 100 atm H_2 압력하에 50℃에서 18시간 동안 수소화시켰다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 잔사를 MeOH(10 mL)로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 5-에틸-2-페닐-피페리딘(0.38g, 2.01 mmol, 73.57% 수율)을 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15219] *단계 3: 2-[(2S,5S)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드, 2-[(2S,5R)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드 및 2-[(2R,5S)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-N-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 20**, **화합물 17** 및 화합물 **18**)의 합성*

[15220] -78℃에서 THF(10 mL) 중 5-에틸-2-페닐-피페리딘(0.38g, 2.01 mmol)의 교반된 용액에, *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 385.76 mg, 6.02 mmol, 2.4 mL)을 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 이 반응 혼합물에 THF(10 mL)에 용해된 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(526.32 mg, 2.01 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일한 온도에서 하룻밤 교반하였다. 완결 시, MeOH(5 mL)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 진공중 증발시켰다. 얻어진 조질의 잔사를 역상 HPLC(용리액: 44% 물-아세토나이트릴, 0.5 - 6.5분; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 um) 및 카이럴 칼럼 크로마토그래피(칼럼: IA, 250*20 mm, 5 um, 용리액: 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10, 유량: 12 mL/분)에 의해 정제하여 생성물 2-[(2*S*,5*S*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 20**)(2 mg, 5.69 μmol, 2.83e-1% 수율), 2-[(2*S*,5*R*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 17**)(24 mg, 68.29 μmol, 3.40% 수율) 및 2-[(2*R*,5*S*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-*N*-(5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 18**)(28 mg, 79.67 μmol, 3.97% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[15221] **화합물 18:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.92 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.33 (m, 3H),2.76 (m, 0.4H) 3.26 (m, 0.6H), 3.99 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 10.86 (m, 1H).

[15222] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.0; Rt = 4.946분.

[15223] 카이럴 HPLC: Rt = 24.87분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10; 유량: 0.8 mL/분).

[15224] **화합물 17:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.92 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 2.76 (m, 0.4H), 3.26 (m, 0.6H), 3.99 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 10.86 (m, 1H).

[15225] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.0; Rt = 4.996분.

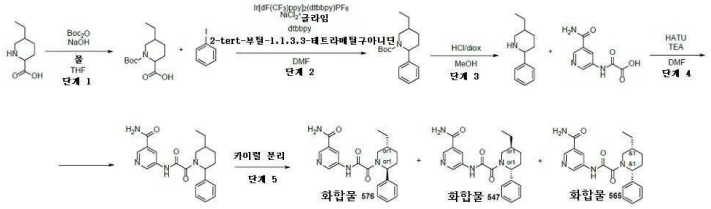
[15226] 카이럴 HPLC: Rt = 32.61분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10; 유량: 0.8 mL/분).

[15227] **화합물 20:** LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 351.2; 관측치 352.0; Rt = 5.027분.

[15228] 카이럴 HPLC: Rt = 17.96분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-MeOH-IPA, 80-10-10; 유량: 0.8 mL/분).

[15229] **실시예 736. 5-(2-(5-에틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 547, 화합물 576**

및 화합물 565)의 합성



[15230]

[15231] *단계 1: 1-(tert-부톡시카보닐)-5-에틸피페리딘-2-카복실산의 합성*

[15232] 5-에틸피페리딘-2-카복실산(5g, 25.82 mmol, HCl)을 물(50 mL)에 용해시키고, 여기에 수산화나트륨, 펄(4.13g, 103.27 mmol, 1.94 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 THF(50 mL)로 희석시키고, 이러한 혼합물에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(8.45g, 38.73 mmol, 8.89 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 물(50ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 MTBE(3*50ml)로 세척하고 이어서 $NaHSO_4$로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(3*50ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 1-*tert*-부톡시카보닐-5-에틸-피페리딘-2-카복실산(4.03g, 15.65 mmol, 60.62% 수율)을 얻었다.

[15233] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.87 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.48 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 12.55 (bds, 1H).

[15234] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 157.2; 관측치 158.2; Rt = 1.289분.

[15235] *단계 2: tert-부틸 5-에틸-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15236] $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(43.60 mg, 38.86 μmol), $NiCl_2$·글라임(85.39 mg, 388.61 μmol) 및 dtbbpy(156.45 mg, 582.92 μmol)를 DMF(50 mL)에서 함께 혼합하였다. 이러한 혼합물에 1-*tert*-부톡시카보닐-5-에틸-피페리딘-2-카복실산(1g, 3.89 mmol), 2-*tert*-부틸-1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(665.62 mg, 3.89 mmol) 및 아이오도벤젠(792.80 mg, 3.89 mmol, 433.22 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 아르곤으로 스퍼징함으로써 15분 동안 탈기시켰다. 바이알을 밀봉하고, 파라필름으로 감싸고 청색 LED 광반응기에 배치하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사에 물(50ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2*50ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50ml), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(2-10분 50-70% MeOH/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 5-에틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.2822g, 975.08 μmol, 25.09% 수율) 및 *tert*-부틸 5-에틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(112.20 mg, 387.68 μmol, 9.98% 수율)를 얻었다.

[15237] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.61 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.36 (m, 2H).

[15238] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 1.550분.

[15239] *단계 3: 5-에틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[15240] *tert*-부틸 5-에틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.464g, 1.60 mmol)를 MeOH(5 mL)에 용해시키고, 여기에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(584.56 mg, 16.03 mmol, 730.70 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이어서 건조 상태로 증발시켜 5-에틸-2-페닐-피페리딘(0.337g, 1.49 mmol, 93.11% 수율, HCl)을 얻었다.

[15241] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.68 (m, 6H), 2.72 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 9.52 (m, 1H).

[15242] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.775분.

[15243] *단계 4: 5-(2-(5-에틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[15244] 5-에틸-2-페닐-피페리딘(0.337g, 1.49 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(366.65 mg, 1.49 mmol, HCl) 및 TEA(1.51g, 14.93 mmol, 2.08 mL)를 DMF(6 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(851.39 mg, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 HPLC(2-10분 50-70% MeOH/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeOH), 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로M)에 의해 정제하여 5-[[2-(5-에틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2344g, 616.13 μmol, 41.27% 수율)를 얻었다.

[15245] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.82 (m, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 11.38 (m, 1H).

[15246] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.129분.

[15247] *단계 5: 카이럴 분리(**화합물 547**, **화합물 576** 및 화합물 **565**)*

[15248] 5-[[2-(5-에틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2344g, 616.13 μmol)를 카이럴 분리시켜(*시스-/트랜스-* 분리: C18,19*100, H_2O-ACN, 70-30, 30ml/분, 10 주사s, 23mg/주사, 체류시간 = 15.166; *트랜스*-이성질체 분리: Chiralpak IA II (250*20mm,5mkm) 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 13ml/분, 2회 주입, 20mg/주사, 체류시간 = 20.247), 5-[[2-[(*2S,5R*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.02606g, 68.50 μmol, 11.12% 수율)를 얻었다.

[15249] 5-[[2-(5-에틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2344g, 616.13 μmol)를 카이럴 분리시켜(*시스-/트랜스-* 분리: C18,19*100, H_2O-ACN, 70-30, 30ml/분, 10 주사s, 23mg/주사, 체류시간 = 15.166; *트랜스*-이성질체 분리: Chiralpak IA II (250*20mm,5mkm) 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 13ml/분, 2회 주입, 20mg/주사, 체류시간 = 34.381), 5-[[2-[(*2R,5S*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.02981g, 78.36 μmol, 12.72% 수율)를 얻었다.

[15250] 5-[[2-(5-에틸-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.2344g, 616.13 μmol)를 카이럴 분리시켜(C18,19*100, H_2O-ACN, 70-30, 30ml/분, 10 주사s, 23mg/주사, 체류시간 = 18.860), 5-[[2-[(*2R,5R*)-5-에틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(97.35 mg, 255.89 μmol, 41.53% 수율)를 얻었다.

[15251] **화합물 547: 체류 시간: 34.38분**

[15252] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.74 - 0.94 (m, 3H), 1.32 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.57 (m, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.91 - 2.09 (m, 1H), 2.14 - 2.28 (m, 1H), 2.75 - 3.23 (m, 1H), 3.59 - 4.20 (m, 1H), 5.10 - 5.61 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 3H), 7.54 - 7.70 (m, 1H), 8.05 - 8.20 (m, 1H), 8.40 - 8.55 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.06 - 11.38 (m, 1H).

[15253] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.077분.

[15254] **화합물 576: 체류 시간: 20.25분**

[15255] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 0.93 (m, 3H), 1.30 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.58 (m, 2H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.92 - 2.10 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 2.74 - 3.26 (m, 1H), 3.56 - 4.26 (m, 1H), 5.12 - 5.59 (m, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 3H), 7.53 - 7.67 (m, 1H), 8.09 - 8.22 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.94 (m, 1H), 11.01 - 11.46 (m, 1H).

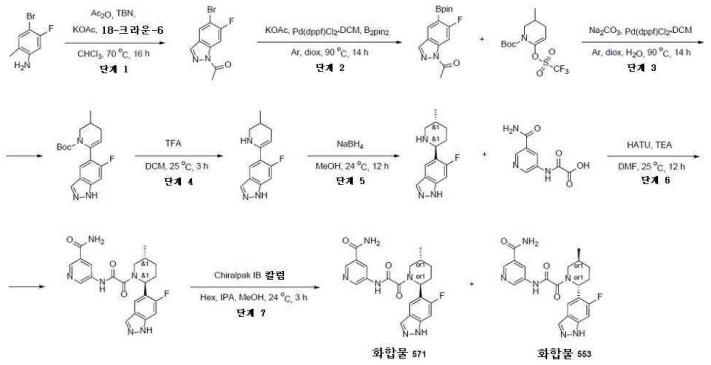
[15256] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 1.073분.

[15257] **화합물 565: 체류 시간: 18.86분**

[15258] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.71 - 0.85 (m, 3H), 0.99 - 1.13 (m, 3H), 1.41 - 1.57 (m, 1H), 1.69 - 1.75 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 3.64 - 4.36 (m, 1H), 5.14 - 5.76 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 8.11 - 8.20 (m, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 1H), 8.70 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.96 (m, 1H), 11.26 (s, 1H).

[15259] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.2; 관측치 381.2; Rt = 2.860분.

[15260] **실시예 737. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 571) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 553)의 합성**

[15261] 

[15262] *단계 1: 1-(5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)에탄온의 합성*

[15263] 아세트산 무수물(10.01g, 98.02 mmol, 9.27 mL)을 클로로폼(100 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-아닐린(10g, 49.01 mmol)의 현탁액에 빙랭 냉각하에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 아세트산칼륨(5.29g, 53.91 mmol, 3.37 mL), 클로로폼(30 mL) 중 18-크라운-6(25.91g, 98.02 mmol, 21.96 mL)의 용액 및 tert-부틸 나이트라이트(10.61g, 102.92 mmol, 12.24 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 가열하였다. 암갈색 혼합물을 이어서 냉각시키고, DCM(20 mL)을 첨가하고, 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[15264] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.76 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

[15265] *단계 2: 1-[6-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-일]에탄온의 합성*

[15266] 아세트산칼륨(1.68g, 17.12 mmol, 1.07 mL)을 다이옥산(20 mL) 중 1-(5-브로모-6-플루오로-인다졸-1-일)에탄온(2g, 7.78 mmol)의 용액에 첨가하고 나서, 비스(파나콜라토) 다이보론(2.17g, 8.56 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(284.64 mg, 389.02 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 얻어진 조질의 석출물을 칼럼 크로마토그래피(헥산/MTBE, 유량: 85 ml/분)에 의해 정제하여 1-[6-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-일]에탄온(1.29g, 4.24 mmol, 54.52% 수율)을 얻었다.

[15267] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (s, 12H), 2.79 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

[15268] *단계 3: tert-부틸 6-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15269] 물(15 mL) 중 탄산칼륨(1.76g, 12.73 mmol, 768.01 μL)의 용액에 다이옥산(15 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.46g, 4.24 mmol)의 용액을 첨가하고 나서, 1-[6-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-일]에탄온(1.29g, 4.24 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(155.18 mg, 212.08 μmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반

하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 조질의 생성물을 HPLC(2-10분 10-50% MeCN, 30 ml/분)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.8g, 조질물)를 얻었다.

[15270] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 331.2; 관측치 332.2; Rt = 1.312분.

[15271] *단계 4: 6-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸의 합성*

[15272] TFA(10 mL) 및 DCM(10 mL) 중 tert-부틸 6-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.8g, 5.43 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 용액(50 ml)에 탄산칼륨 포화 수성 용액을 첨가하고, 이어서 DCM(2x50 ml)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 6-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(1.45g, 조질물)을 얻었다. 얻어진 생성물은 추가의 워크업 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15273] *단계 5: 6-플루오로-5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸의 합성*

[15274] 수소화붕소나트륨(170.79 mg, 4.51 mmol, 159.61 μL)을 메탄올(15 mL) 중 6-플루오로-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1H-인다졸(1.45g, 3.76 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x50ml)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 6-플루오로-5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(753 mg, 조질물)을 얻었다.

[15275] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 10.51 (m, 1H).

[15276] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.0; Rt = 0.802분.

[15277] *단계 6: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[15278] 6-플루오로-5-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]-1H-인다졸(450 mg, 1.93 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(473.80 mg, 1.93 mmol, HCl), 트라이에틸아민(975.97 mg, 9.64 mmol, 1.34 mL)을 DMF(10 mL)에 혼합하고 이어서 HATU(1.10g, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 30-100% 메탄올/H_2O, 30 ml/분)에 의해 정제하여 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(127.3 mg, 299.93 μmol, 15.55% 수율)를 얻었다.

[15279] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 1.081분.

[15280] *단계 7: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 571**) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 553**)의 합성*

[15281] 부분입체이성질체의 혼합물을 카이럴 크로마토그래피(Chiralpak IB 250*20, 5 B 헥산-IPA-MeOH,50-25-25, 15 ml/분 0,113l)에 의해 분리시켜, **화합물 571** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(49.4 mg, 116.39 μmol, 38.81% 수율)(RT=9.988) 및 화합물 **553** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(6-플루오로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(46.71 mg, 110.05 μmol, 36.69% 수율)(RT=14.543)를 얻었다.

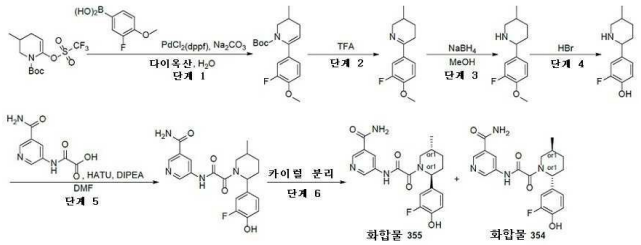
[15282] **화합물 571:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 1.02 (m, 3H), 1.18 - 1.42 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 2.07 (m, 2H), 2.10 - 2.27 (m, 1H), 3.37 - 3.67 (m, 1H), 3.69 - 3.97 (m, 1H), 5.44 - 5.55 (m, 1H), 7.19 - 7.41 (m, 1H), 7.49 - 7.65 (m, 1H), 7.68 - 7.83 (m, 1H), 7.90 - 8.24 (m, 2H), 8.26 - 8.57 (m, 1H), 8.60 - 8.93 (m, 2H), 10.70 - 11.34 (m, 1H), 12.95 - 13.22 (m, 1H).

[15283] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.168분.

[15284] **화합물 553:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.02 (m, 3H), 1.19 - 1.39 (m, 1H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 2.10 (m, 2H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 3.38 - 3.65 (m, 1H), 3.71 - 3.97 (m, 1H), 5.46 - 5.55 (m, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 1H), 7.50 - 7.64 (m, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 1H), 7.97 - 8.19 (m, 2H), 8.28 - 8.54 (m, 1H), 8.61 - 8.93 (m, 2H), 10.81 - 11.31 (m, 1H), 12.91 - 13.20 (m, 1H).

[15285] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.168분.

[15286] **실시예 738. 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 355 및 화합물 354)의 합성**

[15287] 

[15288] *단계 1: tert-부틸 6-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15289] 1,4-다이옥산(30 mL) 및 물(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.8g, 11.00 mmol), (3-플루오로-4-메톡시-페닐)보론산(1.87g, 11.00 mmol) 및 탄산나트륨(3.50g, 33.01 mmol, 1.38 mL)의 교반 현탁액을 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(450 mg, 550.19 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 13시간 동안 교반하였다. 13시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2×20 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 증발시켜 *tert*-부틸 6-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3g, 9.33 mmol, 84.83% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

[15290] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 321.2; 관측치 266.0 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.528분

[15291] *단계 2: 6-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[15292] 트라이플루오로아세트산(21.29g, 186.69 mmol, 14.38 mL)을 *tert*-부틸 6-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3g, 9.33 mmol)에 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 20 mL 빙랭수에 용해시키고, 10% NaOH 용액을 pH = 10이 될 때까지 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 6-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 6.78 mmol, 72.62% 수율)을 황색 검으로서 얻었으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15293] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 221.2; 관측치 222.2; Rt = 0.828분.

[15294] *단계 3: 2-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[15295] 수소화붕소나트륨(512.94 mg, 13.56 mmol)을 0℃에서 메탄올(30 mL) 중 6-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.5g, 6.78 mmol)의 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(20 mL)에 용해시키고, 다이클로로메탄(2 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-5-메틸-피페리딘(0.8g, 3.58 mmol, 52.85% 수율)을 얻었다.

[15296] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 223.2; 관측치 224.1; Rt = 0.873분.

[15297] *단계 4: 2-플루오로-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀의 합성*

[15298] HBr(1.48g, 18.27 mmol, 992.26 μL) 중 2-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-5-메틸-피페리딘(0.4g, 1.79 mmol)의 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 진공중 증발시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 HPLC 정제에 적용하여 2-플루오로-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.26g, 1.24 mmol, 69.36% 수율)을 갈색 검으로서 제공하였다.

[15299] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.4; Rt = 1.766분.

[15300] *단계 5: rac-5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드)*

[15301] DMF(10 mL) 중 2-플루오로-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.26g, 1.24 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(259.88 mg, 1.06 mmol, HCl 염) 및 DIPEA(562.04 mg, 4.35 mmol, 757.46 μL)의 교반된 용액에 25℃에서 HATU(519.67 mg, 1.37 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC에 의해 정제하여 *rac*-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.15g, 374.62 μmol, 30.15% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[15302] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 2.593분.

[15303] *단계 6: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 355** 및 **화합물 354**)의 카이럴 분리*

[15304] *rac*-5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak IA-I (250 x 20 mm, 5 um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 75-15-15; 유량: 12 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 355**, 54.5 mg) 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 354**, 54.6 mg)를 베이지색 고체로서 제공하였다.

[15305] **화합물 355:**

[15306] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.99 - 1.03 (m, 3H), 1.28 - 1.35 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.81 - 1.94 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 2.71 - 3.21 (m, 1H), 3.41 - 4.02 (m, 1H), 5.00 - 5.53 (m, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 2H), 7.01 - 7.15 (m, 1H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 8.42 - 8.50 (m, 1H), 8.73 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.91 (m, 1H), 9.77 - 9.83 (m, 1H), 11.17 - 11.28 (m, 1H).

[15307] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.4; Rt = 2.596분.

[15308] 카이럴 HPLC: Rt = 12.14분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[15309] **화합물 354:**

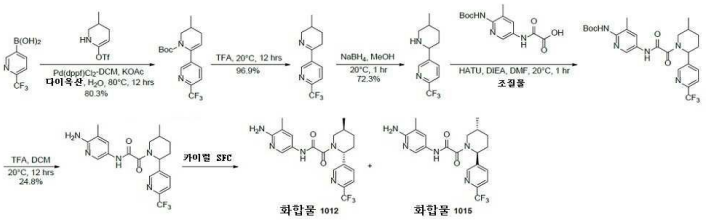
[15310] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 - 1.02 (m, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 2.75 - 3.21 (m, 1H), 3.36 - 4.00 (m, 1H), 5.01 - 5.52 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 2H), 7.02 - 7.14 (m, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.12 - 8.24 (m, 1H), 8.43 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.90 (m, 1H), 9.80 (s, 1H), 11.16 - 11.31 (m, 1H).

[15311] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.4; Rt = 2.605분.

[15312] 카이럴 HPLC: Rt = 16.37분 (칼럼: IA; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[15313] **실시예 739. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리**

딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1012) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1015)의 합성



[15314]

[15315] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15316] 둥근 바닥 플라스크에 [6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]보론산(500 mg, 2.62 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.00g, 2.90 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$-DCM(450 mg, 0.551 mmol), Na_2CO_3(850 mg, 8.02 mmol), H_2O(5 mL) 및 다이옥산(20 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 다시 채우고, 이어서 12시간 동안 80℃에서 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 20 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~40%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(720 mg, 80.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.44 (t, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 4.08 (br dd, *J* = 12.5, 2.8 Hz, 1 H), 3.05 (dd, *J* = 12.5, 9.5 Hz, 1 H), 2.38 - 2.54 (m, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 1 H), 1.84 - 1.97 (m, 1 H), 1.12 (br s, 9 H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm -67.63.

[15317] *단계 2: 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘의 합성*

[15318] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(700 mg, 2.04 mmol)의 용액에 TFA(2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(20 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘(480 mg, 96.9% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 243.1, 관측치 243.1.

[15319] *단계 3: 5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘의 합성*

[15320] MeOH(20 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘(480 mg, 1.98 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(120 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(30 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘(350 mg, 72.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 245.1, 관측치 245.1.

[15321] *단계 4: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15322] DCM(3 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(150 mg, 0.508 mmol) 및 5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘(150 mg, 0.614 mmol)의 용액에 HATU(200 mg,

0.526 mmol) 및 DIPEA(0.3 mL, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(250 mg, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 522.2, 관측치 522.3.

[15323] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[15324] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(250 mg, 0.479 mmol)의 용액에 TFA(1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(30 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Waters Xbridge 150×50 mm×10 μm; 이동상 A: H_2O와 0.04% 수산화 암모니아(v%)+10 mmol NH_4HCO_3); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 B 29% 내지 59%, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 24.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2, 관측치 422.2.

[15325] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1012**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1015**)의 합성*

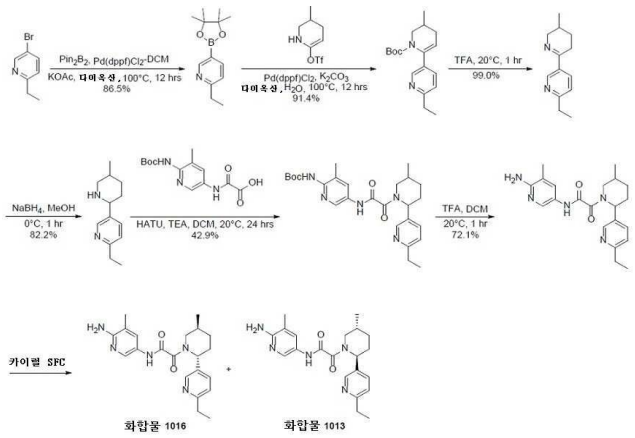
[15326] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(60 mg, 0.142 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Thar80; 칼럼: Daicel Chiralcel OJ (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 55/45; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm에 의해 분리시켜 **화합물 1012**(피크 2, 체류 시간: 2.081분) 및 화합물 **1015**(피크 3, 체류 시간: 3.816분)를 제공하였다.

[15327] **화합물 1012**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 = 2.081분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (br s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.02 (br d, J = 5.3 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.36 (br s, 2 H), 3.18 - 3.95 (m, 2 H), 2.19 (br s, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.95 (br s, 1 H), 1.68 - 1.80 (m, 1 H), 1.31 - 1.42 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -66.25; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2; 관측치 422.1; HPLC: 100%@254 nm; 100%ee.

[15328] **화합물 1015**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 3, 체류 시간 = 3.816분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.30 (br s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.99 - 8.10 (m, 2 H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.52 (br s, 1 H), 5.55 (br s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.10 - 3.15 (m, 1 H), 2.19 (br s, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.95 (br s, 1 H), 1.66 - 1.80 (m, 1 H), 1.31 - 1.43 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -66.25; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 422.2, 관측치 422.1; HPLC: 100%@254 nm; 100%ee.

[15329] **실시예 740. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1016) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리**

딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1013)의 합성



[15330]

[15331] *단계 1: 2-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성*

[15332] 다이옥산(150 mL) 중 5-브로모-2-에틸-피리딘(4.8g, 25.8 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(7.2g, 28.4 mmol), Pd(dppf)Cl_2-DCM(632 mg, 0.774 mmol), KOAc(7.6g, 77.5 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~55%와 함께 석유 에터/EtOAc, 40 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여, 2-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(5.2g, 86.5% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.86 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 234.2, 관측치 234.1.

[15333] *단계 2: tert-부틸 6-(6-에틸-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15334] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1g, 2.90 mmol), 2-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(1.5g, 6.43 mmol), Pd(dppf)Cl_2(106 mg, 0.145 mmol), K_2CO_3(1.2g, 8.68 mmol), 다이옥산(20 mL) 및 H_2O(5 mL)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL * 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25 g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~15%와 함께 석유 에터/EtOAc, 35 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(6-에틸-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(800 mg, 91.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.80 - 1.99 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 303.2, 관측치 303.2.

[15335] *단계 3: 2-에틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘의 합성*

[15336] TFA(3.3 mL, 42.8 mmol) 중 tert-부틸 6-(6-에틸-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(800 mg, 2.65 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공중 증발시켰다. 분쇄된 얼음(10g)을 잔사에 첨가하고, 10 wt% NaOH 수성 용액으로 pH를 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-에틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(530 mg, 99.0% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추

가의 정제 없이 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 17.4, 9.9 Hz, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 3H), 1.96 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.83 (m, 1H), 1.37 - 1.46 (m, 1H), 1.27 - 1.33 (m, 4H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 203.1, 관측치 203.2.

[15337] *단계 4: 2-에틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[15338] $NaBH_4$(149 mg, 3.94 mmol)를 MeOH(10 mL) 중 2-에틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(530 mg, 2.62 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(30 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-에틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(440 mg, 82.2% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 1H), 1.82 (dq, J = 13.2, 3.1 Hz, 1H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.25 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 205.2, 관측치 205.2.

[15339] *단계 5: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15340] DCM(5 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(100 mg, 0.339 mmol) 및 2-에틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(83 mg, 0.406 mmol)의 교반된 용액에 HATU(129 mg, 0.339 mmol) 및 TEA(0.14 mL, 1.00 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 대한 완전한 전환율을 얻지 못하였다. HATU(129 mg, 0.339 mmol) 및 TEA(0.14 mL, 1.00 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 더욱 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물(10 mL)에 부었다. 수성층을 EtOAc(15 mL * 2) 로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50 mL * 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 4 g * 3 SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~85%와 함께 석유 에터/EtOAc, 25 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(70 mg, 42.9% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 482.3, 관측치 382.3 (Boc 절단 질량).

[15341] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[15342] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(70 mg, 0.145 mmol)의 용액에 TFA(0.25 mL, 3.24 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수성 용액으로 pH = 8로 조정하고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 4 g * 2 SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, MeOH 0~7%와 함께 DCM/MeOH, 25 mL/분, 254nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 72.1% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2, 관측치 382.2; 라세미체.

[15343] *단계 7: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1016**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1013**)의 합성*

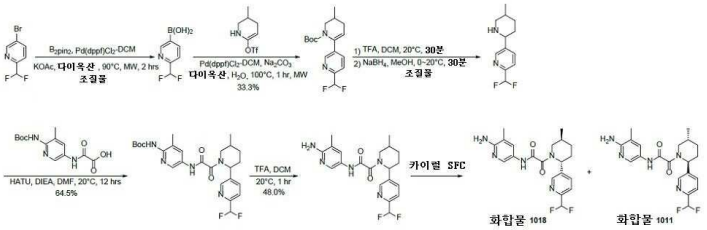
[15344] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(40 mg, 0.105 mmol)를 카이럴 SFC(기기: Sepiatec Prep SFC100; 칼럼: Daicel Chiralpak IC 250 X 30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 55/45; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100

bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 분리시켜, **화합물 1016** 및 화합물 **1013**을 제공하였다.

[15345] **화합물 1016**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.9 mg, 트랜스 상대 입체화학을 가진 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간= 2.802분, 백색 건조 분말). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.23 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.24 - 5.61 (m, 3H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.98 - 2.24 (m, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2, 관측치 382.2; HPLC: 100%@254nm; 100%ee; 98.2%de.

[15346] **화합물 1013**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(6-에틸-3-피리딜)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30.8 mg, 트랜스 상대 입체화학을 가진 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 4, 체류 시간 = 3.896 분, 백색 건조 분말). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.23 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.54 (m, 3H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.98 - 2.23 (m, 6H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 1.69 - 1.79 (m, 1H), 1.31 - 1.39 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 382.2, 관측치 382.2; HPLC: 98.97%@254nm; 100%ee; 100%de.

[15347] **실시예 741. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1018) 및 (화합물 1011)의 합성**

[15348] 

[15349] *단계 1: [6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]보론산의 합성*

[15350] 다이옥산(10 mL) 중 5-브로모-2-(다이플루오로메틸)피리딘(1g, 4.81 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.55g, 6.10 mmol), CH_3COOK(1.03g, 10.5 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2-DCM(200 mg, 0.245 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 [6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]보론산(1.5g, 조질물)을 흑색 오일로서 제공하였다.

[15351] *단계 2: tert-부틸 6-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15352] [6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]보론산(800 mg, 4.63 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.5g, 4.34 mmol), Na_2CO_3(1.50g, 14.2 mmol), Pd(dppf)Cl_2-DCM(200 mg, 0.245 mmol), 다이옥산(10 mL) 및 H_2O(2 mL)의 화합물을 100℃에서 1시간 동안 마이크로파하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~13%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(500 mg, 33.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.58 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.03,

2.01 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H), 6.45 - 6.83 (m, 1 H), 5.41 (t, *J* = 3.76 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 12.42, 2.89 Hz, 1 H), 3.04 (dd, *J* = 12.42, 9.41 Hz, 1 H), 2.32 - 2.53 (m, 1 H), 1.96 - 2.11 (m, 1 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 1.65 (s, 1 H), 1.06 - 1.24 (m, 9 H), 1.04 (d, *J* = 6.53 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm -115.056 ppm.

[15353] *단계 3: 2-(다이플루오로메틸)-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[15354] tert-부틸 6-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(400 mg, 1.23 mmol), TFA(2 mL, 26.0 mmol) 및 DCM(5 mL)의 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH(5 mL)에 용해시키고, $NaBH_4$(200 mg, 5.29 mmol)를 0에서 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 Na_2CO_3 용액으로 pH = 8~9로 조정하고, DCM(50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 2-(다이플루오로메틸)-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(300 mg, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.2, 관측치 227.2.

[15355] *단계 4: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15356] DCM(5 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(100 mg, 0.339 mmol) 및 2-(다이플루오로메틸)-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(100 mg, 0.442 mmol)의 혼합물에 HATU(150 mg, 0.394 mmol) 및 DIPEA(297 mg, 2.30 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL * 2), 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~50% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(110 mg, 64.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 504.2, 관측치 504.2.

[15357] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드의 합성*

[15358] tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(130 mg, 0.258 mmol), TFA(1.19g, 10.4 mmol) 및 DCM(3 mL)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 NH_3-H_2O로 pH = 7~8로 조정하고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(칼럼: SepaFlash® Sphercial C18, 25g, 40-60 μm, 120Å; MeCN 0-45%와 함께 MeCN/물(0.5% NH_3-H_2O), 25mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(50 mg, 48.0% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 404.3, 관측치 404.2.

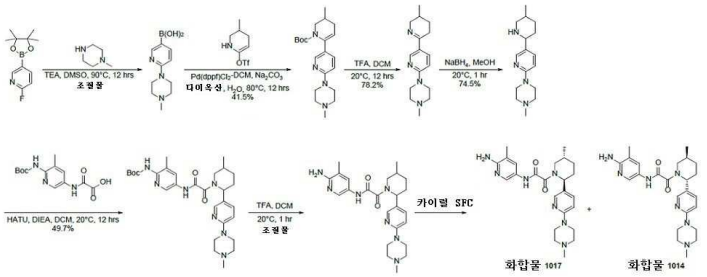
[15359] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1018**) 및 (**화합물 1011**)의 합성*

[15360] N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(49 mg, 0.121 mmol)를 SFC(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Daicel Chiralpak AD (250 mm * 30 mm, 10 μm); 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 50/50; 유량: 60 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 **화합물 1018** 및 화합물 **1011**을 제공하였다.

[15361] **화합물 1018**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 3, 체류 시간 = 2.434분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.26 (br s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.89 - 8.06 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 6.68 - 7.05 (m, 1 H), 5.54 (br s, 1 H), 5.36 (br s, 2 H), 3.06 (br s, 1 H), 2.19 (br s, 2 H), 2.01 - 2.09 (m, 3 H), 1.95 (br s, 1 H), 1.64 - 1.78 (m, 1 H), 1.37 (br d, J = 9.54 Hz, 1 H), 1.06 (d, J = 7.03 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -115.086 ppm; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 404.3, 관측치 404.3; HPLC 100%@254nm; 100%ee; 98.3%de.

[15362] **화합물 1011**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-[6-(다이플루오로메틸)-3-피리딜]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 4, 체류 시간 = 2.890분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (br s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.94 (br d, J = 6.78 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.28 Hz, 1 H), 7.50 (br s, 1 H), 6.70 - 7.08 (m, 1 H), 5.54 (br s, 1 H), 5.36 (br s, 2 H), 3.04 (br d, J = 5.52 Hz, 2 H), 2.19 (br s, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.95 (br s, 1 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 1.37 (br d, J =8.53 Hz, 1 H), 1.06 (d, J = 7.03 Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -115.085 ppm; LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 404.3, 관측치 404.3; HPLC: 100%@254nm; 99.8%ee; 99.6%de.

[15363] **실시예 742. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S, 5R)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1017) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R, 5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1014)의 합성**

[15364] 

[15365] *단계 1: [6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]보론산의 합성*

[15366] DMSO(10 mL) 중 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(3g, 0.013 mol), 1-메틸피페라진(2g, 0.020 mol)의 용액에 TEA(5.8 mL, 0.041 mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL * 2), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 [6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]보론산(2.5g, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다.

[15367] *단계 2: tert-부틸 3-메틸-6-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15368] [6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]보론산(1g, 4.52 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.2g, 3.47 mmol), Pd(dppf)Cl_2-DCM(175 mg, 0.214 mmol), Na_2CO_3(1.47g, 0.014 mol), 다이옥산(3 mL) 및 H_2O(1 mL)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 질소하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL * 2), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 25g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼 MeOH 0~10%와 함께 DCM/MeOH, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(700 mg, 41.5% 수

율)를 갈색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.01 (s, 1 H), 7.46 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.81 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.29 (br s, 1 H), 3.94 (br dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.54 (br s, 4 H), 3.08 (br dd, J = 12.2, 9.2 Hz, 1 H), 2.57 (br d, J = 4.3 Hz, 4 H), 2.27 - 2.48 (m, 4 H), 1.79 - 2.01 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.02 (br d, J = 6.5 Hz, 3 H).

[15369] *단계 3: 1-메틸-4-[5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-피리딜]피페라진의 합성*

[15370] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(700 mg, 1.88 mmol)의 용액에 TFA(2.0 mL, 0.026 mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수성 용액으로 pH = 8로 조절하고, DCM(50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 1-메틸-4-[5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-피리딜]피페라진(400 mg, 78.2% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다.

[15371] *단계 4: 1-메틸-4-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-피리딜]피페라진의 합성*

[15372] MeOH(2 mL) 중 1-메틸-4-[5-(3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로피리딘-6-일)-2-피리딜]피페라진(400 mg, 1.47 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(120 mg, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, 물(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(30 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 1-메틸-4-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-피리딜]피페라진(300 mg, 74.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 5 H), 3.05 (br dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1 H), 2.55 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 2.36 - 2.43 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.73 - 1.97 (m, 2 H), 1.53 - 1.70 (m, 2 H), 1.15 - 1.32 (m, 1 H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

[15373] *단계 5: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트*의 합성

[15374] DCM(4 mL) 중 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(50 mg, 0.169 mmol), 1-메틸-4-[5-(5-메틸-2-피페리딜)-2-피리딜]피페라진(50 mg, 0.182 mmol)의 용액에 HATU(100 mg, 0.263 mmol) 및 DIEA(100 μL, 0.573 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(20 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(20 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~60%와 함께 MeOH/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(50 mg, 49.7% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다.

[15375] *단계 6: N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15376] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(50 mg, 0.091 mmol)의 용액에 TFA(160 μL, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(40 mg)를 백색 고체로서 제공하였다.

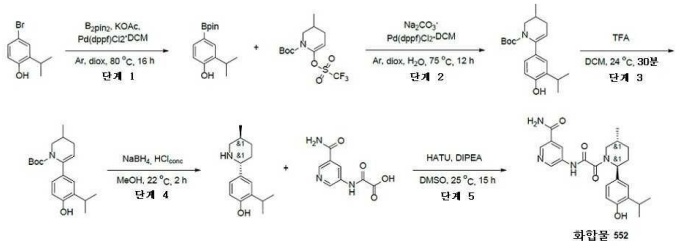
[15377] *단계 7: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S, 5R)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1017**) 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R, 5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 1014**)의 합성*

[15378] N-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(40 mg)를 **카이럴 SFC 1**(기기: Berger, Multigr AM-II; 칼럼: Chiralpak AD 250 X 30 mm I.D. 20 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 60/40; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)에 의해 정제하여 **화합물 1017**(하나의 부분입체이성질체와 혼합됨, 피크 2, 체류 시간 = 5.910분) 또는 **화합물 1014**(피크 3, 체류 시간 = 6.357분)를 제공하였다.

[15379] **화합물 1014**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(29 mg, 트랜스 상대 화학을 갖는 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 3, 체류 시간 = 6.357분, 백색 고체). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_4) δ ppm 10.19 (br s, 1 H), 7.94 - 8.20 (m, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.34 (br s, 3 H), 3.36 - 3.61 (m, 5 H), 2.34 - 2.46 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.00 - 2.13 (m, 5 H), 1.72 - 1.96 (m, 2 H), 1.34 (br d, J = 12.5 Hz, 1 H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2, 관측치 452.3; HPLC: 99.50%@254nm; 97.9%ee.

[15380] **화합물 1017**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(하나의 부분입체이성질체와 혼합됨, 피크 2, 체류 시간 = 5.910분)를 **카이럴 SFC 2**(기기: SFC-80Q; 칼럼: Daicel Chiralpak IC 250 X 30 mm I.D. 10 μm; 이동상: 초임계 CO_2/EtOH(0.1% NH_3-H_2O, v%) = 55/45; 유량: 80 mL/분; 칼럼 온도: 38℃; 노즐 압력: 100 bar; 노즐 온도: 60℃; 증발기 온도: 20℃; 트리머 온도: 25℃; 파장: 220 nm)로 더욱 분리시켜, **화합물 1017**: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(30 mg, 트랜스 상대 입체화학을 가진 단일의 미지의 거울상이성질체, 피크 2, 체류 시간 = 3.832분, 백색 고체)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.08 (br s, 1 H), 7.92 - 8.26 (m, 2 H), 7.49 (br s, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.34 (br s, 3 H), 3.34 - 3.63 (m, 5 H), 2.35 - 2.45 (m, 5 H), 2.23 (s, 3 H), 2.01 - 2.13 (m, 5 H), 1.71 - 1.96 (m, 2 H), 1.34 (br d, J = 13.3 Hz, 1 H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 452.2, 관측치 452.3; HPLC:100%@254nm; 100.0%ee.

[15381] **실시예 743. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-하이드록시-3-아이소프로필-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 552)의 합성**

[15382] 

[15383] *단계 1: 2-아이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀의 합성*

[15384] 4-브로모-2-아이소프로필-페놀(10g, 46.49 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(12.6g, 49.62 mmol), 아세트산칼륨(18.25g, 185.97 mmol, 11.63 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(1.54g, 1.86 mmol)을 1,4-다이옥산(200 mL)에 혼합하고, 불활성 분위기하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석시키고, DCM(3x200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 2-아이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(7.5g, 28.61 mmol, 61.54% 수율)을 제공하였다.

[15385] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 1.333분.

[15386] *단계 2: tert-부틸 6-(4-하이드록시-3-아이소프로필-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트*

의 합성

[15387] 2-아이소프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(3g, 11.44 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.16g, 9.16 mmol), 탄산나트륨(3.64g, 34.33 mmol, 1.44 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(378.43 mg, 457.75 μmol)을 1,4-다이옥산(25 mL)과 물(9 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(3x40 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시키고 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 tert-부틸 6-(4-하이드록시-3-아이소프로필-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.8g, 2.41 mmol, 21.09% 수율)를 제공하였다.

[15388] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.05 (m, 6H), 1.81 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

[15389] *단계 3: 2-아이소프로필-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀의 합성*

[15390] tert-부틸 6-(4-하이드록시-3-아이소프로필-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(0.3g, 905.12 μmol)을 TFA(1.48g, 12.98 mmol, 1 mL)와 DCM(1 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 진공중 농축시켜 2-아이소프로필-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(0.2g, 조질물, TFA)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15391] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 231.2; 관측치 232.2; Rt = 0.988분.

[15392] *단계 4: 2-아이소프로필-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성*

[15393] 조질의 2-아이소프로필-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(0.2g, 580.81 μmol, TFA)을 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(26.37 mg, 696.97 μmol, 24.64 μL)을 교반하면서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물의 LCMS가 반응의 완료를 나타낸 경우, 과잉의 HCl 다이옥산 용액을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 2-아이소프로필-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(0.18g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15394] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.2; Rt = 0.791분.

[15395] **단계** *5: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-하이드록시-3-아이소프로필-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 552**)의 합성*

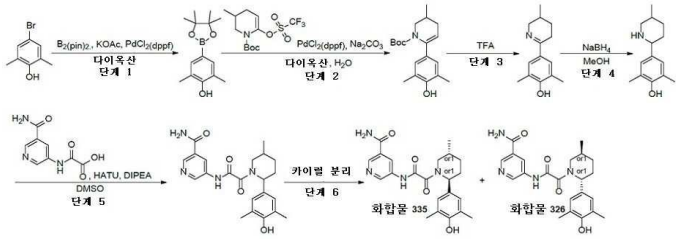
[15396] 조질의 2-아이소프로필-4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(0.18g, 667.14 μmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(167.45 mg, 800.57 μmol), HATU(304.40 mg, 800.57 μmol) 및 DIPEA(742.00 mg, 5.74 mmol, 1 mL)를 DMSO(3 mL)에 혼합하고, 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-하이드록시-3-아이소프로필-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.166g, 391.06 μmol, 58.62% 수율)를 제공하였다.

[15397] HPLC 데이터: 2-10분 40-60% 물+NH_3/MeOH+NH_3(로딩 펌프 4 ml MeOH+NH_3)칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M 주입 부피 1500.000

[15398] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.03 (m, 3H), 1.08 - 1.16 (m, 6H), 1.26 - 1.36 (m, 1H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.96 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.77 - 3.24 (m, 2H), 3.39 - 4.02 (m, 1H), 4.99 - 5.59 (m, 1H), 6.70 - 6.81 (m, 1H), 6.85 - 6.97 (m, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 1H), 8.06 - 8.19 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.69 - 8.78 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.99 - 11.44 (m, 1H).

[15399] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 424.2; 관측치 425.2; Rt = 2.662분.

[15400] **실시예 744. 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 335 및 화합물 326)의 합성**



[15401]

[15402] *단계 1: 2,6-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀의 합성*

[15403] 1,4-다이옥산(400 mL) 중 4-브로모-2,6-다이메틸-페놀(18.7g, 93.01 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(28.34g, 111.61 mmol) 및 KOAc(27.38g, 279.02 mmol, 17.44 mL)의 교반 용액에 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1.5g, 1.84 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 용리액: $CHCl_3$:아세토나이트릴)에 의해 정제하여 2,6-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(10.4g, 41.91 mmol, 45.07% 수율)을 제공하였다.

[15404] LCMS(ESI): $[M-H]^-$ m/z: 계산치 248.2; 관측치 247.2; Rt = 1.475분

[15405] *단계 2: tert-부틸 6-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15406] 1,4-다이옥산(7.5 mL) 및 물(2.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.11g, 3.22 mmol), 2,6-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(1g, 4.03 mmol) 및 탄산나트륨(1.03g, 9.67 mmol, 405.21 μL)의 교반 용액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(131.55 mg, 161.21 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 75℃에서 40시간 동안 교반하였다. 40시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(10 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 물로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.15g, 조질물)를 얻었다.

[15407] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 317.2; 관측치 318.2; Rt = 1.594분.

[15408] *단계 3: 2,6-다이메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀의 합성*

[15409] *tert*-부틸 6-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.15g, 조질물)를 트라이플루오로아세트산(4.44g, 38.94 mmol, 3 mL)에 용해시키고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 암갈색 오일을 제공하였다. 얻어진 조질의 생성물을 수성 NaOH 용액으로 처리하고, 이어서 $NaHSO_4$로 pH = 4 - 5로 중화시켰다. 얻어진 현탁액을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하 농축시켜 2,6-다이메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(0.5g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15410] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 203.2; 관측치 204.2; Rt = 0.680분.

[15411] *단계 4: 2,6-다이메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀의 합성*

[15412] 수소화붕소나트륨(87.05 mg, 2.30 mmol)을 0℃에서 메탄올(10 mL) 중 2,6-다이메틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(0.5g, 2.30 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물로 희석시키고, DCM(2×25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2,6-다이메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.4g, 조질물)을 얻었다.

[15413] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 220.2; Rt = 0.780분.

[15414] *단계 5: 5-[[2-[2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[15415] DMSO(4 mL) 중 2,6-다이메틸-4-(5-메틸-2-피페리딜)페놀(0.4g, 1.82 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(283.31 mg, 912.88 μmol, Et_3N 염) 및 HATU(416.85 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(120.39 mg, 931.48 μmol, 162.24 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 2 - 10분, 0 - 85%, MeOH/H_2O; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL, MeOH; 칼럼: SunFireC18 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 5-[[2-[2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(60 mg, 146.18 μmol, 8.01% 수율)를 얻었다.

[15416] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 2.913분.

[15417] *단계 6: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 335** 및 **화합물 326**)의 카이럴 분리*

[15418] 5-[[2-[2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(60 mg, 146.18 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak IC(250 x 20 mm, 5 um); 이동상: CO_2 - MeOH, 60 - 40; 유량: 40 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 335**, 18.7 mg) 및 5-[[2-[(2*R*,5S)-2-(4-하이드록시-3,5-다이메틸-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 326**, 19.7 mg)를 연갈색 고체로서 제공하였다.

[15419] **화합물 335:**

[15420] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.21 (m, 1H).

[15421] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 4.399분.

[15422] 카이럴 HPLC: Rt = 5.29분 (칼럼: IC; 이동상: CO_2 - MeOH, 60 - 40; 유량: 0.6 mL/분).

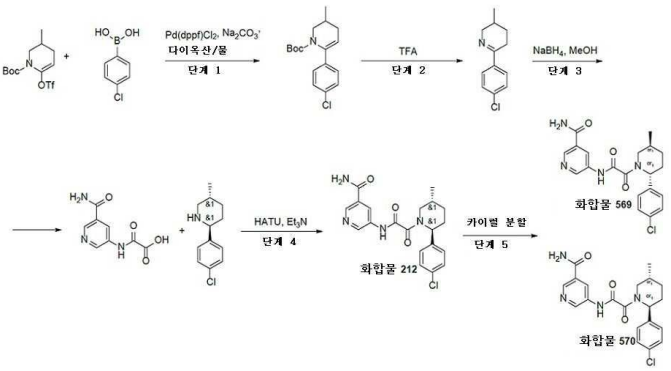
[15423] **화합물 326:**

[15424] ^1H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.13 (m, 8H), 2.92 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 11.21 (m, 1H).

[15425] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.2; Rt = 4.398분.

[15426] 카이럴 HPLC: Rt = 6.28분 (칼럼: IC; 이동상: CO_2 - MeOH, 60 - 40; 유량: 0.6 mL/분).

[15427] **실시예 745. rac-5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 212), rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 570) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 569)의 합성**



[15428]

[15429] *단계 1: tert-부틸 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15430] tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6g, 17.37 mmol), (4-클로로페닐)보론산(3.53g, 22.59 mmol) 및 탄산나트륨(5.52g, 52.12 mmol, 2.18 mL)을 1,4-다이옥산(90 mL)과 물(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl2 · DCM(567.10 mg, 694.98 μmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 헥산/MTBE 구배(0-70% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.2g, 10.40 mmol, 59.83% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[15431] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.98 (d, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.78 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.97 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.24 (m, 4H).

[15432] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 307.8; 관측치 252.0; Rt = 1.829분.

[15433] *단계 2: 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[15434] tert-부틸 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.2g, 10.40 mmol)를 트라이플루오로아세트산(22.56g, 197.87 mmol, 15.24 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 물(50 ml) 중 수산화나트륨 펄(10.40g, 259.90 mmol, 4.88 mL) 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 탁한 용액을 분별 깔때기로 옮기고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.1g, 10.11 mmol, 97.26% 수율)을 황색 검으로서 제공하였다.

[15435] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.0 (d, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.73 (d, 2H).

[15436] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 207.0; 관측치 208.0; Rt = 0.89분.

[15437] *단계 3: 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[15438] 수소화붕소나트륨(764.98 mg, 20.22 mmol, 714.94 μL)를 메탄올(20 mL) 중 6-(4-클로로페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(2.1g, 10.11 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(1.9g, 9.06 mmol, 89.61% 수율)을 무색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15439] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.80 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (brs, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.38 (t, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 7.30 (m, 4H).

[15440] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 209.2; 관측치 210.2; Rt = 0.861분.

[15441] *단계 4: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 212**)의 합성*

[15442] 트라이에틸 아민(1.21g, 11.92 mmol, 1.66 mL)을 DMF(4 mL) 중 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-피페리딘(250 mg, 1.19 mmol)(이전 단계로부터의 조질물), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(369.96 mg, 1.19 mmol, N(C2H5)3) 및 HATU(498.60 mg, 1.31 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC(칼럼: YMC-Triart C18 100x20mm 5 um, 이동상: 35-75% 1-6분 0.1% NH_3-메탄올)에 적용하여, **화합물 212** 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(173 mg, 431.57 μmol, 36.20% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[15443] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.03 (m, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.91 (d, 1H), 2.14 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.38 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.83 (m, 2H), 11.25 (m, 1H).

[15444] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 3.189분

[15445] *단계 5: rel-5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 570**) 및 rel-5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 569**)의 합성*

[15446] 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(150 mg, 374.20 μmol)를 카이럴 분리시켰다(시스템:칼럼: IA-I (250*20, 5mkm), 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 13 ml/분. 24℃, 파장: 205nm, 215nm)

[15447] Rt1 = 14.03 - 시스-불순물

[15448] Rt2 = 20.5 - **화합물 569**

[15449] Rt3 = 27.1 - **화합물 570**)

[15450] **화합물 570** - 5-[[2-[(2S,5R)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(59.69 mg, 148.91 μmol, 39.79% 수율)(RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 30.693분) 베이지색 고체로서 및 화합물 **569** - 5-[[2-[(2R,5S)-2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(65.53 mg, 163.47 μmol, 43.69% 수율)(RT (IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6ml/분) = 23.405분)를 베이지색 고체로서 얻었다.

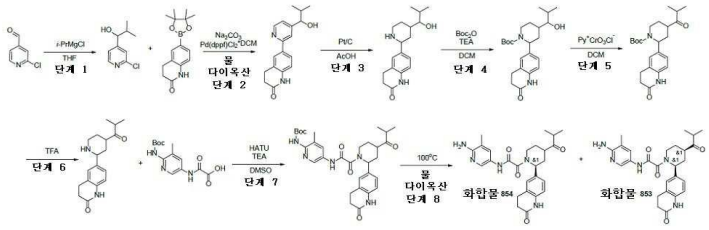
[15451] **화합물 569:** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.07 (m, 3H), 1.26 - 1.40 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.76 - 3.25 (m, 1H), 3.43 - 4.06 (m, 1H), 5.11 - 5.63 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (m, 1H), 8.81 - 8.93 (m, 1H), 11.13 - 11.40 (m, 1H).

[15452] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 2.845분

[15453] **화합물 570:** 1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 - 1.07 (m, 3H), 1.27 - 1.36 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.73 - 3.24 (m, 1H), 3.45 - 4.04 (m, 1H), 5.10 - 5.66 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.54 - 7.67 (m, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.68 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.94 (m, 1H), 11.13 - 11.34 (m, 1H).

[15454] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 400.2; 관측치 401.2; Rt = 2.845분

[15455] **실시예 746.**
***N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(4-아이소부티릴-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 854 및 화합물 853)의 합성**

[15456] 

[15457] *단계 1: 1-(2-클로로피리딘-4-일)-2-메틸프로판-1-올의 합성*

[15458] THF(100 mL) 중 2-클로로피리딘-4-카브알데하이드(13.6g, 96.08 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서, 클로로(*아이*소프로필)마그네슘(104.50g, 135.27 mmol, 110 mL, LiCl)을 아르곤 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 동일하게 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 12시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 반응중지시키고, MTBE 로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(구배 클로로폼-아세토나이트릴, 유량: 65 ml/분)에 의해 정제하여 1-(2-클로로-4-피리딜)-2-메틸-프로판-1-올(4.6g, 24.78 mmol, 25.79% 수율)을 얻었다.

[15459] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.70 (d, 6H), 1.68 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 8.12 (s, 1H).

[15460] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 185.2; 관측치 186.2; Rt = 0.991분.

[15461] *단계 2: 6-(4-(1-하이드록시-2-메틸프로필)피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성*

[15462] 다이옥산(90 mL) 및 물(90 mL)의 혼합물 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(6.62g, 24.24 mmol), 1-(2-클로로-4-피리딜)-2-메틸-프로판-1-올(4.5g, 24.24 mmol) 및 탄산나트륨(7.71g, 72.72 mmol, 3.05 mL)의 교반된 용액에 아르곤하에 Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.19g, 1.45 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(구배 헥산:$CHCl_3$)에 의해 정제하여 6-[4-(1-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-피리딜]-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(1.8g, 6.07 mmol, 25.06% 수율)을 제공하였다.

[15463] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.94 (d, 6H), 1.98 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 10.22 (m, 1H).

[15464] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 296.2; 관측치 297.2; Rt = 0.852분.

[15465] *단계 3: 6-(4-(1-하이드록시-2-메틸프로필)피페리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성*

[15466] 6-[4-(1-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-피리딜]-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(900 mg, 3.04 mmol)을 CH_3COOH(25 mL)에 용해시켰다. 출발 물질을 Pt/C(200 mg) 위에 압력 H_2(3.04 mmol) 40 atm하에 20℃에서 16시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 200 mg의 Evonik Pt/C 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일 압력하에 20℃에서 그 다음 24시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 250 mg의 Evonik Pt/C 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일 압력하에 20℃에서 그 다음 24시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 진공중 농축시켜 6-[4-(1-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(1.2g, 조질물, CH_3COOH)을 얻었다.

[15467] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 0.871분.

[15468] *단계 4: tert-부틸 4-(1-하이드록시-2-메틸프로필)-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15469] 6-[4-(1-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(1.5g, 4.96 mmol, CH_3COOH)

및 TEA(1.51g, 14.88 mmol, 2.07 mL)를 DCM(40 mL)에 혼합하고, 빙수욕으로 냉각시키고, 5 ml의 DCM 중 Boc_2O(1.19g, 5.46 mmol, 1.25 mL)를 적가방식으로 첨가하였다, 이어서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜 *tert*-부틸 4-(1-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 조질물)를 제공하였다.

[15470] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.80 (d, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.36 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

[15471] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 302.2; 관측치 303.2; Rt = 1.389분.

[15472] *단계 5: tert-부틸 4-아이소부티릴-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15473] *tert*-부틸 4-(1-하이드록시-2-메틸-프로필)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-1H-퀴놀린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.48 mmol)를 건식 DCM(30 mL)에 용해시켰다. 피리디늄 클로로크로메이트(1.07g, 4.97 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고, 이어서 건조 상태로 증발시켰다. *tert*-부틸 4-(2-메틸프로파노일)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 조질물)를 얻었다.

[15474] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.2; Rt = 1.249분.

[15475] *단계 6: 6-(4-아이소부티릴피페리딘-2-일)-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 합성*

[15476] *tert*-부틸 4-(2-메틸프로파노일)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 3.75 mmol)를 TFA(10g, 3.75 mmol)에 용해시키건조 상태로 농축시켰다. 조질의 생성물을 중탄산나트륨의 수성 용액으로 처리하고, 필요한 생성물을 EA로 농축시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 6-[4-(2-메틸프로파노일)-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(200 mg, 조질물)을 제공하였다.

[15477] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 300.2; 관측치 301.2; Rt = 0.809분.

[15478] *단계 7: tert-부틸(5-(2-(4-아이소부티릴-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15479] 6-[4-(2-메틸프로파노일)-2-피페리딜]-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-2-온(200 mg, 665.79 μmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(196.60 mg, 665.79 μmol), HATU(303.78 mg, 798.95 μmol) 및 TEA(134.74 mg, 1.33 mmol, 185.60 μL)를 DMSO(2 mL)에 혼합하고, 하룻밤 20℃에서 교반하였다. DMSO 중 용액을 HPLC(50-75% R1 -2-10분 유량: 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 MeOH 칼럼 Sun Fire 100 x 19 mm, 5 mkm)에 적용하였다. *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[4-(2-메틸프로파노일)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(109 mg, 188.69 μmol, 28.34% 수율)를 얻었다.

[15480] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 577.2; 관측치 578.2; Rt = 2.935분.

[15481] *단계 8: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(4-아이소부티릴-2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 854** 및 화합물 **853**)의 합성*

[15482] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[4-(2-메틸프로파노일)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(109 mg, 188.69 μmol)를 다이옥산(1.5 mL)과 물(0.5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 하룻밤 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 HPLC(2-10분 10-40% MeCN/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: SunFire C18, 5 마이크로)에 적용하였다. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S*)-4-(2-메틸프로파노일)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(25.8 mg, 54.03 μmol, 28.63% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,4R*)-4-(2-메틸프로파노일)-2-(2-옥소-3,4-다이하이드로-*1H*-퀴놀린-6-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(25.5 mg, 53.40 μmol, 28.30% 수율)를 얻었다.

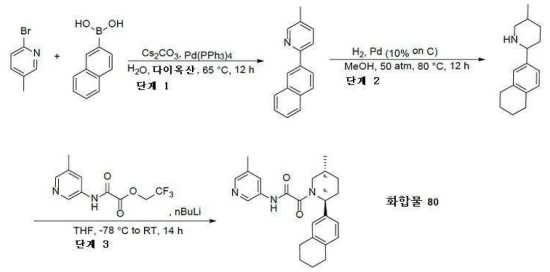
[15483] **화합물 854:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 - 0.98 (m, 6H), 1.71 - 1.76 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.98 - 2.04 (m, 3H), 2.16 - 2.32 (m, 1H), 2.39 - 2.44 (m, 2H), 2.80 - 2.88 (m, 3H), 2.93 - 3.06 (m, 1H), 3.40 - 3.72 (m, 1H), 3.76 - 4.35 (m, 1H), 5.05 - 5.58 (m, 1H), 5.59 - 5.75 (m, 2H), 6.64 - 6.86 (m, 1H), 6.86 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.18 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 1H), 7.91 - 8.17 (m, 1H), 9.98 - 10.08 (m, 1H), 10.37 - 10.58 (m, 1H).

[15484] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 1.783분.

[15485] **화합물 853:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.88 - 1.00 (m, 6H), 1.69 - 1.77 (m, 1H), 1.79 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 2.06 (m, 3H), 2.14 - 2.35 (m, 2H), 2.36 - 2.45 (m, 2H), 2.81 - 2.87 (m, 2H), 2.91 - 3.04 (m, 1H), 3.43 - 3.90 (m, 1H), 5.03 - 5.08 (m, 1H), 5.49 - 5.65 (m, 2H), 6.67 - 6.79 (m, 1H), 6.93 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.55 (m, 1H), 7.58 - 8.14 (m, 1H), 9.95 - 10.51 (m, 2H).

[15486] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 477.2; 관측치 478.2; Rt = 1.775분.

[15487] **실시예 747. N-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-테트랄린-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 80)의 합성**

[15488] 

[15489] *단계 1: 5-메틸-2-(나프탈렌-2-일)피리딘의 합성*

[15490] 2-브로모-5-메틸피리딘(3g, 17.44 mmol) 및 나프탈렌-2-일보론산(3.60g, 20.93 mmol)을 다이옥산(40 mL)과 물(4 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 탄산세슘(14.21g, 43.60 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스판)팔라듐(0)(87.20 μmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 플라스크를 신속하게 배기시키고, 아르곤으로 재충전시켰다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 이것을 냉각시키고, 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(100 mL)와 물(100 mL) 간에 분배시켰다. 유기상을 수집하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 적용하여 5-메틸-2-(나프탈렌-2-일)피리딘(0.7g, 3.19 mmol, 18.30% 수율)을 얻었다.

[15491] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.388 (s, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).

[15492] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.1; 관측치 220.2; Rt = 1.217분.

[15493] *단계 2: 5-메틸-2-테트랄린-6-일-피페리딘의 합성*

[15494] 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(33.97 mg, 319.23 μmol)을 MeOH(10 mL) 중 5-메틸-2-(2-나프틸)피리딘(0.7g, 3.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50 atm. 압력 및 80℃에서 12시간 동안 수소화시켰다. 출발 물질의 소비 후(HNMR 제어), 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 건조 상태로 증발시켜 5-메틸-2-테트랄린-6-일-피페리딘(0.35g, 1.53 mmol, 47.80% 수율)을 얻었다.

[15495] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.82 (m, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.76 (m, 6H), 2.28 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.10 (m, 2H).

[15496] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 229.1; 관측치 230.2; Rt = 1.01분.

[15497] *단계 3: N-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-테트랄린-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물***

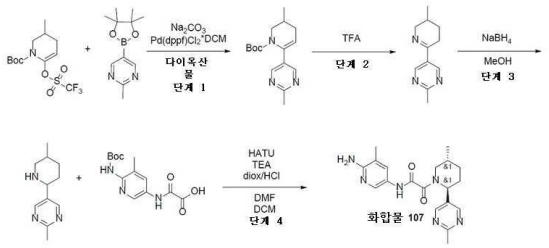
80)의 합성

[15498] 부틸리튬(195.50 mg, 3.05 mmol)(헥산 중 2.5M)을 THF(30 mL) 중 5-메틸-2-테트랄린-6-일-피페리딘(350.00 mg, 1.53 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서, 2,2,2-트라이플루오로에틸 2-[(5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(400.09 mg, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 방치하고, 그 온도에서 12시간 동안 교반하였다. NH_4Cl(0.6g) 수성 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사(1g)를 HPLC(58% 0.5-6.5분; 이동상으로서 물-아세토나이트릴; 유량 30 mL/분; (로딩 펌프 4 mL/분 아세토나이트릴); 목표 질량 391; 칼럼 SunFire 100*19 mm 5 um)에 의해 정제하여 N-(5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-테트랄린-6-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.027g, 68.96 μmol, 4.52% 수율)를 얻었다.

[15499] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 1.94 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.28 (m, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 11.03 (m, 1H).

[15500] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.2; 관측치 392.4; Rt = 3.68분.

[15501] **실시예 748. *rac-N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 107)의 합성**

[15502] 

[15503] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[15504] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(9g, 26.06 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘 (7.17g, 32.58 mmol) 및 탄산나트륨(8.29g, 78.19 mmol, 3.28 mL)을 1,4-다이옥산(75 mL)과 물(25 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(850.65 mg, 1.04 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 다이클로로메탄/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(4.5g, 15.55 mmol, 59.67% 수율)를 연갈색 고체로서 제공하였다.

[15505] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 5.36 (m, 1H), 8.52 (s, 2H).

[15506] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 289.3; 관측치 290.2; Rt = 1.389분.

[15507] *단계 2: 2-메틸-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)피리미딘의 합성*

[15508] *tert*-부틸 3-메틸-6-(2-메틸피리미딘-5-일)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.6g, 5.53 mmol)를 트라이플루오로아세트산(12g, 105.24 mmol, 8.11 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 물(50 ml) 중 수산화나트륨, 펄(6.63g, 165.88 mmol, 3.11 mL)의 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 탁한 용액을 분별 깔때기로 옮기고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리미딘(0.9g, 4.76 mmol, 86.01% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

[15509] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 8.98 (s, 2H).

[15510] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 189.2; 관측치 190.2; Rt = 0.682분.

[15511] *단계 3: 2-메틸-5-(5-메틸피페리딘-2-일)피리미딘의 합성*

[15512] 수소화붕소나트륨(107.95 mg, 2.85 mmol, 100.88 μL)을 메탄올(15 mL) 중 2-메틸-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피미딘(0.9g, 4.76 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리미딘(0.82g, 4.29 mmol, 90.15% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15513] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 8.65 (s, 2H).

[15514] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 0.634분.

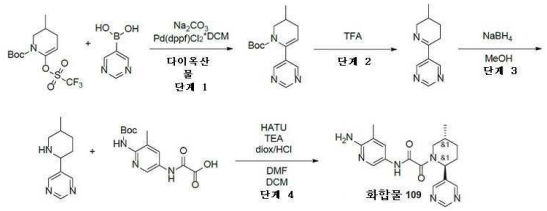
[15515] *단계 4: rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 107**)의 합성*

[15516] TEA(1.16g, 11.50 mmol, 1.60 mL)를 DMF(15 mL) 중 2-메틸-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리미딘(220 mg, 1.15 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(339.64 mg, 1.15 mmol) 및 HATU(481.07 mg, 1.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 DCM(20 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(15.09g, 57.51 mmol, 18.86 mL, 13.9% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 재차 진공중 증발시켰다. 잔사를 제1 HPLC에 대해서 이동상으로서 30-40% 0-5분 0.1% NH_3-메탄올, 그리고 제2 HPLC에 대해서 30-35% 0-6분 0.1% NH_3-MeCN을 사용하는 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 **화합물 107** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-(2-메틸피리미딘-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(20 mg, 54.28 μmol, 4.72% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[15517] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.12 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 4.63 (m, 3H), 6.07 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 9.27 (m, 1H).

[15518] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 368.4; 관측치 369.2; Rt = 1.992분.

[15519] **실시예 749. *rac-N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 109)의 합성**

[15520] 

[15521] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(피리미딘-5-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[15522] *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 20.27 mmol), 피리미딘-5-일보론산(3.27g, 26.35 mmol) 및 탄산나트륨(6.45g, 60.81 mmol, 2.55 mL)을 1,4-다이옥산(90 mL)과 물(30 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하고, 이어서 Pd(dppf)Cl_2*DCM(827.02 mg, 1.01 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합

물을 아르곤하에 75℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2*20 ml)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 DCM/MTBE 구배(0-100% MTBE)를 사용하는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메틸-6-피리미딘-5-일-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.3g, 11.98 mmol, 59.13% 수율)를 연갈색 고체로서 제공하였다.

[15523] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.41 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.09 (s, 1H).

[15524] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 275.3; 관측치 276.2; Rt = 1.371분.

[15525] *단계 2: 5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)피리미딘의 합성*

[15526] *tert*-부틸 3-메틸-6-피리미딘-5-일-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(1.7g, 6.17 mmol)를트라이플루오로아세트산(14.08g, 123.48 mmol, 9.51 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 물(50 ml) 중 수산화나트륨, 펄(7.41g, 185.22 mmol, 3.48 mL)의 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 탁한 용액을 분별 깔때기로 옮기고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리미딘(1g, 5.71 mmol, 92.43% 수율)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15527] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.21 (s, 1H).

[15528] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 175.2; 관측치 176.2; Rt = 0.555분.

[15529] *단계 3: 5-(5-메틸피페리딘-2-일)피리미딘의 합성*

[15530] 수소화붕소나트륨(129.53 mg, 3.42 mmol, 121.06 μL)을 메탄올(15 mL) 중 5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리미딘 (1g, 5.71 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리미딘(0.8g, 4.51 mmol, 79.09% 수율)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15531] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

[15532] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 177.2; 관측치 178.2; Rt = 0.573분.

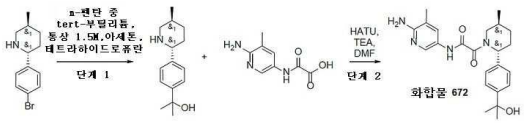
[15533] *단계 4: rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 109**)의 합성*

[15534] TEA(1.43g, 14.10 mmol, 1.97 mL)를 DMF(15 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)피리미딘(0.25g, 1.41 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(458.15 mg, 1.55 mmol) 및 HATU(589.93 mg, 1.55 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 DCM(20 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(18.50g, 70.52 mmol, 23.12 mL, 13.9% 순도)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 재차 진공중 증발시켰다. 잔사를 30-30-50% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올을 이동상으로서 사용하는 역상 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 **화합물 109** *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피리미딘-5-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(80 mg, 225.73 μmol, 16.00% 수율)를 연황색 발포물로서 제공하였다.

[15535] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.10 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 4.69 (m, 3H), 6.16 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 9.18 (m, 2H).

[15536] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 354.4; 관측치 355.2; Rt = 1.830분.

[15537] **실시예 750. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 672)의 합성**

[15538] 

[15539] *단계 1: 2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-2-올의 합성*

[15540] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(300 mg, 1.18 mmol)의 교반된 용액에 -80℃에서, n-펜탄 중 tert-부틸리튬, 통상 1.5M(1.65g, 3.78 mmol, 2.52 mL, 14.7% 순도)을 아르곤 분위기 하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 동일 온도에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액에 아세톤(274.21 mg, 4.72 mmol, 346.66 μL)을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 20% 수성 NH_4Cl 용액(15 ml)으로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 감압하 증발시켜, 2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-2-올(290 mg, 조질물)을 제공하였다.

[15541] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.85 (d, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.39 (t, 1H), 2.60 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), NH는 관찰되지 않는다.

[15542] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.2; Rt = 0.843분.

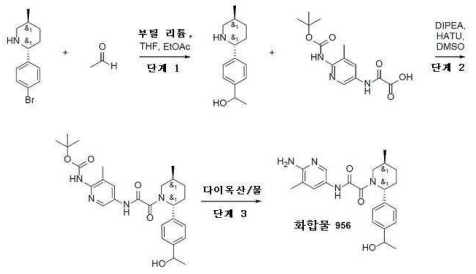
[15543] *단계 2: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 672**)의 합성*

[15544] 다이메틸폼아마이드(3 mL) 중 2-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]프로판-2-올(290 mg, 1.24 mmol), 2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(260 mg, 1.33 mmol) 및 트라이에틸아민(251.51 mg, 2.49 mmol, 346.44 μL)의 교반된 혼합물에, HATU(519.80 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mmI.D. S-5um; 0-5분 20-70% 물-MeOH(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(200 mg, 487.20 μmol, 39.20% 수율)를 제공하였다.

[15545] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 (m, 3H), 1.39 (m, 8H), 1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.57 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.98 (m, 1H), 10.47 (m, 1H)

[15546] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.3; 관측치 411.2; Rt = 1.475분.

[15547] **실시예 751. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 956)의 합성**

[15548] 

[15549] *단계 1: 1-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄올의 합성*

[15550] (2R,5S)-2-(4-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(0.5g, 1.97 mmol)을 THF(10 mL)에 용해시키고, 냉각시키고 나서, 부틸 리튬(2.5 M, 786.89 μL)을 첨가하고, 10분 교반하였다. 잠깐의 지연 후에, 아세트알데하이드(173.32 mg, 3.93 mmol)를 한번에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 0℃까지 서서히 가온시키고, 포화 수성 NH_4Cl에 붓고, EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기 용매의 증발에 의해 조질의 1-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄올(0.5g, 조질물)이 생성되고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15551] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 220.2; Rt = 0.701분.

[15552] *단계 2: tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15553] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(419.24 mg, 1.42 mmol), 1-[4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페닐]에탄올(311.39 mg, 1.42 mmol, 185.76 μL) 및 DIPEA(550.47 mg, 4.26 mmol, 741.88 μL)를 DMSO(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(647.81 mg, 1.70 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(34-40% 0.5-5.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 496; 칼럼 SunFireC18 100x19 mm 5 um (R))에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(90 mg, 181.23 μmol, 12.76% 수율)를 제공하였다.

[15554] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 496.3; 관측치 497.2; Rt = 3.130분.

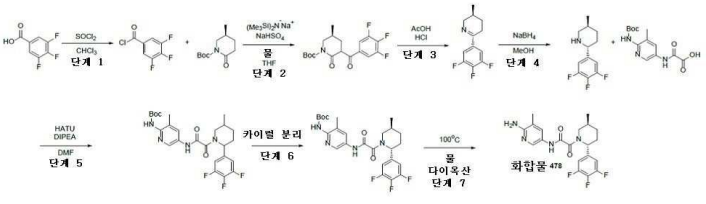
[15555] *단계 3: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 956**)의 합성*

[15556] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(80 mg, 136.93 μmol)를 다이옥산(3 mL) 및 h2o(1 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하고; 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(19% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분아세토나이트릴); 목표 질량 396; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R))에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-2-[4-(1-하이드록시에틸)페닐]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(35 mg, 88.28 μmol, 64.47% 수율)를 제공하였다.

[15557] ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.97 - 1.01 (m, 3H), 1.27 - 1.33 (m, 4H), 1.60 - 1.67 (m, 1H), 1.80 - 1.90 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 4H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 2.67 - 3.21 (m, 1H), 3.39 - 4.03 (m, 1H), 4.67 - 5.10 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.56 - 5.63 (m, 2H), 7.19 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

[15558] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.3; 관측치 397.2; Rt = 1.997분.

[15559] **실시예 752. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 478)의 합성**

[15560] 

[15561] *단계 1: 3,4,5-트라이플루오로벤조일 클로라이드의 합성*

[15562] 3,4,5-트라이플루오로벤조산(25g, 141.97 mmol)을 $CHCl_3$(100 mL) 중 티오닐 클로라이드(50.67g, 425.91 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 68℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 헥산(200 ml)에 붓고, 여과시켰다. 여과액을 건조시키고, 진공중 증발시켜 3,4,5-트라이플루오로벤조일 클로라이드(22.1g, 113.60 mmol, 80.02% 수율)를 제공하였다.

[15563] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.79 (s, 2H).

[15564] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 194.2; 관측치 195.2; Rt = 1.205분.

[15565] *단계 2: (5S)-tert-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(3,4,5-트라이플루오로벤조일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15566] THF(100 mL) 중 *tert*-부틸(*5S*)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(4.1g, 19.22 mmol)의 용액에 -78℃에서 나트륨 *비스*(트라이메틸실릴)아마이드, 98%(7.76g, 42.29 mmol, 27 mL)를 적가방식으로 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반되게 두었다. 3,4,5-트라이플루오로벤조일 클로라이드(4.11g, 21.15 mmol)를 *t-boc*-락탐에 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 이 용액을 실온까지 가온시키고, 물(20 mL) 중 중황산나트륨(10.16g, 84.59 mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 50mL)로 추출하고, 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. *tert*-부틸(*5S*)-5-메틸-2-옥소-3-(3,4,5-트라이플루오로벤조일)피페리딘-1-카복실레이트(10.2g, 조질물)를 황색 오일로서 얻었고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15567] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.24 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

[15568] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 271.2; 관측치 272.2; Rt = 1.617분.

[15569] *단계 3: (S)-3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[15570] *tert*-부틸(*5S*)-5-메틸-2-옥소-3-(3,4,5-트라이플루오로벤조일)피페리딘-1-카복실레이트(10.2g, 27.47 mmol)를 염화수소(40 mL)에 용해시키고, CH_3COOH(30 mL)를 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(150 mL)과 DCM(30 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% $NaHCO_3$ 로 ph≈9로 염기성화시키고, DCM(2x60 ml)으로 추출하였다. DCM 용액을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, (*3S*)-3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(4.2g, 18.48 mmol, 67.29% 수율)을 제공하였다.

[15571] *단계 4: (2R,5S)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘의 합성*

[15572] 수소화붕소나트륨(1.40g, 36.97 mmol, 1.31 mL)을 MeOH(50 mL) 중 (*3S*)-3-메틸-6-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(4.2g, 18.48 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(2*50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 (*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘(4.1g, 17.89 mmol, 96.76% 수율)을 제공하였다.

[15573] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (d, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.38 (t, 1H), 3.13 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 7.02 (s, 2H).

[15574] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 230.2; Rt = 0.618분.

[15575] *단계 5: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15576] 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(5.28g, 17.89 mmol) 및 5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘(4.1g, 17.89 mmol)을 DMF(100 mL)에 혼합하였다. 이 반응 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, HATU(8.84g, 23.25 mmol)에 이어서 TEA(5.43g, 53.66 mmol, 7.48 mL)를 첨가하고, 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 증발시키고, 물(300ml)에 붓고, EtOAc(2x100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2*50 ml)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 8.2g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 8.2g을 헥산/MTBE 구배(10-100% MTBE)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(5.5g, 10.86 mmol, 60.71% 수율)를 제공하였다.

[15577] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.12 (d, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 9.48 (m, 1H).

[15578] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.477분.

[15579] *단계 6: 카이럴 분리*

[15580] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(10.5g, 20.73 mmol)(대략 10% 시스 이성질체를 가짐)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: AD-H III (250*30 mm, 20 um), 용리액:CO_2-MeOH, 60-40, 90ml/분 구성 유량 -30ml/분)에 적용하여, 순수한 생성물 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(6.1g, 12.04 mmol, 58.10% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[15581] **체류 시간: 5.59분**

[15582] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.09 (d, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.32 (m, 1H).

[15583] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1.354분.

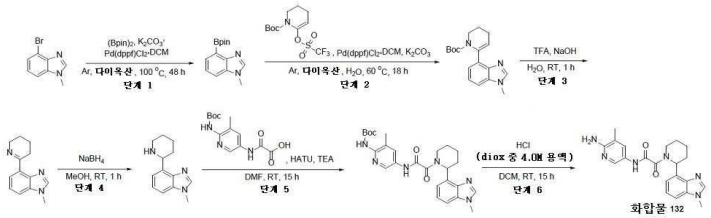
[15584] *단계 7: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-((2R,5S)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 478**)의 합성*

[15585] 물(50 mL)을 다이옥산(100 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-(3,4,5-트라이플루오로페닐)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(6.1g, 12.04 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켜 4.75g의 조질의 생성물을 남겼으며, 이 4.75g을 MTBE/MeOH 구배(10-100% MeOH)를 사용하는 실리카상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 생성물 4.3 g을 제공하였으며, 이것을 MeOH로 희석시키고, 회전 증발기 30℃에서 증발시키고, 이어서 오일 펌프(0.5 mm Hg)하에서 35℃에서 12시간 동안 건조시켜 순수한 생성물 5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(23.4g, 60.87 mmol, 66.29% 수율) **화합물 478**을 백색 고체로서 얻었다. a21D =+103.2 (EtOH, 0.25 M)

[15586] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.96 - 1.01 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 1H), 1.56 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 4H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 2.72 - 3.24 (m, 1H), 3.38 - 4.02 (m, 1H), 5.05 - 5.49 (m, 1H), 5.57 - 5.66 (m, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 1H), 10.42 - 10.60 (m, 1H).

[15587] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.2; Rt = 1.752분.

[15588] **실시예 753. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 132)의 합성**

[15589] 

[15590] *단계 1: 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸의 합성*

[15591] 아세트산칼륨(3.72g, 37.90 mmol, 2.37 mL)을 다이옥산(50 mL) 중 4-브로모-1-메틸-벤즈이미다졸(4g, 18.95 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(5.78g, 22.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다.

이어서, $PdCl_2DPPF_*CH_2Cl_2$(773.85 mg, 947.61 μmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, MTBE(80 ml)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸(6.49g, 조질물)을 제공하였다.

[15592] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (m, 12H), 3.82 (s, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.15 (s, 1H).

[15593] LCMS(ESI): $[M-C6H12]^+$ m/z: 계산치 176.1; 관측치 177.2; Rt = 0.481분.

[15594] *단계 2: tert-부틸 6-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15595] 탄산칼륨(6.46g, 46.77 mmol, 2.82 mL)을 다이옥산(50 mL) 및 물(15 mL) 중 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸(6.49g, 15.59 mmol) 및 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.18g, 17.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $PdCl_2DPPF_*CH_2Cl_2$(636.51 mg, 779.43 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(RediSep 칼럼: 330 g; 22-38% 클로로폼-MeCN; 유량: 90 ml/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 6-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.1g, 13.08 mmol, 83.92% 수율)를 제공하였다.

[15596] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (s, 9H), 1.24 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.84 (s, 1H).

[15597] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 0.986분.

[15598] *단계 3: 1-메틸-4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤즈이미다졸의 합성*

[15599] tert-부틸 6-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.1g, 13.08 mmol)를 트라이플루오로아세트산(22.38g, 196.24 mmol, 15.12 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(150 ml) 중 수산화나트륨(10.47g, 261.65 mmol, 4.91 mL)의 빙랭 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 DCM(4*30 ml)으로 추출하였다. Na_2SO_4 위에서 건조 후, 용매를 감압하에 제거하여, 1-메틸-4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤즈이미다졸(2.1g, 9.85 mmol, 75.26% 수율)을 제공하였다.

[15600] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.27 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.87 (s, 1H).

[15601] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 213.1; 관측치 214.2; Rt = 0.818분.

[15602] *단계 4: 1-메틸-4-(2-피페리딜)벤즈이미다졸의 합성*

[15603] 1-메틸-4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤즈이미다졸(2.1g, 9.85 mmol)을 메탄올(40 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(744.97 mg, 19.69 mmol, 696.23 μL)을 20분 동안 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물(20 ml)과 EtOAc(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 4M Diox/HCl로 산성화시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 건조시켜, 1-메틸-4-(2-피페리딜)벤즈이미다졸(2.18g, 7.56 mmol, 76.82% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[15604] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (m, 1H), 1.85 (m, 6H), 3.10 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 5.12 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.95 (m, 2H), 9.57 (s, 1H), 10.01 (m, 2H).

[15605] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 215.1; 관측치 216.1; Rt = 0.748분.

[15606] *단계 5: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리*

딜]카바메이트의 합성

[15607] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(205.74 mg, 696.72 μmol), HATU(291.41 mg, 766.39 μmol) 및 트라이에틸아민(352.51 mg, 3.48 mmol, 485.55 μL)을 다이메틸폼아마이드(1.5 mL)에서 함께 혼합하고, 1-메틸-4-(2-피페리딜)벤즈이미다졸(150 mg, 696.72 μmol, 2HCl)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(10 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2*15 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(3*10 ml) 및 염수(20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(170 mg, 345.13 μmol, 49.54% 수율)를 제공하였다.

[15608] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 494.2; Rt = 1.048분.

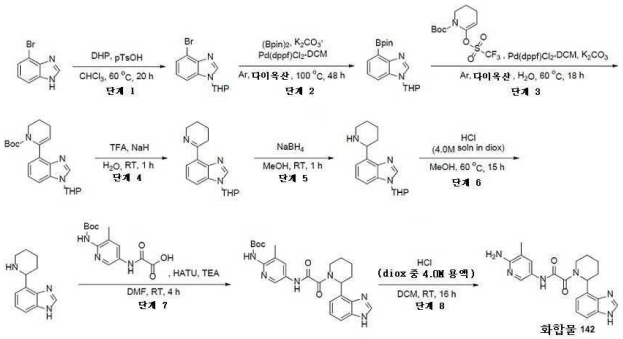
[15609] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 132**)의 합성*

[15610] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.52g, 4.16 mmol, 1.5 mL, 10% 순도)을 다이클로로메탄(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[2-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(170 mg, 345.13 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um; 0-5분 20-70% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분)에 의해 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1-메틸벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(26 mg, 66.25 μmol, 19.20% 수율)를 제공하였다.

[15611] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 5.76 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 10.70 (d, 1H).

[15612] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 1.766분.

[15613] **실시예 754. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 142)의 합성**

[15614] 

[15615] *단계 1: 4-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-벤즈이미다졸의 합성*

[15616] 다이하이드로피란(3.84g, 45.68 mmol, 4.15 mL) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(144.81 mg, 761.30 μmol, 116.78 μL)을 클로로폼(50 mL) 중 4-브로모-1H-벤즈이미다졸(3g, 15.23 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 실온까지 냉각시키고, 과잉의 고체 $NaHCO_3$를 격렬하게 교반하면서 첨가하고 나서1 ml의 물을 첨가하였다. CO_2 방출이 중지되면, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 냉 헥산(30 ml)과 배산시켰다. 얻어진 고체를 여과시키고, 건조시켜, 4-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-벤즈이미다졸(3.76g, 13.37 mmol, 87.84% 수율)을 제공하였다.

[15617] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.76 (m, 4H), 2.13 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 8.12 (s, 1H).

[15618] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 280.0; found281.2; Rt = 1.127분.

[15619] *단계 2: 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸의 합성*

[15620] 아세트산칼륨(2.63g, 26.75 mmol, 1.67 mL)을 다이옥산(30 mL) 중 4-브로모-1-테트라하이드로피란-2-일-벤즈이미다졸(3.76g, 13.37 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(4.08g, 16.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $PdCl_2DPPF_*CH_2Cl_2$(436.86 mg, 534.95 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이것을 냉각시키고, MTBE(50 ml)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜, 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸(6.09g, 조질물)을 제공하였다.

[15621] LCMS(ESI): $[M-THP]^+$ m/z: 계산치 244.2; 관측치 247.2; Rt = 0.827분.

[15622] *단계 3: tert-부틸 6-(1-테트라하이드로피란-2-일벤즈이미다졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15623] 탄산칼륨(3.19g, 23.06 mmol, 1.39 mL)을 다이옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸(5.74g, 11.53 mmol) 및 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.98g, 13.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, $PdCl_2DPPF_*CH_2Cl_2$(376.71 mg, 461.30 μmol)를 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(RediSep 칼럼: 220 g; 0-20% 클로로폼-MeCN; 유량: 85 ml/분)에 의해 정제하여, tert-부틸 6-(1-테트라하이드로피란-2-일벤즈이미다졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.4g, 8.87 mmol, 76.88% 수율)를 제공하였다.

[15624] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (s, 9H), 1.21 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 8.01 (s, 1H).

[15625] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 1.205분.

[15626] *단계 4: 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤즈이미다졸의 합성*

[15627] tert-부틸 6-(1-테트라하이드로피란-2-일벤즈이미다졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.4g, 8.87 mmol)를 트라이플루오로아세트산(15.16g, 132.99 mmol, 10.25 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(150 ml) 중 수산화나트륨(7.09g, 177.32 mmol, 3.33 mL)의 빙랭 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 DCM(4*30 ml)으로 추출하였다. Na_2SO_4 위에서 건조 후, 용매를 감압하에 제거하여, 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤즈이미다졸(2g, 7.06 mmol, 79.61% 수율)을 제공하였다.

[15628] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 283.2; 관측치 284.2; Rt = 0.906분.

[15629] *단계 5: 4-(2-피페리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-벤즈이미다졸)의 합성*

[15630] 1-테트라하이드로피란-2-일-4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)벤즈이미다졸(2g, 7.06 mmol)을 메탄올(40 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(534.04 mg, 14.12 mmol, 499.11 μL)을 20분 동안 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 물(20 ml)과 EtOAc(40 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 4M Diox/HCl로 산성화시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 건조시켜, 4-(2-피페리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-벤즈이미다졸(2.3g, 6.42 mmol, 90.95% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[15631] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 3.09 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 9.55 (m,

2H), 9.74 (s, 1H), 10.04 (m, 1H).

[15632] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 285.2; 관측치 286.2; Rt = 0.883분.

[15633] *단계 6: 4-(2-피페리딜)-1H-벤즈이미다졸의 합성*

[15634] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(3.03g, 8.31 mmol, 3 mL, 10% 순도)을 메탄올(30 mL) 중 4-(2-피페리딜)-1-테트라하이드로피란-2-일-벤즈이미다졸(2.3g, 6.42 mmol, 2HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(20 ml)와 배산시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 건조시켜, 4-(2-피페리딜)-1H-벤즈이미다졸(1.6g, 5.84 mmol, 90.91% 수율, 2HCl)을 제공하였다.

[15635] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85 (m, 6H), (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.56 (m, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.95 (m, 1H).

[15636] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 201.1; 관측치 202.2; Rt = 0.623분.

[15637] *단계 7: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15638] 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(269.24 mg, 911.78 μmol), HATU(381.35 mg, 1.00 mmol) 및 트라이에틸아민(461.32 mg, 4.56 mmol, 635.42 μL)을 다이메틸폼아마이드(2 mL) 에서 함께 혼합하고, 4-(2-피페리딜)-1H-벤즈이미다졸(250 mg, 911.78 μmol, 2HCl)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um; 40-40-90% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분)에 적용하여, tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(128 mg, 267.48 μmol, 29.34% 수율)를 제공하였다.

[15639] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 478.2; 관측치 480.2; Rt = 2.824분.

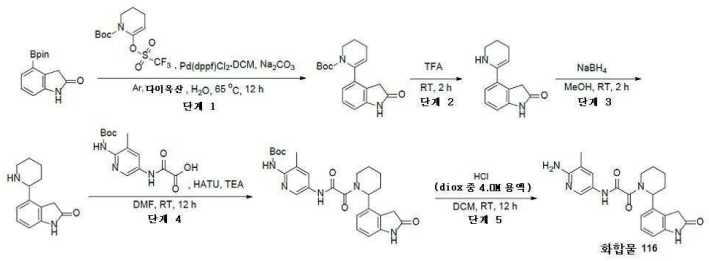
[15640] *단계 8: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 142**)의 합성*

[15641] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.46g, 4.01 mmol, 1.45 mL, 10% 순도)을 다이클로로메탄(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(128 mg, 267.48 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 HPLC(칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm, 5 um; 0-5분 20-45% 물-아세토나이트릴(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분.)에 적용하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1H-벤즈이미다졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(51 mg, 134.77 μmol, 50.38% 수율)를 제공하였다.

[15642] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 5.58 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 10.54 (m, 1H), 12.38 (m, 1H).

[15643] LCMS(ESI): $[M+2H]^+$ m/z: 계산치 378.2; 관측치 380.2; Rt = 0.734분.

[15644] **실시예 755. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]아세트아마이드(화합물 116)의 합성**

[15645] 

[15646] *단계 1: tert-부틸 6-(2-옥소인돌린-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15647] 다이옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8g, 24.15 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온(5.96g, 23.00 mmol) 및 탄산나트륨(7.31g, 68.99 mmol, 2.89 mL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, Pd(dppf)Cl_2*DCM(939.00 mg, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전하고, 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml와 합하고, EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(9 g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(SiO_2; 헥산-EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(2-옥소인돌린-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.2g, 13.36 mmol, 58.09% 수율)를 얻었다.

[15648] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (s, 9H), 1.21 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

[15649] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 214.2; 관측치 215.2; Rt = 1.330분.

[15650] *단계 2: 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온의 합성*

[15651] tert-부틸 6-(2-옥소인돌린-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.2g, 13.36 mmol)를 트라이플루오로아세트산(1.52g, 13.36 mmol, 1.03 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안(기체 방출의 종료까지) 교반하였다. 용액의 pH를 10% NaOH 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온(2.5g, 11.67 mmol, 87.34% 수율)을 얻었다.

[15652] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.21 (m, 2H), 10.37 (s, 1H).

[15653] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 214.2; 관측치 215.2; Rt = 0.513분.

[15654] *단계 3: 4-(2-피페리딜)인돌린-2-온의 합성*

[15655] 메탄올(50 mL) 중 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온(2.5g, 11.67 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(441.43 mg, 11.67 mmol, 412.55 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)과 합하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2-피페리딜)인돌린-2-온(1.9g, 8.78 mmol, 75.29% 수율)을 얻었다.

[15656] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 216.2; 관측치 217.2; Rt = 0.599분.

[15657] *단계 4: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15658] DMF(3 mL) 중 4-(2-피페리딜)인돌린-2-온(0.3g, 1.39 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(409.60 mg, 1.39 mmol) 및 HATU(527.42 mg, 1.39 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(701.80 mg, 6.94 mmol, 966.67 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고,

물(40 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 조질물)를 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15659] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.65 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

[15660] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 394.2; Rt = 1.191분.

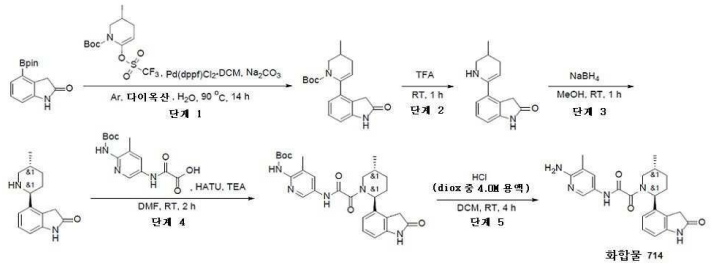
[15661] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 116**)의 합성*

[15662] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.22 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물(0.8 g)을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(40-40-80% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 393 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]아세트아마이드(115 mg, 292.30 μmol, 24.04% 수율)를 제공하였다.

[15663] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO+CCl4) δ 1.54 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.41 (m, 1H), 10.48 (m, 1H).

[15664] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 393.2; 관측치 394.2; Rt = 1.995분.

[15665] **실시예 756. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 714)의 합성**

[15666] 

[15667] *단계 1: tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소인돌린-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15668] 탄산나트륨(4.91g, 46.31 mmol, 1.94 mL)을 다이옥산(90 mL) 및 물(30 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(8.80g, 25.47 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온(6g, 23.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 재충전시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2*DCM(945.52 mg, 1.16 mmol)을 아르곤의 흐름하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 14시간 동안 불활성 분위기하에 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 증발시켜 조질의 생성물(21 g)을 제공하였으며, 이것을 구배 칼럼 크로마토그래피(SiO_2; 헥산-MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소인돌린-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5.2g, 15.83 mmol, 68.38% 수율)를 제공하였다.

[15669] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H).

[15670] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 228.2; 관측치 229.2; Rt = 1.376분

[15671] *단계 2: 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온의 합성*

[15672] tert-부틸 3-메틸-6-(2-옥소인돌린-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2g, 6.09 mmol)에 트라이플루오로아세트산(6.94g, 60.90 mmol, 4.69 mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TFA를 증발시켰다. 잔사를 클로로폼으로 희석시키고, 건조 상태로 증발시켜 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온(1.1g, 조질물)을 제공하였다.

[15673] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (m, 2H), 1.43 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 9.43 (s, 1H).

[15674] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 228.1; 관측치 229.2; Rt = 0.683분.

[15675] *단계 3: 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]인돌린-2-온의 합성*

[15676] MeOH(15 mL) 중 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)인돌린-2-온(1.1g, 4.82 mmol)의 사전-냉각된(0℃) 용액에, 수소화붕소나트륨(218.75 mg, 5.78 mmol, 204.44 μL)을 나누어서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시키고, 잔사를 MeOH(5 mL)에 재용해시키고, HCl(다이옥산 중 4.0M 용액, 5 ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 15분 동안 교반하고, 용매를 증발시켜 조질의 고체를 제공하였다. 생성물을 THF(2*10 ml)로 세척하고, 진공중 건조시켜 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]인돌린-2-온(2.1g, 조질물, HCl)을 제공하였다.

[15677] 생성물은 약 17%의 NaCl을 함유한다.

[15678] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 9.58 (m, 1H), 10.56 (s, 1H).

[15679] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 230.1; 관측치 231.2; Rt = 0.611분.

[15680] *단계 4: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15681] DMF(4 mL) 중 4-[(2S,5R)-5-메틸-2-피페리딜]인돌린-2-온(330 mg, 1.24 mmol, HCl), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(365.29 mg, 1.24 mmol) 및 트라이에틸아민(876.23 mg, 8.66 mmol, 1.21 mL)의 용액에, HATU(517.40 mg, 1.36 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(260 mg, 512.23 μmol, 41.41% 수율)를 제공하였다.

[15682] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (m, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.65 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.38 (m, 1H).

[15683] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2; 관측치 508.2; Rt = 1.242분.

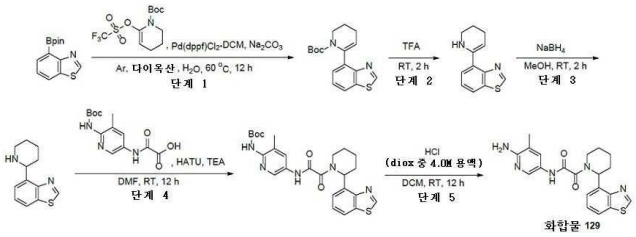
[15684] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 714**)의 합성*

[15685] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(260 mg, 512.23 μmol)의 교반된 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(186.77 mg, 5.12 mmol, 233.46 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 증발시켜 조질의 생성물(250 mg)을 제공하였으며, 이것을 역상 HPLC(0-5분 15-65% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올(NH_3 0.1%)), 목표 질량 407.48 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mm I.D. S-5 um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(2-옥소인돌린-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(44 mg, 107.98 μmol, 21.08% 수율)를 제공하였다.

[15686] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.98 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.98 (m, 7H), 3.45 (m, 3H), 5.46 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 10.43 (m, 2H).

[15687] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 407.2; 관측치 408.2; Rt = 1.816분.

[15688] **실시예 757. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 129)의 합성**

[15689] 

[15690] *단계 1: tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15691] 다이옥산(100 mL) 및 물(25 mL) 중 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.5g, 28.67 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(7.13g, 27.31 mmol) 및탄산나트륨(8.68g, 81.93 mmol, 3.43 mL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, Pd(dppf)Cl_2*DCM(1.12g, 1.37 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 60℃에서에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml와 합하고, EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(9 g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 - EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 11.06 mmol, 40.50% 수율)를 얻었다.

[15692] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 9.21 (s, 1H).

[15693] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 216.2; 관측치 217.2; Rt = 1.540분.

[15694] *단계 2: 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[15695] tert-부틸 6-(1,3-벤조티아졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 11.06 mmol)를 트라이플루오로아세트산(12.61g, 110.61 mmol, 8.52 mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안(기체 방출의 종료까지) 교반하였다. 용액의 pH를 10% NaOH 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 10.63 mmol, 96.13% 수율)을 얻었다.

[15696] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.64 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.41 (s, 1H).

[15697] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 216.2; 관측치 217.2; Rt = 0.727분.

[15698] *단계 3: 4-(2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[15699] MeOH(50 mL) 중 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤조티아졸(2.3g, 10.63 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(402.29 mg, 10.63 mmol, 375.97 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)과 합하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(1.75g, 8.02 mmol, 75.38% 수율)을 얻었다.

[15700] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), NH는 관찰되지 않는다.

[15701] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 218.1; 관측치 219.0; Rt = 0.877분.

[15702] *단계 4: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15703] DMF(3 mL) 중 4-(2-피페리딜)-1,3-벤조티아졸(0.4g, 1.83 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(541.03 mg, 1.83 mmol) 및 HATU(696.66 mg, 1.83 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(927.00 mg, 9.16 mmol, 1.28 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고, 물(40 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.9g, 조질물)를 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15704] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.07 (m, 1H), 9.44 (m, 1H), 11.02 (m, 1H)

[15705] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 495.2; 관측치 496.2; Rt = 1.316분.

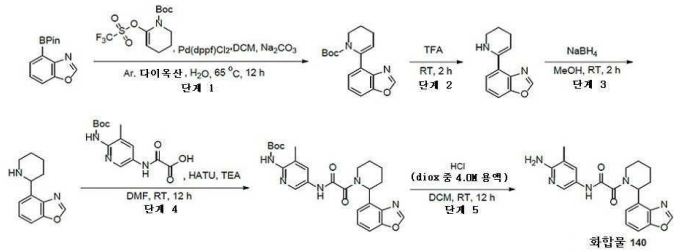
[15706] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 129**)의 합성*

[15707] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤조티아졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.9g, 1.82 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물(0.8g)을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(40/60% 0-4분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 395 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤조티아졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(311 mg, 786.39 μmol, 43.30% 수율)를 제공하였다.

[15708] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO+CCl4) δ 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.69 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 9.40 (m, 1H), 10.40 (m, 1H).

[15709] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 395.1; 관측치 396.2; Rt = 2.325분.

[15710] **실시예 758. N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 140)의 합성**

[15711] 

[15712] *단계 1: tert-부틸 6-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15713] 다이옥산(100 mL) 및 물(25 mL) 중 tert-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(9.5g, 28.67 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-다이옥솔란-2-일)-1,3-벤즈옥사졸(6.95g, 28.11 mmol) 및 탄산나트륨(8.94g, 84.34 mmol, 3.53 mL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이

용액에, Pd(dppf)Cl_2*DCM(918.29 mg, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 석출물을 여과제거하고, 다이옥산(50 ml)으로 세척하였다. 용매를 진공 중 증발시키고, 잔사를 물 150 ml와 합하고, EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 조질의 생성물(9 g)을 얻었다. 조질의 생성물을 구배 크로마토그래피(SiO_2, 헥산-EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 11.65 mmol, 41.45% 수율)를 얻었다.

[15714] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (s, 9H), 1.89 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

[15715] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 200.1; 관측치 201.2; Rt = 1.482분.

[15716] *단계 2: 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤즈옥사졸의 합성*

[15717] tert-부틸 6-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(3.5g, 11.65 mmol)를 트라이플루오로아세트산(14.80g, 129.80 mmol, 10 mL)을 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 (기체 방출의 종료까지) 교반하였다. 용액의 pH를 10% NaOH 용액으로 8로 조정하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤즈옥사졸(2.05g, 10.24 mmol, 87.86% 수율)을 얻었다.

[15718] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).

[15719] *단계 3: 4-(2-피페리딜)-1,3-벤즈옥사졸의 합성*

[15720] MeOH 중 4-(2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-1,3-벤즈옥사졸(2.05g, 10.24 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(387.33 mg, 10.24 mmol, 361.99 μL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)과 합하여, DCM(3*50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2*40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 4-(2-피페리딜)-1,3-벤즈옥사졸(1.45g, 조질물)을 얻었다.

[15721] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), NH는 관찰되지 않는다.

[15722] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 202.1; 관측치 203.2; Rt = 0.666분.

[15723] *단계 4: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15724] DMF(3 mL) 중 4-(2-피페리딜)-1,3-벤즈옥사졸(0.4g, 1.98 mmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(584.01 mg, 1.98 mmol) 및 HATU(751.99 mg, 1.98 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민(1.00g, 9.89 mmol, 1.38 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하고, 물(40 ml)과 합하고, EtOAc(3*20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3*20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 조질물)를 얻었다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15725] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (s, 9H), 1.64 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 11.02 (m, 1H).

[15726] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 479.2; 관측치 480.2; Rt = 1.21분.

[15727] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물***

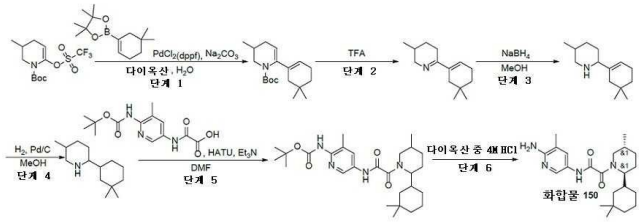
140)의 합성

[15728] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 1.67 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 조질의 생성물(0.8g)을 얻었다. 조질의 생성물을 HPLC(0-5분 30-80% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올e (NH_3 0.1%)) 칼럼: YMC-Actus Triart C18 100*20 mml.D. S-5um)에 의해 정제하여, N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[2-(1,3-벤즈옥사졸-4-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(250 mg, 658.92 μmol, 39.50% 수율)를 제공하였다.

[15729] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 2.01 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.62 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 10.52 (s, 1H).

[15730] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 397.2; found; Rt = 0.939분.

[15731] **실시예 759. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*R*)-2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 150)의 합성**



[15732]

[15733] *단계 1: tert-부틸 6-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15734] 다이옥산(90 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(8.04g, 23.29 mmol) 및 2-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(5g, 21.17 mmol)의 교반된 용액에 물(30 mL) 중 탄산나트륨(6.73g, 63.52 mmol, 2.66 mL)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2(864.50 mg, 1.06 mmol)를 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 14시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 *tert*-부틸 6-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.70g, 5.57 mmol, 26.29%)을 무색 오일로서 얻었다.

[15735] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 305.3; 관측치 250.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.954분.

[15736] *단계 2: 6-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[15737] *tert*-부틸 6-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.7g, 5.57 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(20g, 175.41 mmol, 13.51 mL)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 20% NaOH 수성 용액(15g)을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 생성물 6-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.2g, 조질물)을 무색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15738] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.2; Rt = 1.018분.

[15739] *단계 3: 2-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[15740] MeOH(25 mL) 중 6-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.2g, 5.84 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(221.09 mg, 5.84 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 물(70 mL)로 희석시키고,

DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피페리딘(0.9g, 4.34 mmol, 74.27% 수율)을 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15741] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 207.3; 관측치 208.2; Rt = 1.058분

[15742] *단계 4: 2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[15743] MeOH(25 mL) 중 2-(5,5-다이메틸사이클로헥센-1-일)-5-메틸-피페리딘(0.9g, 4.34 mmol)의 용액을 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(0.1g, 939.67 μmol) 위에서 수소 분위기 하에 25℃에서 72시간 동안 수소화시켰다. 72시간 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과액을 증발시켜 2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘(0.6g, 2.87 mmol, 66.02% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15744] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 209.3; 관측치 210.2; Rt = 1.016분.

[15745] *단계 5: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15746] DMF(1 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(423.11 mg, 1.43 mmol), 2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.43 mmol) 및 HATU(599.30 mg, 1.58 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(579.97 mg, 5.73 mmol, 798.86 μL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 50 - 100%, 0 - 6분, 물 - 아세토나이트릴; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 아세토나이트릴; 칼럼: SunFireC18 100x19 mm 5 um)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.19g, 390.43 μmol, 27.25% 수율)를 제공하였다.

[15747] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 486.4; 관측치 487.4; Rt = 4.673분.

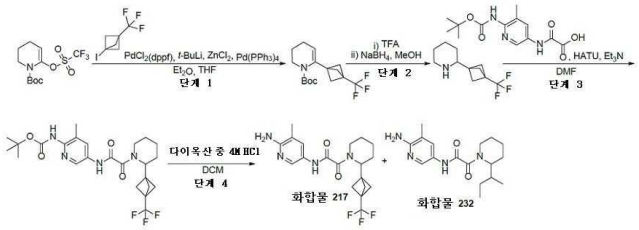
[15748] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 150**)의 합성*

[15749] *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.14g, 287.68 μmol) 및 다이옥산 중 4M 염화수소 용액(104.89 mg, 2.88 mmol, 131.12 μL)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(용리액: 0 - 1 - 6분, 65 - 65 - 70%, 물 - 0.1% NH_3 - 메탄올; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분; 칼럼: YMC-Triart C18 100 x 20 mm, 5 um)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5R)-2-(3,3-다이메틸사이클로헥실)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 150**, 25 mg, 64.68 μmol, 22.48% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[15750] ^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.87 (m, 8H), 1.01 (m, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.61 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 9.06 (m, 1H).

[15751] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 386.3; 관측치 387.2; Rt = 3.476분.

[15752] **실시예 760. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1-피페리딜]아세트아마이드 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-sec-부틸-1-피페리딜)아세트아마이드(화합물 217 및 화합물 232)의 합성**

[15753] 

[15754] *단계 1: tert-부틸 6-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15755] 3-아이오도-1-(트라이플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄(2g, 7.63 mmol)을 다이에틸 에터(20 mL)에 용해시키고, -78℃까지 아르곤 분위기하에 냉각시켰다. *tert*-부틸리튬(펜탄 중 18%)(5.70g, 16.03 mmol, 8.44 mL)을 시린지를 통해서 온도를 - 70℃ 미만의 온도로 유지하면서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 염화아연(무수)(1.14g, 8.40 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, *tert*-부틸 6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(2.53g, 7.63 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 대부분의 다이에틸 에터가 증발될 때까지 50℃까지 가열하였다. 얻어진 잔사를 테트라하이드로퓨란(20 mL)으로 희석시키고, 2개의 동등한 부분으로 나누었다. 제1 부분에 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(62.34 mg, 76.33 μmol)를 첨가하고, 제2 부분에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 99.8% (금속 기초), Pd 9% min(88.21 mg, 76.33 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 두 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. GCMS 및 NMR은 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$의 경우에 더 양호한 전환을 나타내었다. 반응 (제1 부분) 혼합물을 포화 K_2CO_3 용액(4 mL)으로 반응중지시키고, 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 유기층을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.47 mmol, 90.82% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다.

[15756] GCMS: m/z: 계산치 317.2; 관측치 317.2; Rt = 8.316분.

[15757] *단계 2: 2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피페리딘의 합성*

[15758] 트라이플루오로아세트산(13.20g, 115.80 mmol, 8.92 mL)을 *tert*-부틸 6-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.05g, 3.31 mmol)에 첨가하고, 얻어진 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 30분 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 메탄올(20 mL)에 의해 점유된다. 수소화붕소나트륨(1.00g, 26.47 mmol, 935.90 μL)을 30분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 2N HCl(30 mL)과 MTBE(20 mL) 간에 분배시켰다. 수성층을 K_2CO_3로 pH = 10으로 염기성화시키고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 K_2CO_3 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피페리딘(200 mg, 912.22 μmol, 27.57% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15759] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 220.2; Rt = 0.957분.

[15760] *단계 3: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15761] 다이메틸폼아마이드(3 mL) 중 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(296.31 mg, 1.00 mmol), HATU(398.88 mg, 1.05 mmol) 및 트라이에틸아민(184.61 mg, 1.82 mmol, 254.29 μL)의 교반된 용액에 2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]피페리딘(200 mg, 912.22 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 15시간 후, 이 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3 x10 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 농축시켜, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(390 mg, 785.47 μmol, 86.11% 수율)를 갈색 검으로서 제공하였다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서

직접 사용하였다.

[15762] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 496.3; 관측치 497.2; Rt = 1.388분.

[15763] *단계 4: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1-피페리딜]아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-sec-부틸-1-피페리딜)아세트아마이드(**화합물 217** 및 화합물 **232**)의 합성*

[15764] 다이옥산 중 4.0M 염화수소(2.86g, 7.85 mmol, 3.58 mL)를 다이클로로메탄(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(390 mg, 785.46 μmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 4시간 후, 이 반응 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석시키고, 10% 수성 K_2CO_3 용액(20 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 HPLC 정제(용리액: 0 - 50 - 75%, 0 - 1 - 6분, 0.1% NH_3 - 메탄올; 유량 30 mL/분; 칼럼: YMC Triart C18 100 x 20 mm, 5um)에 적용하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-[2-[3-(트라이플루오로메틸)-1-바이사이클로[1.1.1]펜탄일]-1-피페리딜]아세트아마이드(**화합물 217**, 111 mg, 280.02 μmol, 35.65% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-2-(2-sec-부틸-1-피페리딜)아세트아마이드(**화합물 232**, 52 mg, 163.31 μmol, 20.79% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

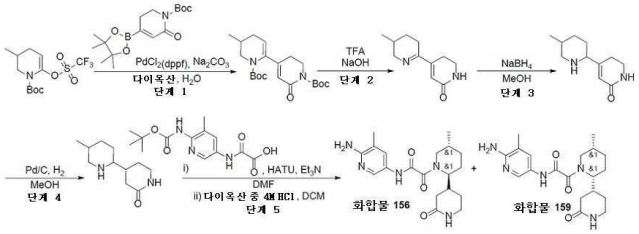
[15765] **화합물 217** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 2.01 (m, 9H), 2.96 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 10.33 (m, 1H).

[15766] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 2.654분.

[15767] **화합물 232** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.80 (d, 3H), 0.91 (t, 3H), 1.26 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.75 (m, 6H), 1.95 - 2.06 (m, 3H), 2.75 - 3.21 (m, 1H), 3.50 - 3.98 (m, 1H), 4.14 - 4.69 (m, 1H), 5.52 - 5.82 (m, 2H), 6.95 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 8.09 (m, 1H), 9.65 - 10.45 (m, 1H).

[15768] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 318.2; 관측치 319.2; Rt = 2.463분.

[15769] **실시예 761. *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 156 및 화합물 159)의 합성**



[15770]

[15771] *단계 1: tert-부틸 4-(1-tert-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-6-일)-6-옥소-2,3-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15772] 1,4-다이옥산(75 mL) 및 물(25 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(4.00g, 11.58 mmol), *tert*-부틸 6-옥소-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2,3-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(3.74g, 11.58 mmol) 및 탄산나트륨(3.68g, 34.75 mmol)의 교반 용액에 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, Pd(dppf)Cl_2(378.07 mg, 463.32 μmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 1,4-다이옥산(2×20 mL)으로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 진공중 증발시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 용리액: 헥산 중 0 - 100% MTBE)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(1-*tert*-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-6-일)-6-옥소-2,3-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(3.00g, 7.64 mmol, 65.99% 수율)를 연갈색 오일로서 제공하였다.

[15773] LCMS(ESI): $[M+Boc]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 338.2 (*t*-Bu 절단된 생성물 질량); Rt = 1.591분.

[15774] *단계 2: 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2,3-다이하이드로-1H-피리딘-6-온의 합성*

[15775] *tert*-부틸 4-(1-*tert*-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-6-일)-6-옥소-2,3-다이하이드로피리딘-1-카복실레이트(1g, 2.55 mmol)를 트라이플루오로아세트산(11.62g, 101.91 mmol, 7.85 mL)에 용해시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 분쇄된 얼음(20g)을 첨가하고, 물(35 mL) 중 수산화나트륨, 펄(4.59g, 114.65 mmol, 2.15 mL)의 용액으로 pH를 10으로 조정하였다. 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-피리딘-6-온(0.35g, 1.82 mmol, 71.45% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[15776] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 192.2; 관측치 193.2; Rt = 0.325분.

[15777] *단계 3: 4-(5-메틸-2-피페리딜)-2,3-다이하이드로-1H-피리딘-6-온의 합성*

[15778] 수소화붕소나트륨(344.34 mg, 9.10 mmol)을 0℃에서 메탄올(10 mL) 중 4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-2,3-다이하이드로-1*H*-피리딘-6-온(0.35g, 1.82 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 냉각욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 25℃까지 가온되게 하였다. 이 반응 혼합물을 동일 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 12시간 후에, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 클로로폼(50 mL)으로 희석시키고, 30분 동안 교반하고, 여과시켰다. 여과액을 진공중 증발시켜 4-(5-메틸-2-피페리딜)-2,3-다이하이드로-1*H*-피리딘-6-온(0.27g, 1.39 mmol, 76.34% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15779] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 194.2; 관측치 195.2; Rt = 0.581분.

[15780] *단계 4: 4-(5-메틸-2-피페리딜)피페리딘-2-온의 합성*

[15781] 메탄올(20 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)-2,3-다이하이드로-1*H*-피리딘-6-온(0.27g, 1.39 mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐(0.5 g) 위에서 수소 분위기하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완결 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(10 mL)로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켜 4-(5-메틸-2-피페리딜)피페리딘-2-온(0.23g, 1.17 mmol, 84.31% 수율)을 연황색 검으로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15782] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 196.2; 관측치 197.4; Rt = 0.628분.

[15783] *단계 5: N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드 및 N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 156** 및 **화합물 159**)의 합성*

[15784] DMF(5 mL) 중 4-(5-메틸-2-피페리딜)피페리딘-2-온(230 mg, 1.17 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(346.01 mg, 1.17 mmol) 및 HATU(445.53 mg, 1.17 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸 아민(1.19g, 11.72 mmol, 1.63 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 역상 HPLC(용리액: 30 - 65%, 0 - 6분, 물 - 메탄올; 칼럼: SunFireC18 100 x 19 mm, 5 um)에 의해 정제하여 2개 분획을 제공하였다.

[15785] HPLC 후 제1 분획(34 mg): 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소(2.10g, 8.01 mmol, 2 mL, 13.9% 순도)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 역상 HPLC(용리액: 5 - 35%, 0 - 5분, 0.1% NH_3 - 아세토나이트릴; 칼럼: YMC Triart C18 100 x 20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*S*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 159**, 20 mg, 53.55 μmol, 4.57% 수율) 를 백색 고체로서 얻었다.

[15786] HPLC 후 제2 분획(94 mg): 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 다이옥산 중 4.0M 염화수소(2.10g, 8.01 mmol, 2 mL, 13.9% 순도)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고 잔사를 역상 HPLC(용리액: 5 -40%, 0 - 5분, 0.1% NH_3 - 아세토나이트릴; 칼럼:

YMC Triart C18 100 x 20 mm, 5 um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딜)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 156**, 59 mg, 157.99 μmol, 13.48% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

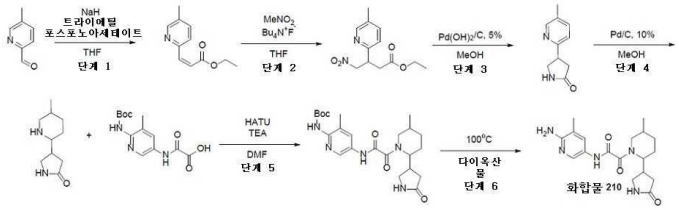
[15787] **화합물 156:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.96 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 2.06 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 10.38 (m, 1H).

[15788] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 373.2; 관측치 374.2; Rt = 2.091분.

[15789] **화합물 159:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.96 (m, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.78 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (m, 3H), 3.13 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 10.32 (m, 1H).

[15790] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 373.2; 관측치 374.2; Rt = 1.918분.

[15791] **실시예 762. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 210)의 합성**

[15792] 

[15793] *단계 1: 에틸 3-(5-메틸피리딘-2-일)아크릴레이트의 합성*

[15794] 트라이에틸 포스포노아세테이트(10.18g, 45.40 mmol, 9.01 mL)를 THF(100 mL) 중 광유 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(1.73g, 43.34 mmol)의 현탁액에 적가방식으로 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반 후, THF(10 mL) 중 5-메틸피리딘-2-카브알데하이드(5g, 41.28 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 야간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 이 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 물(2x50ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 에틸 3-(5-메틸-2-피리딜)프로프-2-에노에이트(7.7g, 40.27 mmol, 97.56% 수율)를 얻었다.

[15795] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.31 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.24 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.45 (s, 1H).

[15796] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 1.083분.

[15797] *단계 2: 에틸 3-(5-메틸피리딘-2-일)-4-나이트로부타노에이트의 합성*

[15798] THF(77 mL) 중 에틸 3-(5-메틸-2-피리딜)프로프-2-에노에이트(7.7g, 40.27 mmol), 나이트로메탄(7.37g, 120.80 mmol, 6.53 mL) 및 테트라부틸플루오린화암모늄, THF 중 1M(2.11g, 8.05 mmol, 2.33 mL)의 용액을 12시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 얻어진 물질을 MTBE(200 ml)로 희석시키고, 염수(2x50ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 에틸 3-(5-메틸-2-피리딜)-4-나이트로-부타노에이트(10g, 39.64 mmol, 98.45% 수율)를 얻었다.

[15799] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.16 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

[15800] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 252.2; 관측치 253.2; Rt = 1.172분.

[15801] *단계 3: 4-(5-메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온의 합성*

[15802] 에틸 3-(5-메틸-2-피리딜)-4-나이트로-부타노에이트(9.5g, 37.66 mmol) 및 탄소상 5% 수산화팔라듐(464.82 mg, 3.77 mmol)을 메탄올(100 mL)에 혼합하였다. 이 혼합물을 오토클레이브 속에서 70℃에서 H_2 분위기(50 atm)에서

24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 진공중 증발시켰다. 얻어진 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(80g SiO_2, MTBE/MeOH 0~95%, 유량 = 60 mL/분, Rt = 16분)에 의해 정제하여 4-(5-메틸-2-피리딜)피롤리딘-2-온(0.5g, 2.84 mmol, 7.53% 수율)을 얻었다.

[15803] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 6.21 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.37 (s, 1H).

[15804] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 176.2; 관측치 177.2; Rt = 0.477분.

[15805] *단계 4: 4-(5-메틸피페리딘-2-일)피롤리딘-2-온의 합성*

[15806] 4-(5-메틸-2-피리딜)피롤리딘-2-온(0.4g, 2.27 mmol) 및 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(24.16 mg, 227.00 μmol) JM 촉매(A402028-10)를 메탄올(4 mL)에 혼합하였다. 이 혼합물을 오토클레이브에서 70℃에서 H_2(50 atm)의 분위기 중에서 100시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 진공중 증발시켜 4-(5-메틸-2-피페리딜)피롤리딘-2-온(450 mg, 조질물)을 얻었다.

[15807] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.70 (m, 9H), 2.45 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 5.75 (bds, 1H).

[15808] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 182.2; 관측치 183.2; Rt = 0.261분.

[15809] *단계 5: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15810] 4-(5-메틸-2-피페리딜)피롤리딘-2-온(200 mg, 1.10 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(324.03 mg, 1.10 mmol), TEA(555.19 mg, 5.49 mmol, 764.72 μL)를 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(625.85 mg, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 10-50% MeOH, 30 ml/분)로 정제하여, *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(77.1 mg, 조질물)를 얻었다.

[15811] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 459.5; 관측치 460.2; Rt = 1.065분.

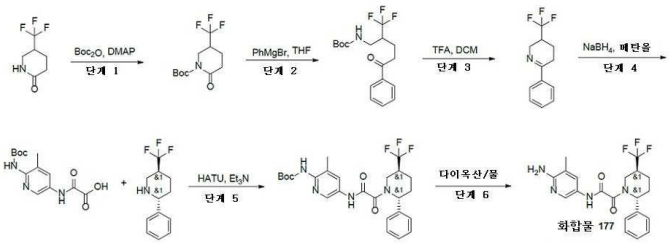
[15812] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 210**)의 합성*

[15813] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(77.1 mg, 167.78 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 10-50% 물-MeOH +NH_3)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[5-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(18.2 mg, 50.64 μmol, 30.18% 수율)를 얻었다.

[15814] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 2.28 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 4.43 (m, 3H), 4.90 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 9.50 (m, 1H).

[15815] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 359.4; 관측치 360.2; Rt = 0.790분.

[15816] **실시예 763. rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-((2R,5S)-2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)아세트아마이드(화합물 177)의 합성**

[15817] 

[15818] *단계 1: tert-부틸 2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15819] 다이-tert-부틸 다이카보네이트(11.06g, 50.68 mmol, 11.63 mL)를 아세토나이트릴(140 mL) 중 5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-2-온(7.7g, 46.07 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(281.43 mg, 2.30 mmol, 4.89 mL)의 용액에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 얻어진 조질의 물질을 EtOAc(100 ml)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(2x100ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 tert-부틸 2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-카복실레이트(11.18g, 41.83 mmol, 90.80% 수율)를 얻었다.

[15820] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.53 (s, 9H), 1.93 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.02 (m, 1H).

[15821] LCMS(ESI): $[M-tBu+1]^+$ m/z: 계산치 267.2; 관측치 212.0; Rt = 1.277분.

[15822] *단계 2: tert-부틸 N-[5-옥소-5-페닐-2-(트라이플루오로메틸)펜틸]카바메이트의 합성*

[15823] 페닐 마그네슘 브로마이드(9.10g, 50.20 mmol)(62.75 ml, THF 중 0.8M)를 THF(200 mL) 중 tert-부틸 2-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-카복실레이트(11.18g, 41.83 mmol)의 용액에 -78℃에서 불활성 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 MTBE(500 ml)로 희석시키고, 포화 염화암모늄 수성 용액으로 서서히 반응중지시켰다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액(2x200ml)으로 세척하였다. 합한 수성 분획을 MTBE로 2회 역추출하였다. 합한 유기 분획을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 회전 증발에 의해 농축시켜 조질의 물질을 얻었으며, 이것을 칼럼 크로마토그래피(120g SiO2, MTBE 0~15%와 함께 헥산/MTBE, 유량 = 80 mL/분, RC 9CV)로 정제하여 tert-부틸 N-[5-옥소-5-페닐-2-(트라이플루오로메틸)펜틸]카바메이트(5.5g, 15.93 mmol, 38.07% 수율)를 얻었다.

[15824] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.41 (s, 9H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.86 (brs, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.95 (d, 2H).

[15825] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 345.3; 관측치 246.2; Rt = 1,502분.

[15826] *단계 3: 6-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[15827] TFA(25 mL) 및 DCM(25 mL) 중 tert-부틸 N-[5-옥소-5-페닐-2-(트라이플루오로메틸)펜틸]카바메이트(5.5g, 15.93 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액(50 ml)에 황산나트륨 포화 수성 용액을 첨가하고, 이어서 DCM(2x50ml)으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 6-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.5g, 15.40 mmol, 96.72% 수율)을 얻었다.

[15828] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.83 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.77 (d, 2H)

[15829] *단계 4: 2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘의 합성*

[15830] 수소화붕소나트륨(1.17g, 30.81 mmol, 1.09 mL)을 메탄올(70 mL) 중 6-페닐-3-(트라이플루오로메틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(3.5g, 15.40 mmol)의 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x50ml)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘(3.3g, 14.40 mmol, 93.46% 수율)을 얻었다.

[15831] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (m, 2H), 1.73 (brs, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.82 (t, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.34 (m, 5H).

[15832] GCMS $[M]^+$ m/z: 계산치 229.2; 관측치 229.1; Rt = 6.295분

[15833] *단계 5: tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[15834] 2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘(200 mg, 872.44 μmol), 2-[[6-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(257.63 mg, 872.44 μmol), 트라이에틸아민(441.41 mg, 4.36 mmol, 608.01 μL)를 DMF(5 mL)에 혼합하고, 이어서 HATU(497.59 mg, 1.31 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, HPLC(2-10분 10-50% R1, 30 ml/분)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(94.6 mg, 186.77 μmol, 21.41% 수율)를 얻었다.

[15835] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.50 - 2.10 (m, 4H), 2.22 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 3.57 (m, 0.5H), 4.79 (m, 0.5H), 5.66 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.20 (m, 1H).

[15836] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 506.2; 관측치 507.2; Rt = 1,436분.

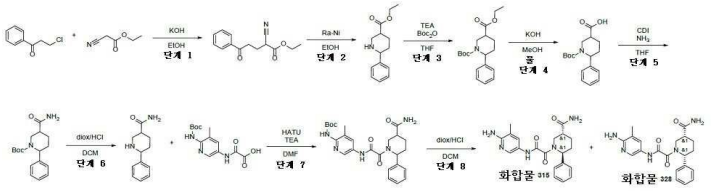
[15837] *단계 6: rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-((2R,5S)-2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)아세트아마이드(**화합물 177**)의 합성*

[15838] 다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 tert-부틸 N-[3-메틸-5-[[2-옥소-2-[2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(94.6 mg, 186.77 μmol)의 용액을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매를 건조 상태로 증발시켰다. 조질의 물질을 HPLC(30-40% 물-아세토나이트릴, 10분, 유량 30ml/분)로 정제시켜 rac-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-2-((2R,5S)-2-페닐-5-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)아세트아마이드(54.2 mg, 133.37 μmol, 71.41% 수율)를 얻었다.

[15839] ^{1}H NMR(DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 1.76 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.61 (m, 2H), 7.36 (m, 6H), 7.96 (m, 1H), 10.40 (m, 1H).

[15840] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 406.2; 관측치 407.0; Rt = 1.001분.

[15841] **실시예 764. 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드(화합물 315, 화합물 328)의 합성**

[15842] 

[15843] *단계 1: 에틸 2-사이아노-5-옥소-5-페닐펜타노에이트의 합성*

[15844] KOH(9.98g, 177.92 mmol, 4.89 mL)를 EtOH(200 mL)에 첨가하였다. 균질화 후, 에틸 2-사이아노아세테이트(80.50g, 711.66 mmol, 75.94 mL)를 첨가하고, 5분 후 3-클로로-1-페닐-프로판-1-온(20g, 118.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 잔사(60 g)를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-사이아노아세테이트와 생성물의 혼합물을 제공하였다. 에틸 2-사이아노아세테이트를 진공중 증류에 의해 제거하여 에틸 2-사이아노-5-옥소-5-페닐-펜타노에이트(18g, 73.39 mmol, 61.87% 수율)를 제공하였다.

[15845] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.32 (t, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.81 (t, 1H),

4.29 (m, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.96 (d, 2H).

[15846] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.2; Rt = 1.306분.

[15847] *단계 2: 에틸 6-페닐피페리딘-3-카복실레이트의 합성*

[15848] 에틸 2-사이아노-5-옥소-5-페닐-펜타노에이트(2g, 8.15 mmol)를 EtOH(80 mL)에 용해시키고, 수중 레이니 니켈(300 mg, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 압력 용기 속에서 70℃에서 50 atm H_2 압력에서 48 시간 동안 가열하였다. 촉매를 여과 제거하고, MeOH로 세척하고, 용매를 증발시키고, 잔사를 건조시켜 에틸 6-페닐피페리딘-3-카복실레이트(1.5g, 조질물)를 제공하였다.

[15849] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 233.2; 관측치 234.2; Rt = 0.947분.

[15850] *단계 3: 1-tert-부틸 3-에틸 6-페닐피페리딘-1,3-다이카복실레이트의 합성*

[15851] THF(30 mL) 중 에틸 6-페닐피페리딘-3-카복실레이트(1.5g, 6.43 mmol)의 현탁액에, TEA(1.63g, 16.07 mmol, 2.24 mL) 및 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(1.54g, 7.07 mmol, 1.62 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 물에 용해시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 01-*tert*-부틸 03-에틸 6-페닐피페리딘-1,3-다이카복실레이트(1.9g, 조질물)를 약간 황색 오일로서 제공하였다.

[15852] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.25 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 7.23 (m, 5H).

[15853] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 233.4; 관측치 234.2; Rt = 0.846분.

[15854] *단계 4: 1-(tert-부톡시카보닐)-6-페닐피페리딘-3-카복실산의 합성*

[15855] MeOH(25 mL)/H_2O(10 mL) 중 01-*tert*-부틸 03-에틸 6-페닐피페리딘-1,3-다이카복실레이트(1.9g, 5.70 mmol)의 용액에 수산화칼륨(639.44 mg, 11.40 mmol, 313.45 μL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사(수용액)를 중황산나트륨으로 약간 산성 pH로 산성화시켰다. 생성물을 EtOAc(3*30ml)로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 1-*tert*-부톡시카보닐-6-페닐-피페리딘-3-카복실산(1g, 조질물)을 제공하였다.

[15856] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.25 (m, 5H).

[15857] LCMS(ESI):

[15858] $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 205.4; 관측치 206.2; Rt = 1.384분.

[15859] *단계 5: tert-부틸 5-카바모일-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15860] THF(30 mL) 중 1-*tert*-부톡시카보닐-6-페닐-피페리딘-3-카복실산(1g, 3.27 mmol)의 교반된 용액에 카보닐다이이미다졸(690.29 mg, 4.26 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 암모니아를 30분 동안 반응 혼합물을 통해서 버블링시켰다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. THF를 증발시켰다. 잔사를 물(40 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(50 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 *tert*-부틸 5-카바모일-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(1.2g, 조질물)를 제공하였다.

[15861] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 1.73 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.87 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 9.55 (m, 2H).

[15862] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 204.2; 관측치 205.2; Rt = 1.333분.

[15863] *단계 6: 6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[15864] DCM(7 mL) 중 *tert*-부틸 5-카바모일-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.30 mmol)의 용액에 다이옥산 중

4.0M 염화수소 용액(838.50 mg, 23.00 mmol, 1.05 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드(0.5g, 조질물, HCl)를 제공하였다.

[15865] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.95 (m, 3H), 3.25 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.63 (m, 2H), 9.17 (m, 1H).

[15866] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 204.2; 관측치 205.2; Rt = 0.619분.

[15867] *단계 7: tert-부틸(5-(2-(5-카바모일-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15868] DMF(8 mL) 중 6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드(0.5g, 2.08 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(613.33 mg, 2.08 mmol) 및 HATU(868.72 mg, 2.28 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(840.70 mg, 8.31 mmol, 1.16 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을물(30 ml)로 희석시키고, EtOAc(3*50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50 ml) 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(5-카바모일-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 조질물)를 제공하였다.

[15869] LCMS(ESI) [M+1] m/z: 계산치 481.5; 관측치 482.2; Rt = 1.138분.

[15870] *단계 8: 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드(**화합물 315** 및 화합물 **328**)의 합성*

[15871] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-(5-카바모일-2-페닐-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.5g, 1.04 mmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(378.58 mg, 10.38 mmol, 473.23 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC(30-30-40% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 381 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 (*3R,6R*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-6-페닐-피페리딘-3-카복스아마이드(78 mg, 204.50 μmol, 19.69% 수율) 및 (*3R,6S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-6-페닐-피페리딘-3-카복스아마이드(21 mg, 55.06 μmol, 5.30% 수율)를 제공하였다.

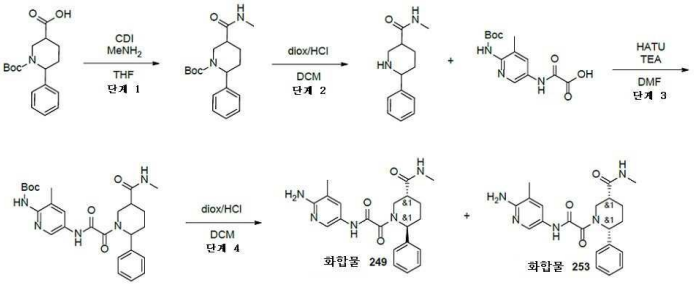
[15872] **화합물 315:** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.08 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 7.31 (m, 8H), 7.69 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 9.47 (m, 1H).

[15873] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 381.4; 관측치 382.2; Rt = 1.751분.

[15874] **화합물 328:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.47 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 5.50 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

[15875] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 381.4; 관측치 382.2; Rt = 1.678분.

[15876] **실시예 765. 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-*N*-메틸-6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드(화합물 249, 화합물 253)의 합성**

[15877] 

[15878] *단계 1: tert-부틸 5-(메틸카바모일)-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15879] THF(100 mL) 중 1-*tert*-부톡시카보닐-6-페닐-피페리딘-3-카복실산(위에서 기재된 바와 같이 제조됨)(3g, 9.82 mmol)의 교반된 용액에 카보닐다이이미다졸(2.07g, 12.77 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 메틸 아민을 30분 동안 반응 혼합물을 통해서 버블링시켰다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. THF를 증발시켰다. 잔사를 물(150 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 *tert*-부틸 5-(메틸카바모일)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 조질물)를 제공하였다.

[15880] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 218.2; 관측치 219.2; Rt = 1.360분.

[15881] *단계 2: N-메틸-6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[15882] DCM(7 mL) 중 *tert*-부틸 5-(메틸카바모일)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.20 mmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(801.57 mg, 21.98 mmol, 1.00 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 *N*-메틸-6-페닐-피페리딘-3-카복스아마이드(0.5g, 조질물, HCl)를 제공하였다.

[15883] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.28 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.55 (d, 3H), 4.29 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 8.15 (m, 1H), 8.43 (m, 1H).

[15884] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 218.2; 관측치 219.2; Rt = 0.656분.

[15885] *단계 3: tert-부틸(3-메틸-5-(2-(5-(메틸카바모일)-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[15886] DMF(2 mL) 중 *N*-메틸-6-페닐-피페리딘-3-카복스아마이드(0.5g, 2.29 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(676.36 mg, 2.29 mmol) 및 HATU(870.91 mg, 2.29 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(231.77 mg, 2.29 mmol, 319.25 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 ml)로 희석시키고, EtOAc(3*50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50 ml) 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-(메틸카바모일)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 조질물)를 제공하였다.

[15887] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 495.5; 관측치 496.2; Rt = 1.183분.

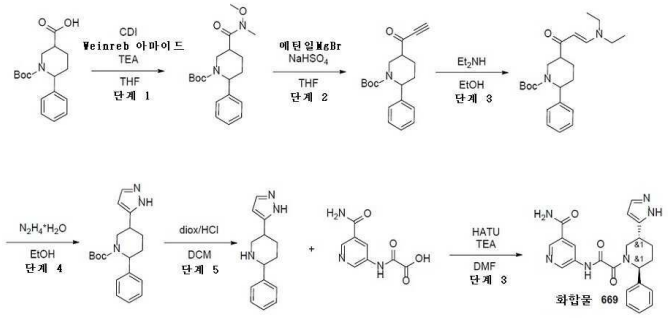
[15888] *단계 4: 1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-N-메틸-6-페닐피페리딘-3-카복스아마이드 (**화합물 249** 및 **화합물 253**)의 합성*

[15889] DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-[5-(메틸카바모일)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.8g, 1.61 mmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(58.86 mg, 1.61 mmol, 73.57 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 역상 HPLC(30-30-50% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올))에 적용하여 2개 분획: 제1: 100 mg(100% LCMS); (2D-NMR: 시스-이성질체) 및 제2: 71 mg(98.5% LCMS); (2D-NMR: 트랜스-이성질체)을 제공하였다.

[15890] **화합물 249:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 395.4; 관측치 396.2; Rt = 1.916분.

[15891] **화합물 253:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 395.4; 관측치 396.2; Rt = 1.916분.

[15892] **실시예 766. *rac*-5-(2-옥소-2-((*2R,5S*)-2-페닐-5-(*1H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드 (화합물 669)의 합성**



[15893]

[15894] *단계 1: tert-부틸 5-(메톡시(메틸)카바모일)-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15895] THF(200 mL) 중 1-*tert*-부톡시카보닐-6-페닐-피페리딘-3-카복실산(13.5g, 44.21 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨)의 교반된 용액에, CDI(9.32g, 57.47 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. *N,O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(6.04g, 61.89 mmol)에 이어서 트라이에틸아민(6.26g, 61.89 mmol, 8.63 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 테트라하이드로퓨란을 증발시켰다. 잔사를 DCM(200 ml)로 희석시키고, 물(3*100 ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 증발시켜 *tert*-부틸 5-[메톡시(메틸)카바모일]-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(20g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15896] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.48 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

[15897] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 248.2; 관측치 249.2; Rt = 1.366분.

[15898] *단계 2: tert-부틸 2-페닐-5-프로피오닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15899] THF 중 교반된 에틴일마그네슘 브로마이드 용액 0.5M(9.27g, 71.75 mmol, 143 mL)에 -30℃에서 THF(70 mL) 중 *tert*-부틸 5-[메톡시(메틸)카바모일]-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 14.35 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 강하게 교반된 (미리 제조된) $NaHSO_4$ 용액(170 ml의 수중 17.2 g)에 첨가하고, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리시켰다. 수상을 DCM(2*60 ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 진공중 증발시켜 *tert*-부틸 2-페닐-5-프로프-2-이노일-피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 11.17 mmol, 77.83% 수율)를 제공하였다.

[15900] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.28 (m, 5H).

[15901] LCMS(ESI): [M-Boc] m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 1.507분.

[15902] *단계 3: tert-부틸 5-(3-(다이에틸아미노)아크릴로일)-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15903] *tert*-부틸 2-페닐-5-프로프-2-이노일-피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 11.17 mmol)에 에탄올(100 mL) 중 다이에틸아민(1.23g, 16.75 mmol, 1.74 mL)의 용액을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 에탄올을 진공 중 증발시켜 *tert*-부틸 5-[(*E*)-3-(다이에틸아미노)프로프-2-엔오일]-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 조질물)를 제공하였다.

[15904] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.18 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.50 (m, 1H).

[15905] LCMS(ESI): [M-Boc] m/z: 계산치 286.2; 관측치 287.2; Rt = 1.520분.

[15906] *단계 4: tert-부틸 2-페닐-5-(1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트의 용액*

[15907] 에탄올(30 mL) 중 *tert*-부틸 5-[(*E*)-3-(다이에틸아미노)프로프-2-엔오일]-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(1g,

2.59 mmol)의 교반된 용액에 수중 55% 하이드라진 수화물 용액(35% 하이드라진)(518.05 mg, 5.17 mmol, 502.97 μL, 50% 순도)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 78℃에서 24시간 동안 교반하였다. 에탄올을 증발시켰다. 잔사를 물(100 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2*50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를s 증발시켜 *tert*-부틸 2-페닐-5-(*1H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(700 mg, 조질물)를 제공하였다.

[15908] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.43 (m, 1H).

[15909] LCMS(ESI): [M-Boc] m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 1.406분.

[15910] *단계 5: 2-페닐-5-(1H-피라졸-5-일)피페리딘의 합성*

[15911] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 2-페닐-5-(*1H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(700 mg, 2.14 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(779.51 mg, 21.38 mmol, 974.39 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중 증발시켜 2-페닐-5-(*1H*-피라졸-5-일)피페리딘(700 mg, 조질물, 2HCl)을 제공하였다.

[15912] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.68 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 3.39 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.76 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 10.03 (m, 1H).

[15913] LCMS(ESI): [M+1] m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 0.860분.

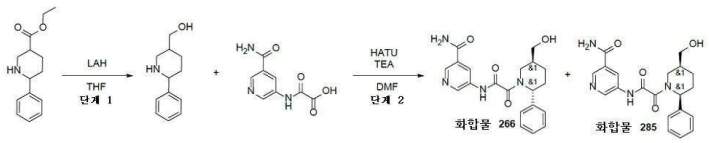
[15914] *단계 6: rac-5-(2-옥소-2-((2R,5S)-2-페닐-5-(1H-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 669**)의 합성*

[15915] DMF(3 mL) 중 2-페닐-5-(*1H*-피라졸-5-일)피페리딘(300 mg, 999.25 μmol, 2HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(209.00 mg, 673.44 μmol, Et_3N) 및 트라이에틸아민(707.80 mg, 6.99 mmol, 974.93 μL)의 용액에, HATU(417.94 mg, 1.10 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 역상 HPLC(20-70% 0-5분 물/MeOH+FA, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 419 칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T 100x19mm 5u)에 의해 정제하여 5-[[2-옥소-2-[(*2S,5R*)-2-페닐-5-(*1H*-피라졸-5-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(97 mg, 231.81 μmol, 23.20% 수율)를 제공하였다.

[15916] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.52 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 11.3 (m, 1H).

[15917] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 418.4; 관측치 419.2; Rt = 2.052분.

[15918] **실시예 767. 5-(2-(5-(하이드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 266, 화합물 285)의 합성**

[15919] 

[15920] *단계 1: (6-페닐피페리딘-3-일)메탄올의 합성*

[15921] THF(50 mL) 중 에틸 6-페닐피페리딘-3-카복실레이트(2g, 8.57 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨)의 사전-냉각된(-10℃) 교반 용액에 수소화알루미늄리튬(325.36 mg, 8.57 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 THF 중 20% 수용액으로 반응중지시켰다. 얻어진 석출물을 여과시키고, 잔사를 뜨거운 THF로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 증발시켜 (6-페닐-3-피페리딜)메탄올(1.7g, 조질물)을 제공하였다.

[15922] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.95 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.32 (m, 5H).

[15923] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 191.2; 관측치 192.2; Rt = 0.724분.

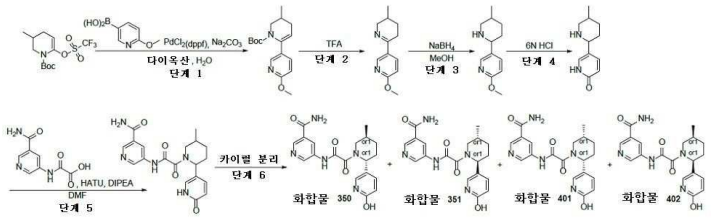
[15924] *단계 2: 5-(2-(5-(하이드록시메틸)-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 266** 및 화합물 **285**)의 합성*

[15925] DMF(4.5 mL) 중 (6-페닐-3-피페리딜)메탄올(0.4g, 2.09 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(513.66 mg, 2.09 mmol, HCl) 및 HATU(874.69 mg, 2.30 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(1.06g, 10.46 mmol, 1.46 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC(0-5분 0-40% 물-메탄올(NH_3 0.1%), 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올(NH_3 0.1%))에 적용하여 3개 분획을 제공하였다: 제1: 97 mg(96% LCMS) - (2D 연구: 시스-이성질체), 제2: 68 mg(96% LCMS) - (2D 연구: 트랜스-이성질체), 제3: 40 mg(부분입체이성질체의 혼합물).

[15926] **화합물 266:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 2.569분.

[15927] **화합물 285:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 382.4; 관측치 383.2; Rt = 2.525분.

[15928] **실시예 768. 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 350, 화합물 351, 화합물 401 및 화합물 402)의 합성**

[15929] 

[15930] *단계 1: tert-부틸 6-(6-메톡시-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15931] 1,4-다이옥산(120 mL) 및 물(40 mL) 중 *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(10g, 26.06 mmol), (6-메톡시-3-피리딜)보론산(3.99g, 26.06 mmol) 및 탄산나트륨(8.29g, 78.19 mmol, 3.28 mL)의 교반된 현탁액을 아르곤으로 10분 동안 퍼지시켰다. 10분 후, Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(956.99 mg, 1.17 mmol)를 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 18시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 세척하고, 폐기하였다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중 0 - 100% MTBE)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(6-메톡시-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(3.60g, 11.83 mmol, 45.38% 수율)를 연황색 고체로서 얻었다.

[15932] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 304.2; 관측치 305.2; Rt = 1.528분

[15933] *단계 2: 2-메톡시-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘의 합성*

[15934] 트라이플루오로아세트산(11.99g, 105.13 mmol, 8.10 mL)을 *tert*-부틸 6-(6-메톡시-3-피리딜)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-피리딘-1-카복실레이트(1.60g, 5.26 mmol)에 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 연황색 액체 잔사를 얻었다. 얻어진 잔사를 20 mL 빙랭수에 용해시키고, 10% NaOH 용액을 pH = 9 내지 10이 될 때까지 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 다이클로로메탄(3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-메톡시-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(1.30g, 조질물)를 연황색 고체

로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15935] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 204.2; 관측치 205.2; Rt = 0.728분.

[15936] *단계 3: 2-메톡시-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘의 합성*

[15937] 수소화붕소나트륨(325.15 mg, 8.59 mmol)을 0℃에서 메탄올(15 mL) 중 2-메톡시-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘(1.30g, 5.73 mmol)의 교반된 용액에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 연황색 액체 잔사를 얻었다. 얻어진 잔사를 물(20 mL)에 용해시키고, 다이클로로메탄(3×25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2 x 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고,d 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 2-메톡시-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(1.00g, 4.85 mmol, 84.61% 수율)을 황색 액체로서 얻었다. 조질의 생성물은 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접 사용하였다.

[15938] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 206.2; 관측치 207.2; Rt = 0.668분.

[15939] *단계 4: 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1H-피리딘-2-온의 합성*

[15940] 6N 수성 염산(10 mL) 중 2-메톡시-5-(5-메틸-2-피페리딜)피리딘(0.3g, 1.45 mmol)의 용액을 95℃에서 48시간 동안 교반하였다. 48시간 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각되게 하고, 진공중 증발시켜 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1*H*-피리딘-2-온(320 mg, 1.40 mmol, 96.20% 수율, HCl 염)을 황색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[15941] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 192.2; 관측치 193.2; Rt = 0.591분.

[15942] *단계 5: 5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[15943] DMF(10 mL) 중 5-(5-메틸-2-피페리딜)-1*H*-피리딘-2-온(300 mg, 1.31 mmol, HCl 염), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(407.07 mg, 1.31 mmol, Et_3N 염) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(847.61 mg, 6.56 mmol, 1.14 mL)의 교반된 용액에 25℃에서 HATU(598.48 mg, 1.57 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 25℃에서 72시간 동안 교반하였다. 72시간 후, 샘플을 LCMS 분석에 적용하였다. LCMS는 대략 20%의 목적하는 생성물 질량을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 역상 HPLC(용리액: 0 - 5분, 10 - 25% 물 - 메탄올 + 폼산; 칼럼: SunFireC18 100 x 19 mm, 5 um; 유량: 30 mL/분; 로딩 펌프: 4 mL/분, 메탄올)에 의해 정제하여 생성물인 5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(120 mg, 312.99 μmol, 23.86% 수율)를 황색 검으로서 제공하였다.

[15944] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.2; Rt = 2.035분.

[15945] *단계 6: 5-[[2-[(2R,5S)-5-메틸-2-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2S,5R)-5-메틸-2-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드, 5-[[2-[(2R,5R)-5-메틸-2-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 및 5-[[2-[(2S,5S)-5-메틸-2-(6-옥소-1H-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 350**, **화합물 351**, **화합물 401** 및 화합물 **402**)의 카이럴 분리*

[15946] 5-[[2-[5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(120 mg, 312.99 μmol)를 카이럴 HPLC 정제(칼럼: Chiralpak AD-H-III (250 x 20 mm, 5 um); 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 60-20-20; 유량: 14 mL/분)에 적용하여, 5-[[2-[(2*S*,5*S*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 402**, 5.6 mg, 14.61 μmol, 4.67% 수율), 5-[[2-[(2*R*,5*R*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 401**, 5.6 mg, 14.61 μmol, 4.67% 수율), 5-[[2-[(2*S*,5*R*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 351**, 44 mg, 114.76 μmol, 36.67% 수율) 및 5-[[2-[(2*R*,5*S*)-5-메틸-2-(6-옥소-1*H*-피리딘-3-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 350**, 62

mg, 161.71 μmol, 51.67% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[15947] **화합물 350:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.00 - 1.03 (m, 3H), 1.26 - 1.35 (m, 1H), 1.69 - 1.76 (m, 1H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 2.81 - 3.23 (m, 1H), 3.39 - 3.93 (m, 1H), 4.88 - 5.38 (m, 1H), 6.29 - 6.40 (m, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 1H), 8.11 - 8.18 (m, 1H), 8.42 - 8.50 (m, 1H), 8.73 - 8.79 (m, 1H), 8.83 - 8.90 (m, 1H), 11.12 - 11.26 (m, 1H), 11.60 (s, 1H).

[15948] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.0; Rt = 3.340분.

[15949] 카이럴 HPLC: Rt = 20.45분 (칼럼: AD-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[15950] **화합물 351:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 0.97 - 1.02 (m, 3H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 1.99 - 2.03 (m, 1H), 2.79 - 3.23 (m, 1H), 3.36 - 3.96 (m, 1H), 4.86 - 5.38 (m, 1H), 6.29 - 6.40 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.31 - 7.46 (m, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 8.71 - 8.81 (m, 1H), 8.82 - 8.91 (m, 1H), 11.15 - 11.34 (m, 1H), 11.60 (s, 1H).

[15951] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.0; Rt = 3.338분.

[15952] 카이럴 HPLC: Rt = 15.45분 (칼럼: AD-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[15953] **화합물 401:** ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.75 - 0.84 (m, 3H), 1.11 - 1.18 (m, 1H), 1.57 - 1.69 (m, 2H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 2.26 - 2.29 (m, 1H), 2.51 - 2.58 (m, 1H), 3.54 - 4.18 (m, 1H), 4.88 - 5.45 (m, 1H), 6.34 - 6.42 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.43 (m, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 1H), 8.74 - 8.79 (m, 1H), 8.82 - 8.90 (m, 1H), 11.07 - 11.39 (m, 1H), 11.62 (s, 1H).

[15954] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.0; Rt = 3.311분.

[15955] 카이럴 HPLC: Rt = 12.57분 (칼럼: AD-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

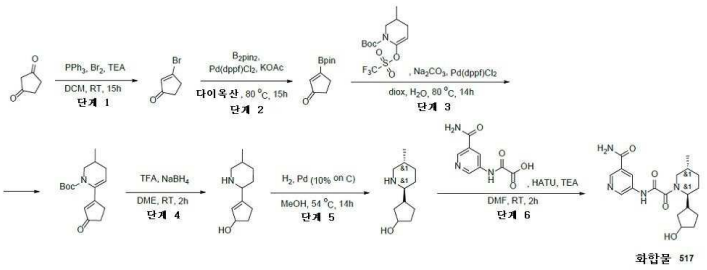
[15956] **화합물 402:**

[15957] ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 0.73 - 0.84 (m, 3H), 1.10 - 1.17 (m, 1H), 1.57 - 1.70 (m, 2H), 1.73 - 1.85 (m, 1H), 2.13 - 2.19 (m, 0.6H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.54 - 2.58 (m, 0.4H), 3.42 - 4.19 (m, 1H), 4.87 - 5.48 (m, 1H), 6.32 - 6.42 (m, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.46 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.44 - 8.54 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.82 - 8.91 (m, 1H), 11.20 - 11.33 (m, 1H), 11.62 (br s, 1H).

[15958] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 383.2; 관측치 384.0; Rt = 3.313분.

[15959] 카이럴 HPLC: Rt = 9.96분 (칼럼: AD-H; 이동상: 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25; 유량: 0.6 mL/분).

[15960] **실시예 769. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-하이드록시사이클로펜틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 517)의 합성**

[15961] 

[15962] *단계 1: 3-브로모사이클로펜트-2-엔-1-온의 합성*

[15963] DCM(50 mL) 중 트라이페닐포스핀(6.42g, 24.46 mmol)의 교반된 용액에, 브로민(3.26g, 20.39 mmol, 2.19 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 동일 온도에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, DCM(50 mL) 중 사이클로펜탄-1,3-다이온(2g, 20.39 mmol) 및 트라이에틸아민(2.48g, 24.46 mmol, 3.41 mL)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. DCM을 증발시키고, 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 헥산(2회)을 이용하는 플래시-크로마토그래피에 의해 정제하였다. 헥산을 증발시켜 3-브로모사이클로펜트-2-엔-1-온(0.5g, 3.11 mmol, 15.23% 수율)을 제공하였다.

[15964] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 8.41 (s, 1H).

[15965] GCMS(EI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 161.0; 관측치 160.0; Rt = 4.321분.

[15966] *단계 2: 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로펜트-2-엔-1-온의 합성*

[15967] 다이옥산(15 mL) 중 3-브로모사이클로펜트-2-엔-1-온(0.5g, 3.11 mmol)의 용액에, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(1.58g, 6.21 mmol), Pd(dppf)Cl2(126.81 mg, 155.28 μmol) 및 아세트산칼륨(914.39 mg, 9.32 mmol, 582.41 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15시간 동안 80℃에서 교반하였다. 이 용액을 실온까지 냉각시키고, 물(40 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*50 mL)으로 추출하였다. 수집한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. DCM을 증발시켜 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로펜트-2-엔-1-온(0.8g, 조질물)을 제공하였다.

[15968] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (m, 8H), 2.34 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.69 (s, 4H), 6.62 (s, 1H).

[15969] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 208.1; 관측치 209.2; Rt = 0.269분.

[15970] *단계 3: tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소사이클로펜텐-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15971] 다이옥산(150 mL) 중 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)사이클로펜트-2-엔-1-온(7g, 33.64 mmol) 및 tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(11.62g, 33.64 mmol)의 교반된 용액에, 물(50 mL) 중 탄산나트륨(10.70g, 100.93 mmol, 4.23 mL)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 배기시키고, 이어서 아르곤으로 다시 채우고, 이 작업을 3회 반복하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(1.37g, 1.68 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서까지 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 구배 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소사이클로펜텐-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.5g, 9.01 mmol, 26.79% 수율)를 제공하였다.

[15972] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (d, 3H), 1.40 (s, 9H),.97 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.04 (s, 1H).

[15973] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 221.2; 관측치 222.2; Rt = 1.258분.

[15974] *단계 4: 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로펜트-2-엔-1-올의 합성*

[15975] tert-부틸 3-메틸-6-(3-옥소사이클로펜텐-1-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(1.9g, 6.85 mmol)에, 트라이플루오로아세트산(7.81g, 68.50 mmol, 5.28 mL)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. TFA를 증발시켰다. 잔사를 DME(40 mL)로 희석시키고, 수소화붕소나트륨(1.30g, 34.25 mmol, 1.21 mL)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 메탄올(5 ml)로 반응중지시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 10% NaOH 용액으로 세척하고, DCM(2*50ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하여, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. DCM을 증발시켜 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로펜트-2-엔-1-올(0.85g, 조질물)을 제공하였다.

[15976] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 181.2; 관측치 182.2; Rt = 0.698분.

[15977] *단계 5: 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로펜탄ol의 합성*

[15978] MeOH(40 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로펜트-2-엔-1-올(0.85g, 4.69 mmol)의 교반된 용액에, 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(0.6g, 5.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 수소로 다시 채웠다. 이 반응 혼합물을 54℃에서 14시간 동안 수소 분위기하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 SiO_2를 통해서 여과시켰다. 메탄올을 증발시켜 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로펜탄올(0.45g, 2.46 mmol, 52.36% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[15979] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (d, 3H), 1.22 (m, 6H), 2.17 (m, 8H), 2.28 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 4.33 (m, 1H).

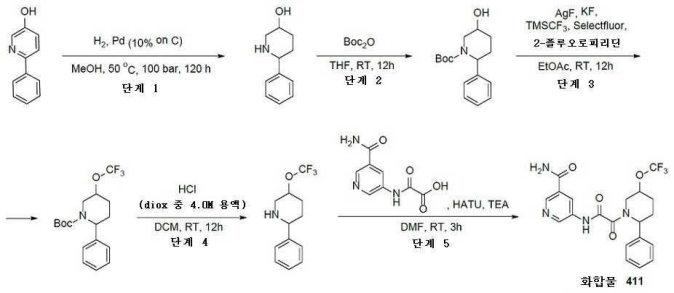
[15980] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 183.2; 관측치 184.2; Rt = 0.524분.

[15981] *단계 6: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-하이드록시사이클로펜틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 517**)의 합성*

[15982] DMF(4 mL) 중 3-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]사이클로펜탄올(0.35g, 1.91 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(592.62 mg, 1.91 mmol, Et3N) 및 트라이에틸아민(1.35g, 13.37 mmol, 1.86 mL)의 용액에, HATU(798.67 mg, 2.10 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석은 45%의 생성물을 나타내었다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(10-10-60% 0-1-5분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 374 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-2-(3-하이드록시사이클로펜틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(66 mg, 176.27 μmol, 9.23% 수율)를 C-OH 둘레에 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

[15983] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 374.2; 관측치 375.2; Rt = 1.846분.

[15984] **실시예 770. 5-[[2-옥소-2-[2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 411)의 합성**

[15985] 

[15986] *단계 1: 6-페닐피페리딘-3-올의 합성*

[15987] 6-페닐피리딘-3-올(8.00g, 46.73 mmol)을 MeOH(250 mL)에 용해시키고, 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(2.49g, 2.34 mmol, 10% 순도)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 고압 용기 속에서 50℃에서 100 bar H_2 압력에서 120시간 동안 가열하였다. 촉매를 여과 제거하고, MeOH로 세척하고, 용매를 증발시켜 6-페닐피페리딘-3-올(8.1g, 45.70 mmol, 97.80% 수율)을 제공하였다.

[15988] 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15989] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 7.27 (m, 5H).

[15990] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 177.2; 관측치 178.2; Rt = 0.656분.

[15991] *단계 2: tert-부틸 5-하이드록시-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15992] THF(150 mL) 중 6-페닐피페리딘-3-올(8.1g, 45.70 mmol)의 용액에, 다이-tert-부틸 다이카보네이트(10.47g, 47.99 mmol, 11.01 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시키고, 물(30 m

l)과 합하고, DCM(3*50 ml)으로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜, 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 구배 크로마토그래피(헥산 - MTBE)에 의해 정제하여, tert-부틸 5-하이드록시-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 7.21 mmol, 15.78% 수율) 및 GCMS에 의해 순도 87%인 분획(4 g)을 얻었다.

[15993] 순수한 분획의 구조는 2D NMR을 사용하여 트랜스-인 것으로 입증되었다.

[15994] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

[15995] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.0; Rt = 1.342분.

[15996] *단계 3: tert-부틸 2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[15997] 교반 막대가 장비되고 알루미늄 포일로 덮인 반응 플라스크에 tert-부틸 5-하이드록시-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.55g, 1.98 mmol), 은 트라이플레이트(1.53g, 5.95 mmol), 칼륨 플루오라이드(460.82 mg, 7.93 mmol) 및 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-다이아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)(1.05g, 2.97 mmol)를 Ar 분위기 하에 첨가하였다. 이어서 EtOAc(10 mL), 2-플루오로-피리딘(577.59 mg, 5.95 mmol, 511.14 µL) 및 트라이플루오로메틸트라이메틸실란(845.91 mg, 5.95 mmol, 945.16 µL)을, 내부 온도를 수욕을 이용해서 30℃ 미만으로 유지하면서 연속해서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실리카 플러그를 통해서 여과시키고, 여과액(80 ml)을 염수(3*50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켜 조질의 tert-부틸 2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 조질물)를 얻었다.

[15998] 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[15999] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (m, 9H), 1.69 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.35 (m, 2H).

[16000] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.2; Rt = 1.446분.

[16001] *단계 4: 2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)피페리딘의 합성*

[16002] DCM(15 mL) 중 tert-부틸 2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.03 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(6.40g, 175.53 mmol, 8 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)피페리딘(0.7g, 조질물, HCl)을 제공하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[16003] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.72 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.90 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

[16004] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 245.2; 관측치 246.0; Rt = 0.897분.

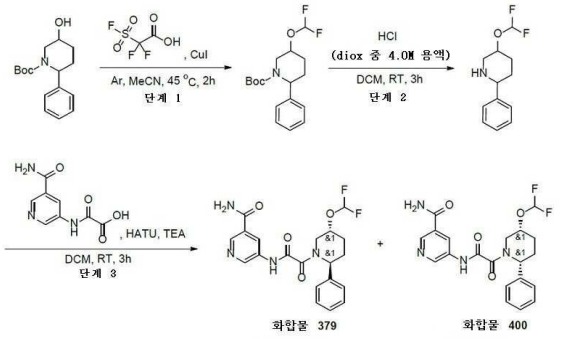
[16005] *단계 5: 5-[[2-옥소-2-[2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 (**화합물 411**)의 합성*

[16006] 2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)피페리딘(0.7g, 2.00 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(490.76 mg, 2.00 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.01g, 9.99 mmol, 1.39 mL)의 용액에, HATU(835.69 mg, 2.20 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 20-45% 0-5분 물-아세토나이트릴+0.1% FA 유량 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴+0.1%FA), 목표 질량 436.39 칼럼: XBridge C18 100x19mm 5 um)에 적용하여, 5-[[2-옥소-2-[2-페닐-5-(트라이플루오로메톡시)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(10 mg, 22.92 µmol, 1.15% 수율)를 제공하였다.

[16007] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.72 - 1.93 (m, 2H), 2.08 - 2.27 (m, 1H), 2.38 - 2.42 (m, 1H), 2.88 - 3.28 (m, 1H), 4.06 - 4.15 (m, 0.6H), 4.54 - 4.59 (m, 0.4H), 4.61 - 4.76 (m, 1H), 5.37 - 5.87 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 5H), 7.56 - 7.73 (m, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 1H), 8.44 - 8.59 (m, 1H), 8.69 - 8.84 (m, 1H), 8.84 - 8.98 (m, 1H), 11.23 - 11.42 (m, 1H).

[16008] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 436.2; 관측치 437.2; Rt = 3.108분.

[16009] **실시예 771. 5-[[2-[(2S,5R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 379) 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 400)의 합성**

[16010] 

[16011] *단계 1: tert-부틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16012] tert-부틸 5-하이드록시-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.6g, 2.16 mmol)(위에서 기재된 바와 같이 제조됨) 및 요오드화구리(I)(82.40 mg, 432.65 μmol, 14.66 μL)를 ACN(30 mL)에 용해시키고, 45℃까지 아르곤 분위기 하에 가열하였다. 이 용액에, ACN(3 ml) 중 2,2-다이플루오로-2-플루오로설포닐-아세트산(770.50 mg, 4.33 mmol, 447.97 μL)의 용액을 10분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하고, ACN(3 ml) 중 2,2-다이플루오로-2-플루오로설포닐-아세트산(770.50 mg, 4.33 mmol, 447.97 μL)의 추가의 용액을 10분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 45℃에서 12시간 동안 교반하고, 진공 중 증발시켰다. 잔사를 DCM(75 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨(75 ml)으로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수(50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 조질물)를 제공하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[16013] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.24 (m, 5H).

[16014] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 227.2; 관측치 228.2; Rt = 0.847분.

[16015] *단계 2: 5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-피페리딘의 합성*

[16016] DCM(15 mL) 중 tert-부틸 5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.7g, 2.14 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.00g, 219.41 mmol, 10 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-피페리딘(0.5g, 조질물, HCl)을 제공하였다. 이 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[16017] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.90 (2, 1H), 4.24 (m, 2H), 7.25 (m, 5H).

[16018] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 227.1; 관측치 228.2; Rt = 0.740분.

[16019] *단계 3: 5-[[2-[(2S,5R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 379**) 및 5-[[2-[(2R,5R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 400**)의 합성*

[16020] 5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-피페리딘(0.5g, 1.90 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(465.70 mg, 1.90 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(959.29 mg, 9.48 mmol, 1.32 mL)의 용액에, HATU(793.01 mg, 2.09 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 0-5분 15-40% 물-아세토나이트릴+0.1%TFA, 유량 30 mL/분(로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴+ 0.1%TFA), 목표 질량 418.40 칼럼: SunFireC18 100*19 mm 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[(2S,5R)-5-(다이플루오로메톡시)-2-페닐-1-피페

리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(34 mg, 81.26 μmol, 5.36% 수율)를 제공하였다.

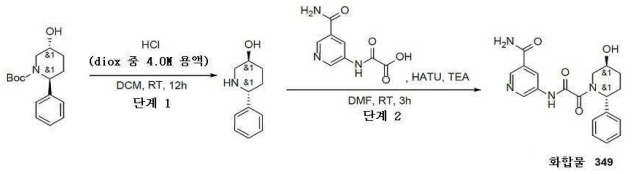
[16021] **화합물 379:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.81 (m, 1H), 2.07 - 2.24 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 2.82 - 3.21 (m, 1H), 3.97 - 4.52 (m, 2H), 5.26 - 5.77 (m, 1H), 6.50 - 6.92 (m, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.52 - 7.66 (m, 1H), 8.09 - 8.18 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.71 - 8.80 (m, 1H), 8.83 - 8.92 (m, 1H), 11.15 - 11.39 (m, 1H).

[16022] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 2.811분.

[16023] **화합물 400:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 - 1.49 (m, 1H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 1H), 2.54 - 2.56 (m, 0.4H), 2.81 - 2.86 (m, 0.6H), 3.98 - 4.20 (m, 1H), 4.31 - 4.51 (m, 1H), 5.17 - 5.66 (m, 1H), 6.48 - 6.91 (m, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.42 - 8.54 (m, 1H), 8.72 - 8.81 (m, 1H), 8.81 - 8.95 (m, 1H), 11.29 - 11.33 (m, 1H).

[16024] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 418.2; 관측치 419.2; Rt = 3.015분.

[16025] **실시예 772. 5-[[2-[(2R,5S)-5-하이드록시-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 349)의 합성**



[16026]

[16027] *단계 1: (3S,6R)-6-페닐피페리딘-3-올의 합성*

[16028] 앞서의 실시예들로부터의 boc-보호된 아민의 구조는 트랜스-로서 입증되었다.

[16029] 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(6.40g, 175.53 mmol, 8 mL) 중 tert-부틸(2R,5S)-5-하이드록시-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(500.00 mg, 1.80 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켜 (3S,6R)-6-페닐피페리딘-3-올(0.3g, 1.40 mmol, 77.87% 수율, HCl)을 얻었다.

[16030] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 9.46 (m, 1H), 9.85 (m, 1H).

[16031] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 177.1; 관측치 178.2; Rt = 0.662분.

[16032] *단계 2: 5-[[2-[(2R,5S)-5-하이드록시-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 349**)의 합성*

[16033] (3S,6R)-6-페닐피페리딘-3-올(290.28 mg, 1.64 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(402.27 mg, 1.64 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(828.64 mg, 8.19 mmol, 1.14 mL)의 용액에, HATU(685.01 mg, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC: 20-20-65% 0-1-6분 0.2%TFA-메탄올, 유량: 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분 메탄올) 목표 질량 368 칼럼: YMC Triart C18 100*20 mm, 5 um)에 적용하여, 5-[[2-[(2R,5S)-5-하이드록시-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(250 mg, 678.64 μmol, 41.44% 수율)를 제공하였다.

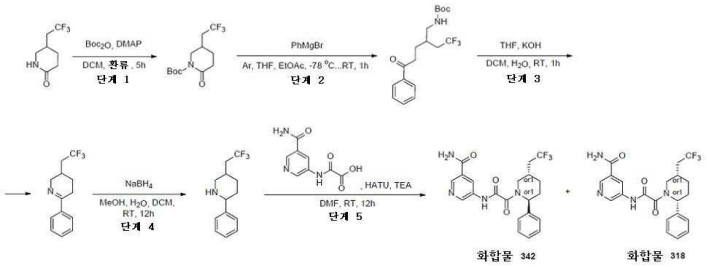
[16034] boc-보호된 아민의 구조는 트랜스-로 입증되었다.

[16035] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 - 1.64 (m, 2H), 2.09 - 2.27 (m, 2H), 2.65 - 3.13 (m, 1H), 3.67 - 4.33 (m, 2H), 4.73 - 4.95 (m, 1H), 5.19 - 5.73 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.63 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 1H), 8.69 - 8.78 (m, 1H), 8.81

- 8.95 (m, 1H), 11.01 - 11.33 (m, 1H).

[16036] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 368.2; 관측치 369.2; Rt = 2.375분.

[16037] **실시예 773. 5-[[2-옥소-2-[(2S,5S)-2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 342) 및 5-[[2-옥소-2-[(2R,5S)-2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 318)의 합성**



[16038]

[16039] *단계 1: tert-부틸 2-옥소-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16040] DCM(25.00 mL) 중 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(15.06g, 69.00 mmol, 15.84 mL)의 용액을 DCM(25.00 mL) 중 5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-2-온(5g, 27.60 mmol) 및 DMAP(33.72 mg, 276.01 μmol)의 환류 용액에 서서히 (5시간 동안) 첨가하였다. 분취액은 목적하는 생성물로 대략 50% 전환율을 나타내고; 또 다른 1 당량의 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(15.06g, 69.00 mmol, 15.84 mL)를 유사한 방식으로 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 유기 용매를 증발시켜 tert-부틸 2-옥소-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-1-카복실레이트(8.2g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16041] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H), 1.55 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.39 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.62 (m, 1H).

[16042] *단계 2: tert-부틸 N-[5-옥소-5-페닐-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)펜틸]카바메이트의 합성*

[16043] tert-부틸 2-옥소-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-1-카복실레이트(1g, 3.56 mmol)를 THF(5.00 mL)에 용해시키고, -78℃까지 Ar하에 냉각시켰다. 브로모(페닐)마그네슘(644.62 mg, 3.56 mmol, 1.4 mL)의 용액을 적가 방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 30분 후, 이 반응물을 과잉의 포화 수성 NH_4Cl로 반응중지시키고, EtOAc(15 mL)로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 tert-부틸 N-[5-옥소-5-페닐-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)펜틸]카바메이트(0.8g, 조질물)를 생성시켰다.

[16044] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (m, 9H), 1.83 (m, 7H), 3.05 (m, 4H), 4.77 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.95 (s, 2H).

[16045] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 259.2; 관측치 260.2; Rt = 1.406분.

[16046] *단계 3: 6-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[16047] tert-부틸 N-[5-옥소-5-페닐-2-(2,2,2-트라이플루오로에틸)펜틸]카바메이트(3g, 8.35 mmol)를 용해시키고 나서, TFA(2.86g, 25.04 mmol, 1.93 mL)를 첨가하였다. 반응이 완결된 후(HNMR에 의해 결론 지어짐), 이 반응 혼합물을 50% 수성 KOH(4.68g, 83.48 mmol, 2.30 mL)로 중화시켰다. 이 혼합물을 DCM(50 mL)으로 추출하고, 유기 용매를 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 6-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.3g, 5.39 mmol, 64.55% 수율)을 제공하였다.

[16048] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55 (m, 1H), 2.11 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.78 (m, 2H).

[16049] *단계 4: 2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘의 합성*

[16050] 6-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.3g, 5.39 mmol) 6-페닐-3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.3g, 5.39 mmol)을 MeOH(20 mL) 및 H_2O (5 mL)에 용해시키고, 25℃까지 냉각시켰다. 얻어진 혼합물에 수소화붕소나트륨(407.73 mg, 10.78 mmol, 381.05 μL)을 나누어서 첨가하고, 추가로 하룻밤 교반하였다. 반응이 완결된 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 HCl로 pH 2로 산성화시키고, MTBE(2*10 mL)로 세척하고, 10% 수성 NaOH로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(30 mL)으로 추출하였다. 용매의 증발에 의해 순수한 2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘(1g, 4.11 mmol, 76.29% 수율)이 시스- 및 트랜스- (20:80) 이성질체의 혼합물로서 생성된다.

[16051] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 7.28 (m, 5H).

[16052] *단계 5: 5-[[2-옥소-2-[(2S,5S)-2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 342**) 및 5-[[2-옥소-2-[(2R,5S)-2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 318**)의 합성*

[16053] DIPEA(368.33 mg, 2.85 mmol, 496.41 μL)를 DMF(10 mL) 중 각각의 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(0.2g, 814.27 μmol, HCl) 및 2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘(198.08 mg, 814.27 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 DMF(2 mL) 중 HATU(340.57 mg, 895.69 μmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 이동상으로서의 H_2O-MeCN)에 적용시켜 순수한 트랜스 5-[[2-옥소-2-[(2S,5S)-2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.18g, 414.35 μmol, 50.89% 수율) 및 시스 5-[[2-옥소-2-[(2R,5S)-2-페닐-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(30.2 mg, 69.52 μmol, 8.54% 수율) 부분입체이성질체를 제공하였다.

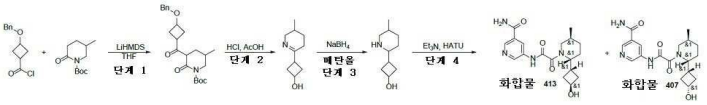
[16054] **화합물 342:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.25 (m, 1H).

[16055] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.262분.

[16056] **화합물 318:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.29 (m, 1H).

[16057] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 434.2; 관측치 435.2; Rt = 3.217분.

[16058] **실시예 774. *rac*-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 413) 및 *rac*-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 407)의 합성**

[16059] 

[16060] *단계 1: tert-부틸 3-(3-벤질옥시사이클로부탄카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16061] THF(100 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3.6g, 16.88 mmol)의 사전-냉각된(-78℃) 용액에 LiHMDS(35.45 mmol, 33.5 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-벤질옥시사이클로부탄카보닐 클로라이드(3.79g, 16.88 mmol)의 용액을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 그 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 $NaHSO_4$(10 g; 10% 용액)으로 반응중지시키고, DCM(2*100 ml)으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다.

DCM을 증발시켜 tert-부틸 3-(3-벤질옥시사이클로부탄카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(8g, 조질물)를 제공하였다.

[16062] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.95 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.45 (m, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.10 - 2.25 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.31 (m, 5H).

[16063] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 401.2; 관측치 302.2; Rt = 1.447분.

[16064] *단계 2: 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부탄올의 합성*

[16065] tert-부틸 3-(3-벤질옥시사이클로부탄카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 4.98 mmol)를 AcOH(25 mL)에 용해시키고, 염화수소 수용액(1.82g, 4.98 mmol, 25 mL, 10% 순도)를 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(5 mL)과 DCM(20 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH ≈ 10으로 염기성화시키고, EtOAc(2x30 ml)로 추출하였다. EtOAc 용액을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, affording 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로부탄올(300 mg, 1.79 mmol, 36.01% 수율)을 제공하였다. 조질의 생성물 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16066] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.90 (m, 3H), 1.10 - 1.20 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.85 - 2.20 (m, 4H), 2.30 - 2.50 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.25 - 3.40 (brs, 1H), 3.68 (d, 1H), 4.13 (m, 1H).

[16067] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 257.2; 관측치 258.2; Rt = 0.803분.

[16068] *단계 3: 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부탄올의 합성*

[16069] MeOH(10 mL) 중 3-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)사이클로부탄올(0.45g, 2.69 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(101.79 mg, 2.69 mmol, 95.13 μL)을 25℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 염화수소 다이옥산 용액으로 처리하였다. 이어서 다이옥산을 증발시켰다. 석출물을 THF로 세척하고, 진공중 건조시켜 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부탄올(300 mg, 조질물, HCl)을 제공하였다.

[16070] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.90 (d, 3H), 1.00 - 1.10 (m, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.40 - 1.50 (m, 1H), 1.60 - 2.00 (m, 5H), 2.10 - 2.40 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.83 (m, 1H), 9.00 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H).

[16071] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 169.2; 관측치 170.2; Rt = 0.645분.

[16072] *단계 4: rac-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 413**) 및 rac-5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 407**)의 합성*

[16073] DMF(3 mL) 중 3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부탄올(0.3g, 1.46 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(358.18 mg, 1.46 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(1.48g, 14.58 mmol, 2.03 mL)의 용액에, HATU(609.92 mg, 1.60 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 HPLC(10-10-40% 0-1-6분 0.1% NH_3-메탄올, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 메탄올) 목표 질량 360 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 적용하여, 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(12 mg, 33.30 μmol, 2.28% 수율) 및 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(100 mg, 277.46 μmol, 19.03% 수율) 를 제공하였다. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-하이드록시사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(12 mg, 33.30 μmol, 2.28% 수율)

[16074] **화합물 413:**

[16075] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.89 - 1.00 (m, 3H), 1.21 - 1.33 (m, 1H), 1.35 - 1.48 (m, 1H), 1.64 - 1.80

(m, 1H), 1.80 - 1.89 (m, 3H), 1.91 - 2.15 (m, 3H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 2.85 - 3.25 (m, 1H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.78 - 4.01 (m, 1H), 4.22 - 4.44 (m, 1H), 4.94 - 5.05 (m, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 1H), 8.14 - 8.21 (m, 1H), 8.45 - 8.57 (m, 1H), 8.72 - 8.83 (m, 1H), 8.86 - 8.94 (m, 1H), 11.10 (br s, 1H).

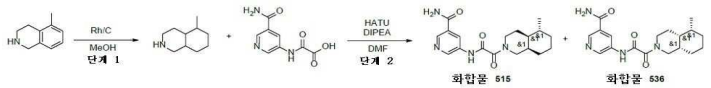
[16076] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 2.180분.

[16077] **화합물 407:**

[16078] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.90 - 1.01 (m, 3H), 1.24 - 1.45 (m, 3H), 1.47 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 2.04 (m, 3H), 2.19 - 2.23 (m, 1H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.93 - 3.25 (m, 1H), 3.41 - 3.78 (m, 1H), 3.82 - 3.93 (m, 1H), 3.97 - 4.45 (m, 1H), 4.88 - 5.03 (m, 1H), 7.54 - 7.70 (m, 1H), 8.11 - 8.24 (m, 1H), 8.44 - 8.57 (m, 1H), 8.72 - 8.85 (m, 1H), 8.87 - 8.97 (m, 1H), 11.00 - 11.17 (m, 1H).

[16079] LCMS(ESI): $[M+1]^+$ m/z: 계산치 360.2; 관측치 361.2; Rt = 2.336분.

[16080] **실시예 775. 5-(2-(5-메틸옥타하이드로아이소퀴놀린-2(*1H*)-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 515, 화합물 536)의 합성**

[16081] 

[16082] *단계 1: 5-메틸데카하이드로아이소퀴놀린의 합성*

[16083] 5-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(0.5g, 2.72 mmol, HCl)을 MeOH에 용해시키고, 수소ated 고압하에 48시간 동안. 반응이 완결된 후, 촉매를 여과 제거하고, 유기 용매의 증발에 의해 5-메틸-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로아이소퀴놀린(0.3g, 1.58 mmol, 58.09% 수율, HCl)이 생성되고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16084] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.52 (m, 7H), 2.92 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 8.45 (m, 1H).

[16085] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 153.2; 관측치 154.2; Rt = 0.723분.

[16086] *단계 2: 5-(2-(5-메틸옥타하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 515**, 및 화합물 **536**)의 합성*

[16087] 5-메틸-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로아이소퀴놀린(0.35g, 1.84 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(385.85 mg, 1.84 mmol, TEA) 및 DIPEA(715.27 mg, 5.53 mmol, 963.98 μL)를 DMF(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(841.73 mg, 2.21 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(21% 0.5-6.5분; 물-MeCN; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 MeCN; 목표 질량 344; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하고, 재정제하여(11-18% 0.5-5분; 물-MeCN+NH_3 30ml/분; 로딩 펌프 MeCN 4ml/분; 목표 질량 344 칼럼 Triart 19*100mm), 5-[[2-[(*4aS,5R,8aR*)-5-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-*1H*-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(5 mg, 14.52 μmol, 7.87e-1% 수율)를 4개 분획으로 제공하였다. 아민 코어의 구조는 입증되지 않았고; 상대 배열은 1D H-NMR로 인해 배정되었다.

[16088] **화합물 515:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 - 0.92 (m, 4H), 0.95 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 1.32 (m, 3H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.52 - 1.77 (m, 3H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 2.25 - 2.32 (m, 0.5H), 2.58 - 2.66 (m, 0.5H), 2.66 - 2.74 (m, 0.5H), 3.02 - 3.08 (m, 0.5H), 3.74 - 4.07 (m, 1H), 4.21 - 4.54 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.41 - 8.48 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

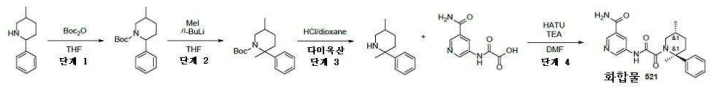
[16089] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 2.642분.

[16090] **화합물 536:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.79 - 0.86 (m, 3H), 0.97 - 1.05 (m, 1H), 1.17 - 1.31 (m, 3H), 1.35 - 1.52 (m, 3H), 1.54 - 1.65 (m, 2H), 1.68 - 1.86 (m, 2H), 2.63 - 2.85 (m, 1H), 2.97 -

3.24 (m, 1H), 3.56 - 3.90 (m, 1H), 4.10 - 4.45 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 8.74 - 8.77 (m, 1H), 8.82 - 8.88 (m, 1H), 11.05 (s, 1H).

[16091] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 2.445분.

[16092] **실시예 776. 5-(2-(2,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(화합물 521)의 합성**

[16093] 

[16094] *단계 1: tert-부틸 5-메틸-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16095] 5-메틸-2-페닐-피페리딘(1g, 5.71 mmol)을 THF(20 mL)에 용해시키고 나서, boc_2O(1.25g, 5.71 mmol, 1.31 mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 1시간 후, 용매의 증발 및 CC(Companion combiflash; 40g SiO_2; MeCN 0 내지 10%와 함께 클로로폼/MeCN, 유량=40 ml/분, Rv=3-8 cv.)에 의한 정제에 의해 *tert*-부틸 5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(1.1g, 3.99 mmol, 70.01% 수율)를 생성시켰다.

[16096] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.06 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.86 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.98 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 5.24 (m, 1H), 7.28 (m, 5H).

[16097] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 175.4; 관측치 176.2; Rt = 1.617분.

[16098] *단계 2: tert-부틸 2,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16099] *tert*-부틸 5-메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.4g, 1.45 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시키고, Ar하에 -40℃까지 냉각시켰다. 부틸 리튬(2.5 M, 697.21 μL)을 온도를 -35℃ 미만으로 유지하면서 적가방식으로 첨가하고, 추가로 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 중간체 분취액(듀테로메탄올 CD_3OD로 반응중지됨)은 리튬화 생성물로 대략 80% 전환율을 나타낸다. 이 반응 혼합물을 -78℃까지 냉각시키고, 아이오도메탄(618.50 mg, 4.36 mmol, 271.27 μL)을 한번에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 과잉의 포화 수성 NH_4Cl로 반응중지시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 *tert*-부틸 2,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.33g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16100] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.06 (d, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 7.28 (m, 5H).

[16101] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 189.4; 관측치 190.2; Rt = 1.758분.

[16102] *단계 3: 2,5-다이메틸-2-페닐피페리딘의 합성*

[16103] *tert*-부틸 2,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘-1-카복실레이트(0.3g, 1.04 mmol)를 다이옥산(5 mL)에 용해시키고 나서, 다이옥산(5 mL) 중 HCl(377.95 mg, 10.37 mmol, 472.44 μL)의 용액을 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 유기 용매를 증발시키고, 조질의 생성물을 MeOH(10 mL) 및 톨루엔(10 mL)과 재증발시켜 2,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.2g, 885.91 μmol, 85.46% 수율, HCl)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16104] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.56 (m, 3H), 7.58 (m, 5H).

[16105] *단계 4: 5-(2-(2,5-다이메틸-2-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드(**화합물 521**)의 합성*

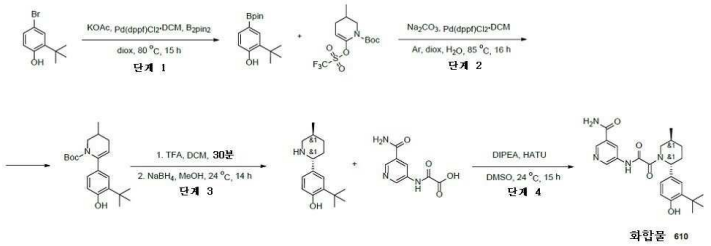
[16106] 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(185.30 mg, 885.91 μmol, TEA), 2,5-다이메틸-2-페닐-피페리딘(0.2g, 885.91 μmol, HCl) 및 DIPEA(343.48 mg, 2.66 mmol, 462.92 μL)을 DMF(6 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. HATU(404.22 mg, 1.06 mmol)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(23% 0.5-6.5분 물-MeCN; 유량: 30ml/분; (로딩 펌프 4ml/분 MeCN); 목표 질량 380;

칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um (L))에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2R,5S*)-2,5-다이메틸-2-페닐-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(27 mg, 70.97 μmol, 8.01% 수율)를 제공하였다. 아민 코어의 구조는 2D-NMR 분광법에 의해 확인되었다.

[16107] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.11 - 1.19 (m, 1H), 1.48 - 1.59 (m, 1H), 1.66 - 1.74 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 3.08 - 3.19 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.34 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.97 (s, 1H).

[16108] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 380.4; 관측치 381.2; Rt = 2.619분.

[16109] **실시예 777. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-tert-부틸-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 610)의 합성**

[16110] 

[16111] *단계 1: 2-tert-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀의 합성*

[16112] 4-브로모-2-tert-부틸-페놀(15g, 65.47 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(17.79g, 70.05 mmol), 건조 아세트산칼륨(25.70g, 261.88 mmol, 16.37 mL), Pd(dppf)Cl_2*DCM(2.71g, 3.27 mmol) 및 1,4-다이옥산(200 mL)을 3-구 둥근 바닥 플라스크에 아르곤 분위기하에 넣고, 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 적용하여, 2-tert-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(12g, 43.45 mmol, 66.37% 수율)를 제공하였다.

[16113] 크로마토그래피 데이터: RediSep 칼럼: 330g, 실행 길이: 18.7 CV, 유량: 100 ml/분

[16114] 용매 A: $CHCl_3$; 용매 B: 아세토나이트릴

[16115] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (s, 12H), 1.27 (s, 9H), 6.63 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 9.35 (s, 1H).

[16116] *단계 2: tert-부틸 6-(3-tert-부틸-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16117] 2-tert-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(6.8g, 24.62 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.80g, 19.70 mmol), 탄산나트륨(7.83g, 73.87 mmol, 3.09 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2*DCM(814.21 mg, 984.87 μmol)을 1,4-다이옥산(50 mL)과 물(20 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 85℃에서 85℃ 동안 아르곤 분위기하에 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 6-(3-tert-부틸-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(5g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16118] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 289.2; 관측치 290.2; Rt = 1.532분.

[16119] *단계 3: 2-tert-부틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성*

[16120] tert-부틸 6-(3-tert-부틸-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.3g, 4.39 mmol)를 TFA(7.40g, 64.90 mmol, 5 mL)와 DCM(5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 실온에서 0.5시간 동안. 이 반응

혼합물을 회전 증발기(욕 온도 45 C)에서 농축시켜 조질의 아조메틴을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다. 이전 단계로부터의 조질의 물질을 메탄올(50 mL)에 용해시키고 나서, 수소화붕소나트륨(216.11 mg, 5.71 mmol, 201.97 μL)을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, HCl/다이옥산 용액으로 산성화시켰다. 얻어진 용액을 감압하에 농축시켜 2-tert-부틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16121] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.2; 관측치 248.2; Rt = 0.783분.

[16122] *단계 4: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-tert-부틸-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 610**)의 합성*

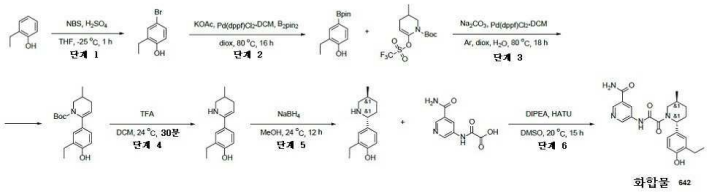
[16123] 2-tert-부틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(500.00 mg, 1.03 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(237.17 mg, 1.13 mmol, TEA) 및 DIPEA(742.00 mg, 5.74 mmol, 1 mL)를 DMSO(5 mL)에 용해시키고 나서, HATU(509.54 mg, 1.34 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-tert-부틸-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.07g, 159.63 μmol, 15.49% 수율)를 제공하였다.

[16124] HPLC 데이터: 2-10분 50-60% MeCN/H_2O 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml MeCN) 칼럼: SunFire 100*19 mm, 5 마이크로; 샘플 정보: 2-10분 50-60% 물/MeCN+NH_3 (로딩 펌프 4 ml MeCN+NH_3) 칼럼: TRIART 100*20 5 마이크로M

[16125] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.07 (m, 3H), 1.25 - 1.36 (m, 10H), 1.63 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.18 (m, 1H), 2.74 - 3.26 (m, 1H), 3.37 - 3.98 (m, 1H), 5.01 - 5.58 (m, 1H), 6.69 - 6.81 (m, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.40 - 8.55 (m, 1H), 8.67 - 8.79 (m, 1H), 8.79 - 8.92 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.02 - 11.32 (m, 1H).

[16126] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 438.2; 관측치 439.2; Rt = 3.087분.

[16127] **실시예 778. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-에틸-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 642)의 합성**

[16128] 

[16129] *단계 1: 4-브로모-2-에틸-페놀의 합성*

[16130] 2-에틸페놀(14g, 114.60 mmol, 13.73 mL) 및 황산(224.80 mg, 2.29 mmol)을 THF(500 mL)에 용해시키고, 이 혼합물을 25℃까지 냉각시켰다. NBS(21.21g, 119.18 mmol)를 -25℃에서 교반하면서 나누어서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 이 온도에서 교반하고, 이어서 RT까지 2시간 동안 가온되게 하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, $NaHSO_3$ 용액, 물 로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켜 4-브로모-2-에틸-페놀(18g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16131] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (t, 3H), 2.49 (q, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).

[16132] *단계 2: 2-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀의 합성*

[16133] 4-브로모-2-에틸-페놀(18g, 80.57 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(22.51g, 88.63 mmol), 아세트산칼륨(31.63g, 322.29 mmol, 20.15 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(3.33g, 4.03 mmol)을 1,4-다이옥산(400 mL)에 혼합하고, 이 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에

80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 적용하여, 2-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(10g, 40.30 mmol, 50.02% 수율)을 제공하였다. 크로마토그래피 데이터: RediSep 칼럼: 330g, 실행 길이: 25.0 CV, 유량: 100 ml/분, 용매 A: $CHCl_3$, 용매 B: 아세토나이트릴이다.

[16134] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (t, 3H), 1.14 (s, 12H), 2.49 (q, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

[16135] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 247.2; 관측치 248.2; Rt = 1.447분.

[16136] *단계 3: tert-부틸 6-(3-에틸-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16137] 2-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페놀(2.5g, 10.08 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.78g, 8.06 mmol), 탄산나트륨(3.20g, 30.23 mmol, 1.27 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM(333.19 mg, 403.02 μmol)을 1,4-다이옥산(20 mL)과 물(10 mL)의 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 아르곤 분위기하에 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 실리카겔의 소형 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 감압하에 농축시켜 tert-부틸 6-(3-에틸-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2g, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16138] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 261.2; 관측치 262.2; Rt = 1.585분.

[16139] *단계 4: 2-에틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀의 합성*

[16140] tert-부틸 6-(3-에틸-4-하이드록시-페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2g, 2.90 mmol)를 TFA(7.40g, 64.90 mmol, 5 mL)와 DCM(5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켜 2-에틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(1.36g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16141] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 217.2; 관측치 218.4; Rt = 0.919분.

[16142] *단계 5: 2-에틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀의 합성*

[16143] 조질의 2-에틸-4-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)페놀(1.36g, 2.38 mmol)을메탄올(30 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(0.2g, 5.29 mmol, 186.92 μL)을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 HCl-다이옥산 용액으로 산성화시켰다. 얻어진 용액을 감압하에 농축시켜 2-에틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(1.3g, 조질물, HCl)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16144] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 219.2; 관측치 220.2; Rt = 0.901분.

[16145] *단계 6: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-에틸-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 642**)의 합성*

[16146] 2-에틸-4-[(2R,5S)-5-메틸-2-피페리딜]페놀(0.2g, 265.85 μmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(78.36 mg, 319.02 μmol, HCl) 및 DIPEA(742.00 mg, 5.74 mmol, 1 mL)를 DMSO(1.5 mL)에 첨가하고 나서 HATU(141.52 mg, 372.19 μmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후(LCMS 제어), 이 반응 혼합물을 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2R,5S)-2-(3-에틸-4-하이드록시-페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.021g, 51.16 μmol, 19.24% 수율)를 두 분획으로 제공하였다: 분획_1(8 mg, LCMS에 의한 100%) 및 분획(14 mg, LCMS에 의한 98%).

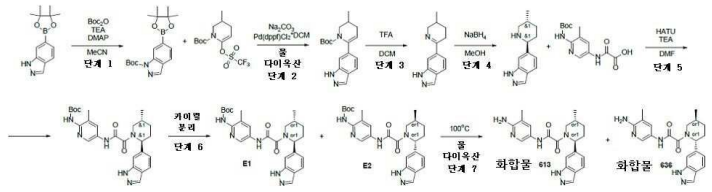
[16147] HPLC 데이터:

[16148] 샘플 정보: 2-10분 60-85% 물/MeOH+NH_3 (로딩 펌프 4 ml MeOH+NH_3) 칼럼: TRIART 100*20 mm 5 마이크로M

[16149] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ (ppm) 1.05 (m, 6H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.96 (m, 2H), 11.20 (s, 1H)

[16150] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 410.2; 관측치 411.4; Rt = 2.425분.

[16151] **실시예 779. 2-(2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-*N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 613 및 화합물 636)의 합성**

[16152] 

[16153] *단계 1: tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-카복실레이트의 합성*

[16154] MeCN(20 mL) 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-*1H*-인다졸(2.00g, 8.19 mmol), TEA(1.04g, 10.24 mmol, 1.43 mL)의 교반된 혼합물에, 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(1.97g, 9.01 mmol, 2.07 mL)를 주위 온도에서 첨가하고 나서, DMAP(100.10 mg, 819.35 μmol)를 첨가하고, 이어서, 이 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM에 용해시키고, $NaHSO_4$(aq), $NaHCO_3$(aq), 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켜, *tert*-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(1g, 2.91 mmol, 35.46% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16155] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.29 (s, 12H), 1.62 (s, 9H), 7.59 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.48 (m, 1H). *단계 2: tert-부틸 6-(1H-인다졸-6-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트의 합성*

[16156] *tert*-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-1-카복실레이트(1.87g, 5.43 mmol), *tert*-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(2.06g, 5.98 mmol) 및 탄산나트륨(1.15g, 10.87 mmol, 455.19 μL)을 다이옥산(30 mL)과 물(10 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 플라스크를 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 다이클로로(1,1'-*비스*(다이페닐포스파닐)페로센)팔라듐(II)*DCM(221.75 mg, 271.63 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc/물로 희석시키고, 유기상을 분리시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc로 세척하고, 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 *tert*-부틸 6-(1-*tert*-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트(2.2g, 5.32 mmol, 97.93% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16157] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 313.2; 관측치 314.2; Rt = 1.464분.

[16158] *단계 3: 6-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-1H-인다졸의 합성*

[16159] *tert*-부틸 6-(1-*tert*-부톡시카보닐-3-메틸-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-6-일)인다졸-1-카복실레이트(3.4g, 8.22 mmol)를 DCM(12 mL)과 TFA(12 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 20% NaOH 수성 용액으로 중화시키고, 얻어진 용액을 DCM으로 희석시키고, 유기상을 분리시키고, 수성층을 추가의 DCM으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켜 6-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-*1H*-인다졸(1.15g, 5.39 mmol, 65.58% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16160] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.89 (s,

1H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 213.2; 관측치 214.2; Rt = 0.878분.

[16161] *단계 4: rac-6-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)-1H-인다졸의 합성*

[16162] 6-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-*1H*-인다졸(1.15g, 5.39 mmol)을 MeOH(15 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.02g, 26.96 mmol, 953.24 μL)을 빙수로 냉각하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. NH_4Cl(aq.)을 첨가하고, MeOH를 증발시키고, 수성층을 DCM(3*30ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 45℃에서 진공중 증발시켜 *rac*-6-((*2R,5S*)-5-메틸피페리딘-2-일)-*1H*-인다졸(0.36g, 1.67 mmol, 31.01% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16163] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.80 (d, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 215.2; 관측치 216.2; Rt = 1.035분.

[16164] *단계 5: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[16165] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-(옥사모일아미노)-2-피리딜]카바메이트(492.12 mg, 1.67 mmol) 및 TEA(1.69g, 16.72 mmol, 2.33 mL)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, HATU(953.69 mg, 2.51 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 6-[(*2S,5R*)-5-메틸-2-피페리딜]-*1H*-인다졸(0.36g, 1.67 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 10 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 3회 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공중 45℃에서 농축시켜 조질의 생성물을 제공하고, 이것을 HPLC(40-60% 물/MeOH, 2-10분, (로딩 펌프 4ml MeOH), 칼럼: TRIART 100*20)에 의해 정제하여, *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜] 카바메이트(0.07g, 142.11 μmol, 8.50% 수율)를 제공하였다.

[16166] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 1.120분.

[16167] *단계 6: 카이럴 분리*

[16168] 카이럴 분리는 칼럼: Chiralpak OD-H(250 * 30 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-IPA-MeOH 50-25-25 유량: 20 mL/분을 사용해서 수행하여, 제1 거울상이성질체를 *시스*- 및 *트랜스*- 이성질체의 혼합물로서 그리고 *tert*-부틸(5-(2-(2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트(0.02g, 40.60 μmol, 28.57% 수율)을 순수한 거울상이성질체로서 제공하였다.

[16169] *시스*- 및 *트랜스*- 이성질체의 혼합물을 Chiralpak IB (250 * 20 mm, 5mkm); 이동상: 헥산-EtOH 90-10 유량: 14 mL/분을 사용해서 분리시켜, *tert*-부틸(5-(2-(2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트(0.014g, 28.42 μmol, 20.00% 수율)를 순수한 거울상이성질체(*트랜스*)로서 제공하였다.

[16170] 석 조건(칼럼: OD-H, 이동상으로서 헥산-IPA-MeOH 50-25-25, 0.6 ml/분)에서의 체류 시간: E1의 경우 29.09분 및 E2의 경우 15.60분.

[16171] **E1:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 4.930분.

[16172] **E2:** LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 492.2; 관측치 493.2; Rt = 4.941분.

[16173] *단계 7: 2-(2-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 613** 및 화합물 **636**)의 합성*

[16174] *tert*-부틸
N-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.014g, 28.42 μmol) 및 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.02g, 40.60 μmol)를f 다이옥산(2 mL)과 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 55℃에서 진공중 농축시켜 조질의 생성물

을 제공하고, 이것을 HPLC(0.1% FA/MeCN, 5-95% MeCN, 6분, 칼럼: Zorbax Eclipse-plus C18 4.6*100mm, 3.5 mkm)에 의해 정제하여, *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.001g, 2.55 μmol, 8.97% 수율) 및 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-2-(*1H*-인다졸-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(0.001g, 2.55 μmol, 6.28% 수율)를 제공하였다.

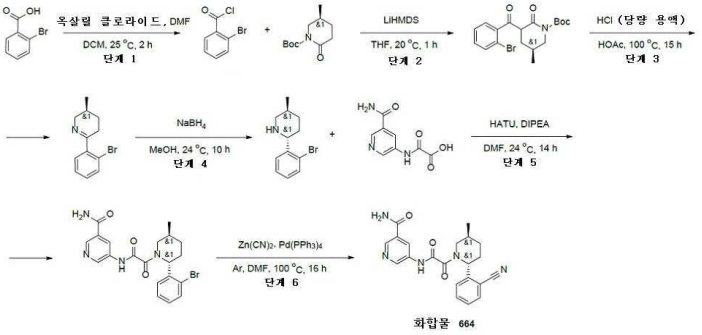
[16175] **화합물 613:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 10.56 (m, 1H), 13.02 (m, 1H).

[16176] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 3.623분.

[16177] **화합물 636:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.68 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 10.56 (m, 1H), 13.02 (m, 1H).

[16178] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 392.2; 관측치 393.2; Rt = 3.599분.

[16179] **실시예 780. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-사이아노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 664)의 합성**

[16180] 

[16181] *단계 1: 2-브로모벤조일 클로라이드의 합성*

[16182] 2-브로모벤조산(5g, 24.87 mmol) 및 옥살릴 클로라이드(4.74g, 37.31 mmol, 3.24 mL)를 DCM(50 mL)에 현탁시켰다. 여기에 DMF(1.82g, 24.87 mmol, 1.93 mL)를 3부분으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 기체 방출이 중단된 경우, 얻어진 맑은 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산(150 ml)에 재용해시키고, 여과시키고, 진공중 증발시켜, 2-브로모벤조일 클로라이드(5g, 22.78 mmol, 91.60% 수율)를 제공하였다.

[16183] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (m, 2H), 7.71 (m, 2H).

[16184] GCMS: m/z: 계산치 217.0; 관측치 214.0; Rt = 7.52분.

[16185] *단계 2: tert-부틸 3-(2-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16186] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(3.20g, 19.14 mmol)를 THF(50 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.94g, 9.11 mmol)의 사전-냉각된 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 이것을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 2-브로모벤조일 클로라이드(2g, 9.11 mmol)를 한번에 첨가하고 냉각욕을 제거하였다. 얻어진 혼합물을 최대 20℃까지 서서히 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 15% 수성 $NaHSO_4$(50 ml)로 반응중지시키고 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 20% 수성 NaCl(2x50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 tert-부틸 3-(2-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 8.83 mmol, 96.92% 수율)를 제공하였다.

[16187] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (d, 3H), 1.47 (m, 8H), 1.80 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.29

(m, 2H), 3.72 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

[16188] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 339.1; 관측치 340.2; Rt = 1.519분.

[16189] *단계 3: 6-(2-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘의 합성*

[16190] tert-부틸 3-(2-브로모벤조일)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(3.5g, 8.83 mmol)를 AcOH(26 mL)에 용해시키고, 염산, 36% w/w 수용액(20.93g, 574.10 mmol, 26.17 mL)를 나누어서 첨가하였다(많은 발포물이 생성된다). 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(100 mL)과 DCM(200 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(2x100 ml)으로 추출하였다. DCM 용액을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜 6-(2-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.2g, 4.76 mmol, 53.88% 수율)을 제공하였다.

[16191] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (d, 1H).

[16192] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 251.0; 관측치 252.2; Rt = 0.812분.

[16193] *단계 4: 2-(2-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[16194] 수소화붕소나트륨(360.10 mg, 9.52 mmol, 336.54 μL)을 MeOH(10 mL) 중 6-(2-브로모페닐)-3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(1.2g, 4.76 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 적용하여 2-(2-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(0.8g, 3.15 mmol, 66.14% 수율)을 제공하였다.

[16195] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80 (d, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.56 (d, 1H).

[16196] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 253.0; 관측치 254.0; Rt = 0.800분.

[16197] *단계 5: 5-[[2-[2-(2-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드의 합성*

[16198] DIPEA(610.20 mg, 4.72 mmol, 822.37 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 2-(2-브로모페닐)-5-메틸-피페리딘(0.3g, 1.18 mmol) 및 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(246.88 mg, 1.01 mmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(493.68 mg, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeOH+NH_3)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[2-(2-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.4g, 898.25 μmol, 76.10% 수율)를 제공하였다.

[16199] LCMS(ESI): $[M+3H]^+$ m/z: 계산치 444.1; 관측치 447.0; Rt = 1.261분.

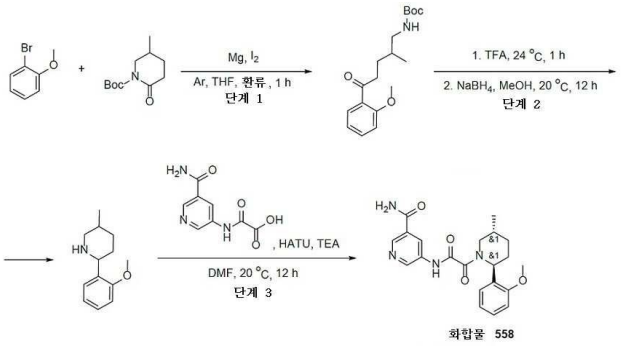
[16200] *단계 6: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-사이아노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 664**)의 합성*

[16201] DMF(5 mL) 중 5-[[2-[2-(2-브로모페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(40 mg, 89.83 μmol) 및 Zinc Cyanide (21.10 mg, 179.65 μmol, 11.40 μL)의 현탁액을 탈기시키고, Ar로 3회 재충전하였다. 이 용액에, 팔라듐 (0) 테트라키스(트라이페닐포스핀)(10.38 mg, 8.98 μmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈기시키고, Ar로 재충전시키고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 19*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, 순수한 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-사이아노페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(3.5 mg, 8.94 μmol, 9.95% 수율)를 제공하였다.

[16202] ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 0.93 (m, 4H), 1.10 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 11.19 (m, 1H).

[16203] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 391.4; 관측치 392.4; Rt = 2.286분.

[16204] **실시예 781. 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 558)의 합성**



[16205]

[16206] *단계 1: tert-부틸 N-[5-(2-메톡시페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트의 합성*

[16207] 1-브로모-2-메톡시-벤젠(5g, 26.73 mmol, 3.33 mL)을 THF(30 mL)와 마그네슘(649.75 mg, 26.73 mmol, 373.42 μL)의 혼합물에 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 여기에 아이오딘(67.85 mg, 267.33 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF(30 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5.70g, 26.73 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 이어서 수성 NH_4Cl 용액에 부었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2x40 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 N-[5-(2-메톡시페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(7g, 21.78 mmol, 81.47% 수율)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16208] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 221.2; 관측치 222.2; Rt = 1.364분.

[16209] *단계 2: 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-피페리딘의 합성*

[16210] tert-부틸 N-[5-(2-메톡시페닐)-2-메틸-5-옥소-펜틸]카바메이트(7g, 21.78 mmol)를 트라이플루오로아세트산(24.83g, 217.79 mmol, 16.78 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 50% 수성 NaOH 용액을 pH 11 - 12로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CH2C12(4x40l)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 MeOH(50 mL)에 재용해시키고, 수소화붕소나트륨(823.96 mg, 21.78 mmol, 770.05 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CH_2Cl_2(4x40 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켜 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-피페리딘(3g, 14.61 mmol, 67.10% 수율)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16211] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.98 (m, 1H) 3.75 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H).

[16212] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.2; Rt = 0.762분.

[16213] *단계 3: 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드 (**화합물 558**)의 합성*

[16214] 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-피페리딘(0.2g, 974.21 μmol)을 DMF(4 mL) 중 HATU(407.46 mg, 1.07 mmol)와 혼합하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 나서 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(239.28 mg, 974.21 μmol, HCl)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2S,5R)-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카

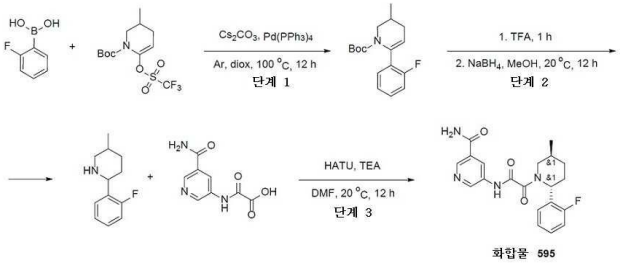
복스아마이드(0.0874g, 220.46 μmol, 22.63% 수율)를 얻었다.

[16215] HPLC 조건: 23% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분 아세토나이트릴); 목표 질량 396; 칼럼: SunFireC18 100x19mm 5um (L)

[16216] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.00 (m, 3H), 1.07 - 1.38 (m, 1H), 1.67 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.04 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 1H), 3.14 - 3.20 (m, 0.4H), 3.55 - 3.59 (m, 0.6H), 3.60 - 3.92 (m, 4H), 5.37 - 5.56 (m, 1H), 6.83 - 7.03 (m, 2H), 7.12 - 7.32 (m, 2H), 7.52 - 7.64 (m, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 8.36 - 8.51 (m, 1H), 8.71 - 8.93 (m, 2H), 10.70 - 11.33 (m, 1H).

[16217] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 2.608분.

[16218] **실시예 782. 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 595)의 합성**

[16219] 

[16220] *단계 1: tert-부틸 6-(2-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16221] (2-플루오로페닐)보론산(1g, 7.15 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.71g, 7.86 mmol) 및 탄산세슘(6.99g, 21.44 mmol)을 다이옥산(30 mL)에 아르곤 분위기하에 혼합하였다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 99.8%(금속 기준), Pd 9% min(247.76 mg, 214.41 μmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공중 증발시켰다. 잔사를 EtOAc(50 mL)와 물(50 ml) 간에 분배시켰다. 유기상을 수집하여, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 tert-부틸 6-(2-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.5g, 조질물)를 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16222] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 235.0; 관측치 236.0; Rt = 1.359분.

[16223] *단계 2: 2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘*

[16224] tert-부틸 6-(2-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(2.5g, 8.58 mmol)를 트라이플루오로아세트산(9.78g, 85.80 mmol, 6.61 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 여기에 50% 수성 NaOH 용액을 pH 11 - 12로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CH2C12(4x40l)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켰다. 잔사를 MeOH(20 mL)에 재용해시키고, 수소화붕소나트륨(324.62 mg, 8.58 mmol, 303.38 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사에 50% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 CH_2Cl_2(4x40 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 건조 상태로 증발시켜 2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(1g, 조질물)을 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16225] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 193.2; 관측치 194.0; Rt = 0.698분.

[16226] *단계 3: 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 595**)의 합성*

[16227] 2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-피페리딘(0.2g, 1.03 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(254.19 mg, 1.03 mmol, HCl) 및 트라이에틸아민(261.80 mg, 2.59 mmol, 360.60 μL)을 DMF(5 mL)에 혼합하였다. 여기에 HATU(432.84 mg, 1.14 mmol)를 강력하게 교반하면서 조금씩 첨가하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 HPLC에 적용하여 5-[[2-[(2R,5S)-2-(2-플루오로페닐)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0709g, 184.44 μmol, 17.82% 수율)를 제공하였다.

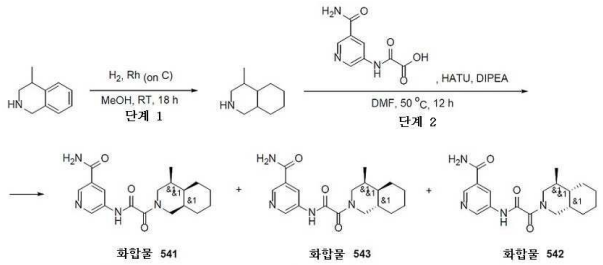
[16228] HPLC 조건:

[16229] 23% 0.5-6.5분 물-아세토나이트릴; 유량 30 ml/분(로딩 펌프 4 ml/분; 아세토나이트릴); 목표 질량 384; 칼럼 SunFireC18 100x19mm 5um (R)

[16230] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.10 (m, 3H), 1.14 - 1.46 (m, 1H), 1.73 - 1.98 (m, 2H), 1.99 - 2.24 (m, 1.7H), 3.19 - 3.29 (m, 0.3H), 3.57 - 4.06 (m, 2H), 5.43 - 5.52 (m, 1H), 7.03 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.43 (m, 2H), 7.54 - 7.69 (m, 1H), 8.09 - 8.29 (m, 1H), 8.33 - 8.59 (m, 1H), 8.73 - 9.00 (m, 2H), 10.71 - 11.46 (m, 1H).

[16231] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 384.2; 관측치 385.2; Rt = 2.588분.

[16232] **실시예 783. 5-[[2-[(4S,4aR,8aR)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 541), 5-[[2-[(4S,4aR,8aS)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 543) 및 5-[[2-[(4S,4aS,8aS)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 542)의 합성**

[16233] 

[16234] *단계 1: 4-메틸-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로아이소퀴놀린의 합성*

[16235] 4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(1g, 5.44 mmol, HCl)을 OH(20 mL)에 용해시키고, 18시간 동안 고압에서 수소화시켰다. 반응이 완결된 후, 촉매를 여과 제거하였다. 여과액을 감압하에 증발시켜 4-메틸-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로아이소퀴놀린(1.1g, 조질물, HCl)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16236] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (d, 3H), 1.65 (m, 11H), 2.92 (m, 4H), 9.03 (m, 1H)

[16237] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 153.2; 관측치 154.2; Rt = 0.674분.

[16238] *단계 2: 5-[[2-[(4S,4aR,8aR)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 541**), 5-[[2-[(4S,4aR,8aS)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 543**) 및 5-[[2-[(4S,4aS,8aS)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 542**)의 합성*

[16239] 4-메틸-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-데카하이드로아이소퀴놀린(0.2g, 1.05 mmol, HCl), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(220.49 mg, 1.05 mmol) 및 HATU(521.07 mg, 1.37 mmol)를 DMF(7 mL)에 온화한 가열하에 용해시켰다. DIPEA(408.73 mg, 3.16 mmol, 550.85 μL)를 격렬한 교반 및 간헐적 가열하에 조금씩 첨가하였다. 반응이 완결된 후, 이 혼합물을 HPLC(0.5-6.5분; 물-아세토나이트릴; 30ml/분; 로딩 펌프 4ml/분 아세토나이트릴; 목표 질량 344; 칼럼 SunFire 19*100mm)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(4S,4aR,8aR)-4-메틸-3,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타하이드로-1H-아이소퀴놀린-2-일]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(50 mg, 145.18 μmol, 13.77% 수율)를 4개 분획으로 제공하였다.

[16240] **화합물 541:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.76 - 0.88 (m, 3H), 1.10 - 1.35 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.62 (m, 2H), 1.65 - 1.91 (m, 4H), 2.82 - 3.00 (m, 1H), 3.39 - 3.67 (m, 1H), 3.94 - 4.27 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.80 - 8.89 (m, 1H), 11.08 (s,

1H).

[16241] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 2.938분.

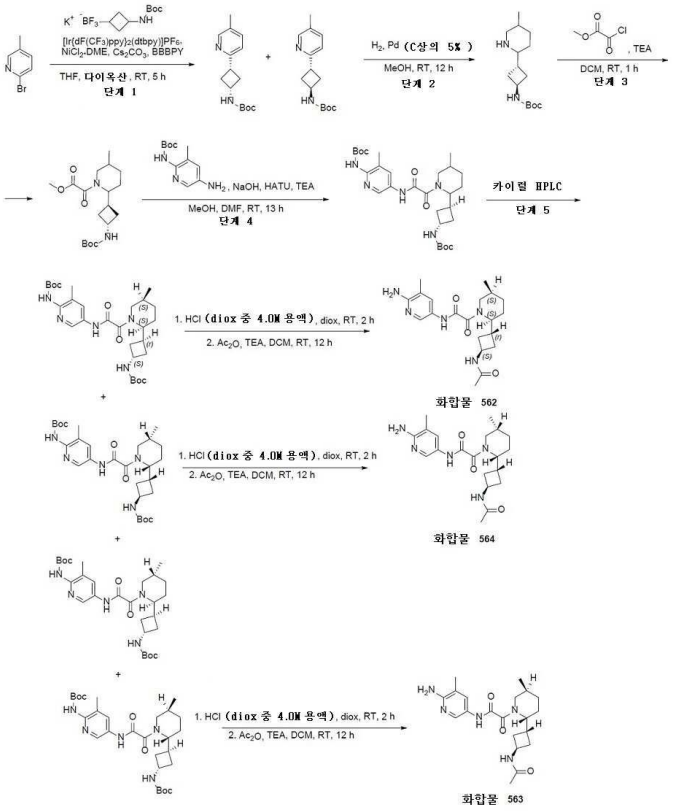
[16242] **화합물 543:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.77 - 0.88 (m, 3H), 1.19 - 1.36 (m, 5H), 1.43 - 1.50 (m, 2H), 1.59 - 1.72 (m, 2H), 1.74 - 1.92 (m, 3H), 2.72 - 3.06 (m, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 3.96 - 4.10 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 8.74 - 8.78 (m, 1H), 8.83 - 8.89 (m, 1H), 11.05 (s, 1H).

[16243] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 2.901분.

[16244] **화합물 542:** ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74 - 0.99 (m, 6H), 1.11 - 1.24 (m, 3H), 1.23 - 1.46 (m, 1H), 1.46 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.81 (m, 2H), 1.88 (t, 1H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 3.58 - 3.73 (m, 1H), 4.15 - 4.31 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).

[16245] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 344.2; 관측치 345.2; Rt = 3.014분.

[16246] **실시예 784. 2-[(2S,5S)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 562)의 합성, 2-[(2R,5R)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 564)의 합성 및 2-[(2R,5S)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(화합물 563)*의* 합성**



[16247]

[16248] *단계 1: tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피리딜)사이클로부틸]카바메이트 및 tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피리딜)사이클로부틸]카바메이트의 합성*

[16249] 테프론-코팅된 자기교반막대를 구비한 유리 바이알에 4,4'-다이-tert-부틸-2,2'-다이피리딜(232.43 mg, 866.01 μmol) 및 $NiCl_2$•DME(190.28 mg, 866.01 μmol) 및 THF(10 mL)를 첨가하였다. 바이알을 막고 얻어진 현탁액을 니켈과 리간드가 완전히 용해될 때까지 히트 건으로 감시 가열하여, 연녹색 용액을 수득하였다. 용매를 진공하에 제거하여 배위된 니켈 복합체(담록색)의 미세한 코팅을 얻었다. 일단 건조, 2-브로모-5-메틸-피리딘(2.98g,

17.32 mmol)(액체 아릴 브로마이드가 용매로 첨가됨), 칼륨;[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-트라이플루오로-보라누이드(4.8g, 17.32 mmol), $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$(485.79 mg, 433.01 μmol) 및 탄산세슘(8.46g, 25.98 mmol)을 연속해서 첨가하였다. 바이알을 캐핑하고, 퍼지 및 배기를 4회 행하였다. 불활성 분위기 하에, 다이옥산(80 mL)을 도입하였다. 모든 시약을 함유하는 바이알을 파라핀으로 더욱 밀봉하고 2개의 26 W 형광 백열전구로부터 대략 4cm 떨어뜨려서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 조질의 반응 혼합물을 대략 2 cm * 2 cm 셀라이트 원통형 플러그를 통해서 여과시키고, EtOAc(10-20 mL)로 세척하였다. 얻어진 용액을 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(Companion combiflash, 220g SiO_2, MtBE 10~50%와 함께 석유 에터/MtBE, 유량 = 100 mL/분, Rv = 11 CV)에 의해 정제하였다. 부분입체이성질체를 SFC(칼럼: Chiralpak IC (250 * 20 mm, 5 mkm); 이동상: CO_2-MeOH, 90-10. 유량: 40 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 파장: 215 nm. 체류시간(시스) = 6.84분; 체류시간(트랜스) = 8.89분) 상에서 분리시켰다. tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피리딜)사이클로부틸]카바메이트(414.64 mg, 1.58 mmol, 9.13% 수율) 및 tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피리딜)사이클로부틸]카바메이트(622.9 mg, 2.37 mmol, 13.71% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[16250] 시스: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (s, 9H), 2.11 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

[16251] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 3.491분.

[16252] 트랜스: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (s, 9H), 2.26 (m, 5H), 2.61 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

[16253] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 262.2; 관측치 263.2; Rt = 3.482분.

[16254] *단계 2: tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부틸]카바메이트*

[16255] 3-구 둥근 바닥 플라스크에서 MeOH(25 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피리딜)사이클로부틸]카바메이트(622.9 mg, 2.37 mmol)의 용액에 C 상 5% Pd, 타입 5R39(0.05g)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 분자 수소(239.31 mg, 118.72 mmol)로 다시 채우고, 이 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 반응 진행은 LCMS 및 HNMR에 의해 모니터링하였다. 실리카겔의 얇은 패드를 통한 여과에 이어서 농축을 시행하고, 진공하에 건조시켜 tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부틸]카바메이트(0.54g, 2.01 mmol, 84.74% 수율)를 황색오일(부분입체이성질체의 혼합물)로서 제공하였다.

[16256] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.57 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.79 (m, 1H).

[16257] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 268.2; 관측치 269.4; Rt = 1.995분.

[16258] *단계 3: 메틸 2-[2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[16259] DCM(25 mL) 중 tert-부틸 N-[3-(5-메틸-2-피페리딜)사이클로부틸]카바메이트(0.54g, 2.01 mmol) 및 트라이에틸아민(244.31 mg, 2.41 mmol, 336.51 μL)의 용액에 메틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(271.13 mg, 2.21 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 건조 상태로 증발시켜 메틸 2-[2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.64g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16260] LCMS(ESI): $[M-tBu]^+$ m/z: 계산치 298.2; 관측치 299.0; Rt = 1.256분.

[16261] *단계 4: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 합성*

[16262] MeOH(25 mL) 중 메틸 2-[2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세테이트(0.64g, 1.81 mmol)의 용액에 수산화나트륨, 펠(79.44 mg, 1.99 mmol, 37.30 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOH와 재증발시켰다. 그 후, 고체를 DMF(15

mL)에 용해시키고, HATU(686.57 mg, 1.81 mmol)를 첨가하고 나서 tert-부틸 N-(5-아미노-3-메틸-2-피리딜)카바메이트(403.15 mg, 1.81 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 물, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 잔사를 HPLC(40-65% 2-7분; 물-아세토나이트릴 30 ml/분; 로딩 펌프: 아세토나이트릴; 4 ml/분; 칼럼 SunFire 19*100 mm)에 적용하였다. tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(490.7 mg, 899.26 μmol, 49.80% 수율)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다. 백색 고체.

[16263] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),1.85 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.39 (m, 1H).

[16264] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.3; 관측치 546.4; Rt = 3.718분.

[16265] *단계 5: tert-부틸 N-[5-[[2-[2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트의 카이럴 분리*

[16266] **2가지 후속 정제를 수행하였다:** 1차 SFC. P2와 P4의 혼합물로부터 분리된 P1을 얻었다. P3은 이 단계에서 소실되었다. IC (250*20, 5 mkm), CO_2 - MeOH, 70-30, 40 ml/분; 유량 = 15 ml/분; 2차 HPLC. P2를 P4 IA-II(250*20, 5 mkm), 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 12 ml/분로부터 분리시켰다.

[16267] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(138.86 mg, 254.48 μmol, 28.30% 수율)의 RT = 12.854분(IC, CO2-MeOH, 70-30, 2.0 ml/분)

[16268] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.3; 관측치 546.2; Rt = 5.646분.

[16269] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(97.02 mg, 177.80 μmol, 19.77% 수율)의 RT = 32.773분(IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)

[16270] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.3; 관측치 546.2; Rt = 5.631분.

[16271] tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(25.36 mg, 46.48 μmol, 5.17% 수율)의 RT = 9.201분(IA, 헥산-IPA-MeOH, 50-25-25, 0.6 ml/분)

[16272] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 545.3; 관측치 546.2; Rt 5.696 =분.

[16273] *2-[(2S,5S)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 562**)의 합성*

[16274] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2S,5S)-2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(138.86 mg, 254.48 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(46.39 mg, 1.27 mmol, 57.99 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, DCM(10 mL)에 현탁시키고, 트라이에틸아민(257.50 mg, 2.54 mmol, 354.69 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 증발시키고, HPLC(5-30 2-7분 물-아세토나이트릴; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼: SunFireC18 100*19 mm 5um (L))에 적용하여, 2-[(2S,5S)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(63.6 mg, 164.14 μmol, 64.50% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[16275] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 - 0.96 (m, 3H), 1.21 - 1.29 (m, 1H), 1.33 - 1.42 (m, 1H), 1.61 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 2.00 (m, 6H), 2.00 - 2.05 (m, 3H), 2.72 - 3.24 (m, 2H), 3.33 - 3.87 (m, 1H), 3.91 - 4.53 (m, 2H), 5.54 - 5.65 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 8.03

- 8.13 (m, 1H), 10.20 - 10.36 (m, 1H).

[16276] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.4; Rt = 1.334분.

[16277] *2-[(2R,5R)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 564**)의 합성*

[16278] 다이옥산(2 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5R)-2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(97.02 mg, 177.80 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(32.41 mg, 889.00 μmol, 40.52 μL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, DCM(10 mL)에 현탁시키고, 트라이에틸아민(179.92 mg, 1.78 mmol, 247.82 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 증발시키고, HPLC(5-30 2-7분 물-아세토나이트릴; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼: SunFireC18 100*19 mm 5 um (L))의 RT 2-[(2R,5R)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(42.6 mg, 109.94 μmol, 61.83% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[16279] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 - 0.95 (m, 3H), 1.20 - 1.27 (m, 1H), 1.32 - 1.40 (m, 1H), 1.61 - 1.72 (m, 1H), 1.73 - 1.77 (m, 3H), 1.78 - 1.98 (m, 6H), 2.00 - 2.05 (m, 3H), 2.70 - 3.20 (m, 2H), 3.33 - 3.85 (m, 1H), 3.91 - 4.53 (m, 2H), 5.55 - 5.63 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 1H), 8.05 - 8.11 (m, 1H), 10.24 - 10.38 (m, 1H).

[16280] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.4; Rt = 1.339분.

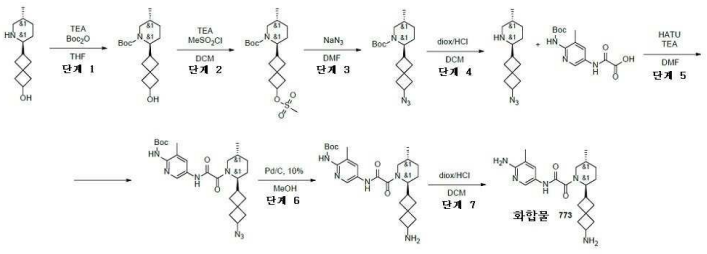
[16281] *2-[(2R,5S)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(**화합물 563**)의 합성*

[16282] 다이옥산(1 mL) 중 tert-부틸 N-[5-[[2-[(2R,5S)-2-[3-(tert-부톡시카보닐아미노)사이클로부틸]-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(25.36 mg, 46.48 μmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8.47 mg, 232.38 μmol, 10.59 μL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조 상태로 증발시키고, DCM(5 mL)에 현탁시키고, 트라이에틸아민(47.03 mg, 464.75 μmol, 64.78 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반되게 두었다. 얻어진 혼합물을 증발시키고, HPLC(5-30 2-7분 물-아세토나이트릴; 유량: 30 ml/분; (로딩 펌프 4 ml/분; 아세토나이트릴); 칼럼: SunFireC18 100*19 mm 5 um (L))에 적용하여, 2-[(2R,5S)-2-(3-아세트아미도사이클로부틸)-5-메틸-1-피페리딜]-N-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-옥소-아세트아마이드(10 mg, 25.81 μmol, 55.53% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[16283] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+CCl_4) δ 0.80 - 0.93 (m, 3H), 1.22 - 1.31 (m, 1H), 1.45 - 1.64 (m, 4H), 1.72 - 1.79 (m, 3H), 1.83 - 2.02 (m, 4H), 2.03 - 2.06 (m, 3H), 2.08 - 2.30 (m, 1H), 2.68 - 2.85 (m, 1H), 3.40 - 3.87 (m, 1H), 3.98 - 4.16 (m, 1H), 4.24 - 4.59 (m, 1H), 5.56 - 5.69 (m, 2H), 7.42 - 7.60 (m, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 1H), 8.06 - 8.15 (m, 1H), 10.28 - 10.49 (m, 1H).

[16284] LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: 계산치 387.2; 관측치 388.4; Rt = 1.621분.

[16285] **실시예 785. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(6-아미노스피로[*3.3*]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 773)의 합성**

[16286] 

[16287] *단계 1: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(6-하이드록시스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16288] THF(100 mL) 중 6-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]스피로[*3.3*]헵탄-2-올(3.5g, 16.72 mmol)의 용액에, TEA(3.38g,

33.44 mmol, 4.66 mL)를 첨가하고 나서 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(3.65g, 16.72 mmol, 3.84 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 13시간 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔사를 물(150 ml)과 합하고, DCM(3*70 ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.8g, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다.

[16289] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.86 (d, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.88 (m, 9H), 2.26 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.14 (m, 2H).

[16290] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 209.4; 관측치 210.2; Rt = 1.494분.

[16291] *단계 2: rac-(2R,5S)-tert-부틸 5-메틸-2-(6-((메틸설포닐)옥시)스피로[3.3]헵탄-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16292] DCM(150 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-하이드록시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4.8g, 15.51 mmol)의 용액에, TEA(2.35g, 23.27 mmol, 3.24 mL)를 첨가하고 나서 메탄설포닐 클로라이드(1.25g, 10.91 mmol, 844.59 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(3*100 ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 이어서, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸설포닐옥시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(5.6g, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다.

[16293] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.93 (d, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.69 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.86 (m, 1H).

[16294] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 287.4; 관측치 288.2; Rt = 1.658분.

[16295] *단계 3: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(6-아지도스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16296] DMF(10 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸설포닐옥시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(3g, 7.74 mmol)의 용액에, 나트륨 아자이드(1.51g, 23.22 mmol, 816.10 μL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(80 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(2*100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*50 ml)및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 조질의 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-아지도스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2g, 5.98 mmol, 77.25% 수율)를 제공하였다.

[16297] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.75 (m, 5H), 2.03 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.04 (m, 1H).

[16298] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 234.4; 관측치 235.2; Rt = 1.510분.

[16299] *단계 4: rac-(2R,5S)-2-(6-아지도스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘의 합성*

[16300] DCM(15 mL) 중 *tert*-부틸(*2S,5R*)-2-(2-아지도스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1.8g, 5.38 mmol)의 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.96g, 53.82 mmol, 2.45 mL)을 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 (*2S,5R*)-2-(2-아지도스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘(0.8g, 2.95 mmol, 54.89% 수율, HCl)을 제공하였다.

[16301] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 234.4; 관측치 235.2; Rt = 1.085분.

[16302] *단계 5: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(6-아지도스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트)의 합성*

[16303] DMF(3 mL) 중 (*2S,5R*)-2-(2-아지도스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘(0.80.g, 2.95 mmol, HCl), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(872.35 mg, 2.95 mmol) 및 TEA(2.09g,

20.68 mmol, 2.88 mL)의 용액에, HATU(1.24g, 3.25 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-아지도스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.5g, 조질물)를 제공하였다.

[16304] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 511.4; 관측치 512.2; Rt = 0.849분.

[16305] *단계 6: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[16306] MeOH(50 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-아지도스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1.5g, 2.93 mmol) 및 건식 탄소상 10% 팔라듐, 타입 487(312.01 mg, 2.93 mmol)의 혼합물을 수소의 분위기하에 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(50 ml)과 합하고, DCM(2*50 ml)으로 추출하였다. 유기층을 염수(40 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-아미노스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1g, 조질물)를 제공하였다.

[16307] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.99 (d, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.85 (m, 18H), 2.86 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.35 (m, 1H).

[16308] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 485.4; 관측치 486.2; Rt = 1.084분.

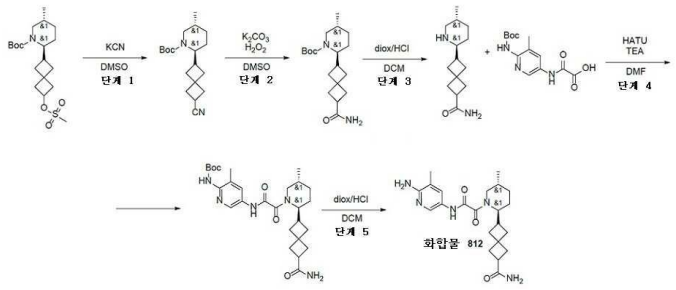
[16309] *단계 7: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(2-(6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 773**)의 합성*

[16310] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2S,5R*)-2-(2-아미노스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(0.6g, 1.24 mmol)의 교반된 용액에, 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(450.49 mg, 12.36 mmol, 563.11 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC(30-65% 0-5분 H_2O/MeOH 0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2S,5R*)-2-(2-아미노스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(28 mg, 72.63 μmol, 5.88% 수율)를 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

[16311] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.85 - 0.93 (m, 3H), 1.19 - 1.32 (m, 2H), 1.39 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.60 (m, 2H), 1.61 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.84 (m, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 2.16 (m, 2H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 2.65 - 2.86 (m, 2H), 2.97 - 3.13 (m, 1H), 3.23 - 3.26 (m, 0.6H), 3.67 - 3.73 (m, 0.4H), 3.90 - 4.40 (m, 1H), 5.56 - 5.62 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.94 - 8.04 (m, 1H), 10.18 - 10.44 (m, 1H).

[16312] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 385.4; 관측치 386.2; Rt = 1.211분.

[16313] **실시예 786. 6-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-카복스아마이드(화합물 812)의 합성**

[16314] 

[16315] *단계 1: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(6-사이아노스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16316] DMSO(7 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-5-메틸-2-(2-메틸설포닐옥시스피로[*3.3*]헵탄-6-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.5g, 3.87 mmol)의 용액에, 사이안화칼륨(756.17 mg, 11.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 85℃에서 36시간 동안. 이 반응 혼합물을 물(70 ml)로 희석시키고, 생성물을 tOAc(2*40 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3*30 ml) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. EtOAc를 증발시켜 조질의 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(6-사이아노스피로[*3.3*]헵탄-2-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 3.14 mmol, 81.13% 수율)를 제공하였다.

[16317] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.31 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.67 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.08 (m, 1H).

[16318] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 218.4; 관측치 219.2; Rt = 1.606분.

[16319] *단계 2: rac-(2R,5S)-tert-부틸 2-(6-카바모일스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16320] DMSO(6 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(6-사이아노스피로[*3.3*]헵탄-2-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(900 mg, 2.83 mmol) 및 99% 무수 탄산칼륨(781.19 mg, 5.65 mmol, 341.13 μL)의 교반된 용액에, 과산화수소 35%(2.97g, 87.32 mmol, 2.70 mL)를 60℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(25 ml)로 희석시키고, EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 진공중 증발시켜 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-카바모일스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 조질물)를 제공하였다.

[16321] LCMS(ESI): $[M-Boc]^+$ m/z: 계산치 236.4; 관측치 237.2; Rt = 1.407분.

[16322] *단계 3: rac-6-((2R,5S)-5-메틸피페리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-카복스아마이드의 합성*

[16323] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸(*2R,5S*)-2-(2-카바모일스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(1g, 2.97 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(1.08g, 29.72 mmol, 1.35 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 건조 상태로 증발시켜 6-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]스피로[*3.3*]헵탄-2-카복스아마이드(0.7g, 조질물, HCl)를 제공하였다

[16324] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.83 (d, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.87 (m, 8H), 2.14 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 5.45 (m, 2H), 9.04 (m, 1H).

[16325] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 236.4; 관측치 237.2; Rt = 0.545분.

[16326] *단계 4: rac-tert-부틸(5-(2-((2R,5S)-2-(6-카바모일스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[16327] DMF(3 mL) 중 6-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-피페리딜]스피로[*3.3*]헵탄-2-카복스아마이드(0.7g, 2.96 mmol), 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(874.56 mg, 2.96 mmol) 및 TEA(2.10g, 20.73 mmol, 2.89 mL)의 용액에, HATU(1.24g, 3.26 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50 ml)로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(3*25 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를증발시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-카바모일스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1g, 조질물)를 제공하였다.

[16328] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.98 (d, 3H), 1.23 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.86 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.85 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.45 (m, 1H).

[16329] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 513.4; 관측치 514.2; Rt = 1.244분.

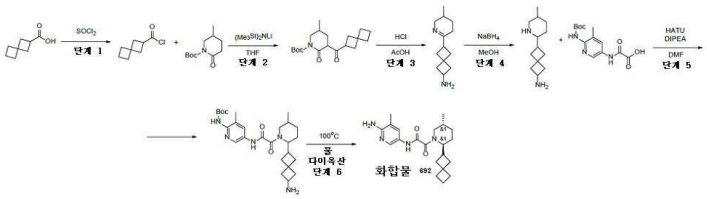
[16330] *단계 5: 6-(1-(2-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)아미노)-2-옥소아세틸)-5-메틸피페리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-카복스아마이드(**화합물 812**)의 합성*

[16331] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[2-[(*2R,5S*)-2-(2-카바모일스피로[*3.3*]헵탄-6-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]-3-메틸-2-피리딜]카바메이트(1g, 1.95 mmol)의 교반된 용액에 다이옥산 중 4.0M 염화수소 용액(709.87 mg, 19.47 mmol, 887.34 μL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC(15-15-40% 0-1-6분 H_2O/ACN/0.1% NH_4OH, 유량: 30ml/분(로딩 펌프 4ml/분 MeOH) 목표 질량 413.52 칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um)에 의해 정제하여 6-[(*2R,5S*)-1-[2-[(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]스피로[3.3]헵탄-2-카복스아마이드(40 mg, 96.73 μmol, 4.97% 수율)를 제공하였다. 또한 HPLC 상에 2가지 이상의 분획이 수집되었다: 제1: 58 mg(95% LCMS); 제2: 36 mg(99% LCMS).

[16332] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.86 - 0.94 (m, 3H), 1.20 - 1.32 (m, 2H), 1.40 - 1.66 (m, 2H), 1.68 - 1.84 (m, 4H), 1.89 - 1.93 (m, 1H), 1.94 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.02 (m, 3H), 2.03 - 2.13 (m, 2H), 2.64 - 3.01 (m, 4H), 3.63 - 3.98 (m, 1H), 4.32 - 5.06 (m, 1H), 5.55 - 5.66 (m, 2H), 6.60 - 7.08 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 1H), 7.91 - 8.07 (m, 1H), 10.24 - 10.43 (m, 1H).

[16333] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 413.4; 관측치 414.2; Rt = 1.746분.

[16334] **실시예 787. *N*-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(스피로[*3.3*]헵탄-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(화합물 692)의 합성**

[16335] 

[16336] *단계 1: 스피로[3.3]헵탄-2-카보닐 클로라이드의 합성*

[16337] 티오닐 클로라이드(8.49g, 71.34 mmol) 중 스피로[*3.3*]헵탄-2-카복실산(1g, 7.13 mmol)을 12시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공중 증발시켜 스피로[*3.3*]헵탄-2-카보닐 클로라이드(0.9g, 5.67 mmol, 79.53% 수율)를 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[16338] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 2.86 (m, 1H).

[16339] GCMS: 계산치 158.4; 관측치 158.2; Rt = 4.384분.

[16340] *단계 2: tert-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(스피로[3.3]헵탄-2-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16341] 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(2.09g, 12.48 mmol)를 THF(20 mL) 중 tert-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.21g, 5.67 mmol)의 사전-냉각된 용액에 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 이것을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 스피로[*3.3*]헵탄-2-카보닐 클로라이드(0.9g, 5.67 mmol)를 한번에 첨가하고 냉각욕을 제거하였다. 얻어진 혼합물을 최대 25℃까지 서서히 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 15% 수성 $NaHSO_4$(50 ml)로 반응중지시키고 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 20% 수성 NaCl(2x50 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시키고, *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(스피로[*3.3*]헵탄-2-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(1.6g, 4.77 mmol, 84.07% 수율)를 제공하였다.

[16342] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.91 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.53 (m, 1H), 1.76 (m, 6H), 1.95 (m, 4H), 2.07 (m, 4H), 3.04 (m, 1H), 3.62 (m, 1H).

[16343] LCMS(ESI): $[M\text{-Boc}]^+$ m/z: 계산치 235.4; 관측치 236.2; Rt = 1.570분.

[16344] *단계 3: 6-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-아민의 합성*

[16345] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-3-(스피로[*3.3*]헵탄-2-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(1.6g, 4.77 mmol)를 AcOH(16 mL)에 용해시키고, 염산, 36% w/w 수용액(12.87g, 352.97 mmol, 16.09 mL)을 나누어서 첨가하였다(많은 발포가 생성됨). 첨가가 완결된 후, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 1N HCl(100 mL)과 DCM(200 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시켜 폐기하였다. 수성층을 10% NaOH로 pH 10으로 염기성화시키고, DCM(2x100 ml)으로 추출하였다. DCM 용액을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜, 3-메틸-6-스피로[*3.3*]헵탄-2-일-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(0.2g, 1.05 mmol, 21.92% 수율)을 제공하였다.

[16346] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84 (d, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.98 (m, 8H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.56 (d, 1H).

[16347] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 191.4; 관측치 192.2; Rt = 0.872분.

[16348] *단계 4: 6-(5-메틸피페리딘-2-일)스피로[3.3]헵탄-2-아민의 합성*

[16349] 수소화붕소나트륨(79.10 mg, 2.09 mmol, 73.93 μL)을 MeOH(5 mL) 중 3-메틸-6-스피로[*3.3*]헵탄-2-일-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘(0.2g, 1.05 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15시간 동안 교반하고, 이어서 진공중 증발시켰다. 잔사를 물(20 mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2*40 ml)으로 추출하엿다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공중 증발시켰다. 얻어진 오일을 적용하여 5-메틸-2-스피로[*3.3*]헵탄-2-일-피페리딘(0.16g, 827.61 μmol, 79.17% 수율)을 제공하였다.

[16350] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 (d, 3H), 0.88 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.94 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.84 (d, 1H).

[16351] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 193.4; 관측치 194.2; Rt = 0.827분.

[16352] *단계 5: tert-부틸(5-(2-(2-(6-아미노스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)-3-메틸피리딘-2-일)카바메이트의 합성*

[16353] DIPEA(320.89 mg, 2.48 mmol, 432.46 μL)를 DMF(5 mL) 중 각각의 5-메틸-2-스피로[3.3]헵탄-2-일-피페리딘(0.16g, 827.61 μmol) 및 2-[[6-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-5-메틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(244.39 mg, 827.61 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고 나서 HATU(346.15 mg, 910.37 μmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN)에 적용하여, 순수한 *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-스피로[*3.3*]헵탄-2-일-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.22g, 467.49 μmol, 56.49% 수율)를 제공하였다.

[16354] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 470.4; 관측치 471.2; Rt = 4.127분.

[16355] *단계 6: N-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)-2-(5-메틸-2-(스피로[3.3]헵탄-2-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아마이드(**화합물 692**)의 합성*

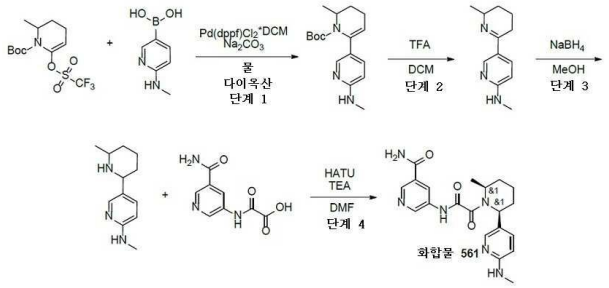
[16356] *tert*-부틸 *N*-[3-메틸-5-[[2-(5-메틸-2-스피로[3.3]헵탄-2-일-1-피페리딜)-2-옥소-아세틸]아미노]-2-피리딜]카바메이트(0.22g, 467.49 μmol)를 다이옥산(2 mL)과 물(5 mL) 혼합물에 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링된 반응의 완결 후, 얻어진 현탁액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 HPLC(Waters Sunfire C18 20*100 5 mkm 칼럼 및 용리 혼합물로서 H_2O-MeCN(45-60%)+ FA 용리 혼합물로서)에 적용하여, 순수한 *N*-(6-아미노-5-메틸-3-피리딜)-2-[(*2R,5S*)-5-메틸-2-스피로[*3.3*]헵탄-2-일-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(101.7 mg, 274.50 μmol, 58.72% 수율)를 제공하였다.

[16357] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.90 (d, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.78 (m, 13H), 2.00 (s, 4H), 2.69 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 10.29 (m, 1H).

[16358] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 370.4; 관측치 371.2; Rt = 2.890분.

[16359] **실시예 788. 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-**

3-카복스아마이드(화합물 561)의 합성



[16360]

[16361] *단계 1: tert-부틸 6-메틸-6'-(메틸아미노)-5,6-다이하이드로-[2,3'-바이피리딘]-1(4H)-카복실레이트의 합성*

[16362] *tert*-부틸 2-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(7g, 20.27 mmol), [6-(메틸아미노)-3-피리딜]보론산(4.20g, 22.30 mmol, HCl) 및 탄산나트륨(6.45g, 60.81 mmol, 2.55 mL)을 다이옥산(75 mL)과 물(25 mL)의 혼합물에서 함께 혼합하였다. 이 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 도로 충전시키고, 여기에 DCM과의 [1,1'-*비스*(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착체(1.66g, 2.03 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(50ml)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3*100ml)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.98g, 13.12 mmol, 64.72% 수율)를 얻었다.

[16363] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.17 (s, 9H), 1.21 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.93 (d, 3H), 4.61 (bds, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.03 (s, 1H).

[16364] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 303.2; 관측치 304.2; Rt = 1.071분.

[16365] *단계 2: N, 6-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-[2,3'-바이피리딘]-6'-아민의 합성*

[16366] *tert*-부틸 2-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-3,4-다이하이드로-*2H*-피리딘-1-카복실레이트(3.98g, 13.12 mmol)를 DCM(16 mL)에 용해시키고, 여기에 TFA(16 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 조심하여 K_2CO_3(35g)의 용액에 붓고, 얻어진 혼합물을 DCM(2*100ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 *N*-메틸-5-(2-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민(2.1g, 10.33 mmol, 78.75% 수율)을 얻었다.

[16367] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.22 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.93 (d, 3H), 3.64 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.43 (s, 1H).

[16368] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 203.2; 관측치 204.2; Rt = 0.557분.

[16369] *단계 3: N-메틸-5-(6-메틸피페리딘-2-일)피리딘-2-아민의 합성*

[16370] *N*-메틸-5-(2-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)피리딘-2-아민(2.1g, 10.33 mmol)을 MeOH(30 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.17g, 30.99 mmol, 1.10 mL)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사에 물(30ml)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(2*50ml)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 *N*-메틸-5-(6-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(2.07g, 10.09 mmol, 97.70% 수율)을 얻었다.

[16371] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.08 (d, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.51 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.01 (s, 1H).

[16372] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 205.2; 관측치 206.2; Rt = 0.265분.

[16373] *단계 4: 5-[[2-[(2S,6S)-2-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카*

*복스아마이드(**화합물 561**)의 합성*

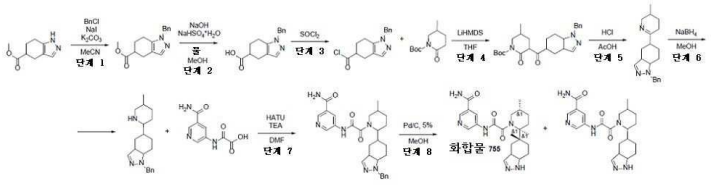
[16374] *N*-메틸-5-(6-메틸-2-피페리딜)피리딘-2-아민(0.25g, 1.22 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(299.10 mg, 1.22 mmol, HCl) 및 TEA(1.23g, 12.18 mmol, 1.70 mL)를 DMF(6 mL)에서 함께 혼합하고, 여기에 HATU(694.53 mg, 1.83 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시키고, 잔사를 HPLC(2-10분 40-60% 물/MeCN(로딩 펌프 4 ml MeCN)칼럼: TRIART 100*20 5마이크로M)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2S,6S*)-2-메틸-6-[6-(메틸아미노)-3-피리딜]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(0.0114g, 28.76 μmol, 2.36% 수율) 및 *N*-(5-카바모일-3-피리딜)-*N'*-메틸-*N'*-[5-(6-메틸-2-피페리딜)-2-피리딜]옥사마이드(23.60 mg, 59.53 μmol, 4.89% 수율)를 얻었다.

[16375] **화합물 561:**

[16376] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.31 - 1.36 (m, 3H), 1.43 - 1.60 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 1.87 - 2.20 (m, 2H), 2.55 - 2.75 (m, 3H), 4.11 - 4.29 (m, 1H), 4.82 - 5.19 (m, 1H), 6.19 - 6.43 (m, 2H), 7.22 - 7.34 (m, 1H), 7.48 - 7.62 (m, 1H), 7.80 - 7.94 (m, 1H), 8.03 - 8.17 (m, 1H), 8.20 - 8.52 (m, 1H), 8.61 - 8.91 (m, 2H), 10.42 - 11.31 (m, 1H).

[16377] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 396.2; 관측치 397.2; Rt = 1.248분.

[16378] **실시예 789. 5-(2-(5-메틸-2-(4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피페리딘-3-카복스아마이드(화합물 755)의 합성**

[16379] 

[16380] *단계 1: 메틸 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-카복실레이트의 합성*

[16381] 메틸 4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-5-카복실레이트(2g, 11.10 mmol)를MeCN(30 mL)에 용해시켰다. 여기에 클로로메틸벤젠(1.48g, 11.65 mmol, 1.34 mL), 요오드화나트륨(166.36 mg, 1.11 mmol, 45.33 μL) 및 탄산칼륨(2.30g, 16.65 mmol, 1.00 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 MTBE(50 ml)에 용해시켰다. 불용성 고체를 여과 제거하고, 잔사를 진공중 농축시켜, 메틸 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카복실레이트(2.95g, 10.91 mmol, 98.33% 수율)를 위치이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

[16382] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.32 (m, 5H).

[16383] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 270.2; 관측치 271.2; Rt = 1.150분.

[16384] *단계 2: 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-카복실산의 합성*

[16385] 수산화나트륨(654.72 mg, 16.37 mmol, 307.38 μL)을 MeOH(50 mL) 및 물(5 mL) 중 메틸 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카복실레이트(2.95g, 10.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올을 감압하에 증발시키고, 잔사를 물(40 ml)로 희석시켰다. 얻어진 탁한 용액을 탈지면 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 물(10 ml)에 용해된 황산수소나트륨 일수화물(2.34g, 16.91 mmol)로 산성화시켰다. Obtained 석출물을 여과시키고, 물로 세척하고, 건조시켜, 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카복실산(2.31g, 9.01 mmol, 82.59% 수율)을 제공하였다.

[16386] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.71 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.62 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 12.18 (bds, 1H).

[16387] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 256.2; 관측치 257.2; Rt = 1.106분.

[16388] *단계 3: 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-카보닐 클로라이드의 합성*

[16389] 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카복실산(2.31g, 9.01 mmol)을 티오닐 클로라이드(16.40g, 137.85 mmol, 10 mL)를 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 74℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시키고, 잔사를 벤젠(15 ml)으로 3회 공증발시켜, 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카보닐 클로라이드(3.1g, 조질물, HCl)를 제공하였다.

[16390] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.12 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.18 (m, 5H), 5.77 (s, 2H), 7.43 (m, 6H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 274.2; 관측치 275.2; Rt = 1.100분.

[16391] *단계 4: tert-부틸 3-(1-벤질-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인다졸-5-카보닐)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16392] *tert*-부틸 5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(1.03g, 4.82 mmol)를 THF(15 mL)에 용해시키고, 아르곤의 흐름하에 -70℃까지 냉각시켰다. 여기에 리튬 *비스*(트라이메틸실릴)아마이드(THF/에틸벤젠 중 20%)(16.13g, 19.28 mmol, 18.12 mL, 20% 순도)을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 용액을 이 온도에서 40분 동안 교반한 후 THF(10 mL) 중 1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카보닐 클로라이드(1.5g, 4.82 mmol, HCl) 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 냉각욕을 제거하고, 얻어진 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 그 후, 이것을 5% 수성 $NaHSO_4$ 용액으로 pH≈2 내지 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(40 ml) 및 염수(40 ml)로 연속해서 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하 증발시켜, *tert*-부틸 3-(1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 조질물)를 제공하였다.

[16393] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.02 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 2.02 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.64 (m, 5H), 3.05 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.24 (m, 6H).

[16394] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 451.2; 관측치 452.2; Rt = 1.732분.

[16395] *단계 5: 1-벤질-5-(5-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로피리딘-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인다졸의 합성*

[16396] 염산, 36% w/w 수용액(11.80g, 116.51 mmol, 10.00 mL, 36% 순도)을 아세트산(15 mL) 중 *tert*-부틸 3-(1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-카보닐)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(2.2g, 4.87 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(60 ml)에 용해시켰다. 일부 불용성 타르를 탈지면의 패드를 통해서 여과 제거하였다. 여과액을 DCM(2x10 ml)으로 추출하고, 유기층을 폐기하였다. 이어서, 수성층을 pH≈10으로 고체 K_2CO_3 로 염기성화시키고, DCM(2x20 ml)으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, K_2CO_3 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜, 1-벤질-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸(760 mg, 2.47 mmol, 50.74% 수율)을 제공하였다.

[16397] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.92 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 2.67 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.29 (m, 5H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 307.2; 관측치 308.2; Rt = 1.016분.

[16398] *단계 6: 1-벤질-5-(5-메틸피페리딘-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인다졸의 합성*

[16399] 수소화붕소나트륨(187.05 mg, 4.94 mmol, 174.81 μL)을 MeOH(20 mL) 중 1-벤질-5-(3-메틸-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘-6-일)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸(760 mg, 2.47 mmol)의 용액에 15분 동안 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물(20 mL)과 DCM(30 ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 중 증발시켜, 1-벤질-5-(5-메틸-2-피페리딜)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸(750 mg, 2.42 mmol, 98.04% 수율)을 제공하였다.

[16400] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.83 (d, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.83 (m, 2H),

2.03 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.31 (m, 5H).LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 309.2; 관측치 310.2; Rt = 0.895분.

[16401] *단계 7: 5-(2-(2-(1-벤질-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인다졸-5-일)-5-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)니코틴아마이드의 합성*

[16402] 1-벤질-5-(5-메틸-2-피페리딜)-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸(750 mg, 2.42 mmol), 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(595.30 mg, 2.42 mmol, HCl) 및 TEA(735.76 mg, 7.27 mmol, 1.01 mL)를 DMF(10 mL)에서 함께 혼합하였다. 얻어진 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 60 내지 70℃까지 잠시 가열하였다. 5 내지 10℃까지 냉각 후, HATU(1.01g, 2.67 mmol)를 5분 동안 나누어서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 물(40 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(80 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(2x30 ml) 및 염수(30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 HPLC(칼럼: YMC Triart C18 100x20mm, 5um; 60-60-80% 0-1-6분 0.1% NH_3-MeOH, 유량: 30ml/분)에 적용하여, 5-[[2-[2-(1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(443 mg, 884.95 μmol, 36.51% 수율)를 제공하였다.

[16403] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.75 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 11.11 (m, 1H).

[16404] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 500.2; 관측치 501.2; Rt = 2.371분.

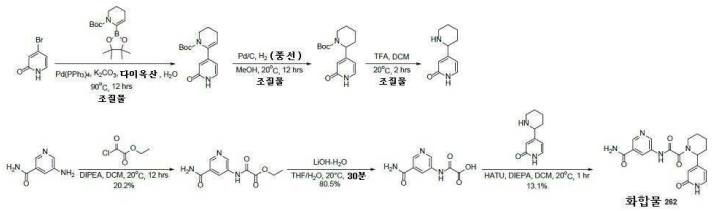
[16405] *단계 8: 5-(2-(5-메틸-2-(4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소아세트아미도)피페리딘-3-카복스아마이드(**화합물 755**)의 합성*

[16406] 활성탄 상의 5% 팔라듐, noblyst p1090(400 mg, 187.93 μmol, 5% 순도)을 MeOH(20 mL) 중 5-[[2-[2-(1-벤질-4,5,6,7-테트라하이드로인다졸-5-일)-5-메틸-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노] 피리딘-3-카복스아마이드(443 mg, 884.95 μmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 수소 분위기하에 40℃에서 6일 동안(수소 압력) 및 48시간 동안 10 bar에서 교반하였다. 이어서, 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(칼럼: SunFireC18 100*19mm 5um; 15-65% 0-5분 물-MeOH, 유량 30ml/분)에 의해 정제하여, 5-[[2-[(*2S,5R*)-2,5-다이메틸-2-[(*5R*)-5-메틸-1,4,6,7-테트라하이드로인다졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(16 mg, 36.49 μmol, 4.12% 수율) 및 5-[[2-[5-메틸-2-(4,5,6,7-테트라하이드로-*1H*-인다졸-5-일)-1-피페리딜]-2-옥소-아세틸]아미노]피페리딘-3-카복스아마이드(49 mg, 117.64 μmol, 13.29% 수율)를 제공하였다.

[16407] **화합물 755:**

[16408] LCMS(ESI): $[M]^+$ m/z: 계산치 416.2; 관측치 417.2; Rt = 1.747분.

[16409] **실시예 790. 5-[[2-옥소-2-[2-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(화합물 262)의 합성**

[16410] 

[16411] *단계 1: tert-부틸 6-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16412] 다이옥산(35 mL)/H_2O(6 mL) 중 4-브로모-1H-피리딘-2-온(180 mg, 1.03 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(35 mg, 30.3 μmol), K_2CO_3(402 mg, 2.91 mmol) 및 tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.970 mmol)를 첨가하였다. 이 현탁액을 탈기시키고, 질소로 3회

퍼지시켰다. 이 혼합물을 질소하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~100%와 함께 석유 에터/EtOAc, 이어서 0 내지 20%의 MeOH와 함께 EtOAc/MeOH 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(60 mg, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 계산치 277.2, 관측치 277.1.

[16413] *단계 2: tert-부틸 2-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16414] MeOH(5 mL) 중 tert-부틸 6-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(50 mg, 0.181 mmol)의 용액에 Pd/C(10 mg, 50%wt의 물이 포함된 10%wt의 Pd)를 질소하에 첨가하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼지시켰다. 이 혼합물을 수소(풍선 속, ~15 psi)하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 tert-부틸 2-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(50 mg, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[16415] *단계 3: 4-(2-피페리딜)-1H-피리딘-2-온의 합성*

[16416] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)피페리딘-1-카복실레이트(50 mg, 0.180 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 4-(2-피페리딜)-1H-피리딘-2-온(50 mg, 조질물, TFA)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[16417] *단계 4: 에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트의 합성*

[16418] DCM(8 mL) 중5-아미노피리딘-3-카복스아마이드(200 mg, 1.46 mmol), DIPEA(800 μL, 4.59 mmol)의 용액에 에틸 2-클로로-2-옥소-아세테이트(300 mg, 2.20 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 TLC(실리카, DCM/MeOH = 10:1, 254 nm)에 의해 정제하여 에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(70 mg, 20.2% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.04 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.67 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 1 H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 2 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z 계산치 238.1, 관측치 238.2.

[16419] *단계 5: 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산의 합성*

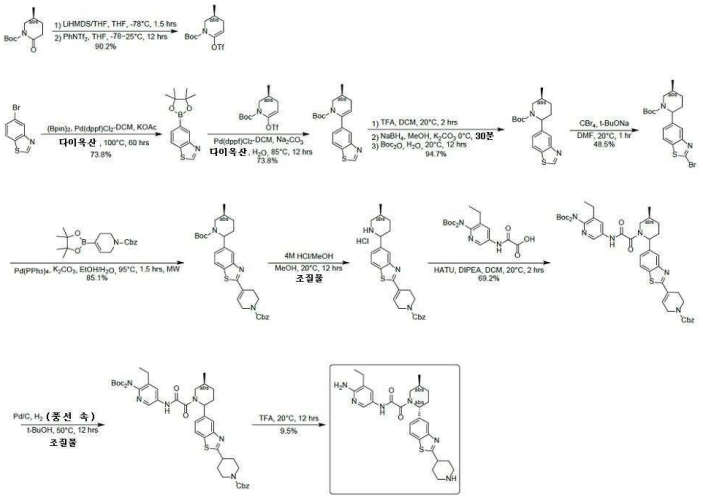
[16420] THF(5 mL)/H_2O (1 mL) 중 에틸 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세테이트(60 mg, 0.253 mmol)의 용액에 LiOH-H_2O(11 mg, 0.262 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시켜 황색 고체를 제공하였으며, 이것을 4M HCl/EtOAc(15 mL, 60 mmol)에 용해시키고, 이 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시켜 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(50 mg, 80.5% 수율, HCl)을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.25 (s, 1 H), 9.08 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 7.73 (br s, 1 H).

[16421] *단계 6: 5-[[2-옥소-2-[2-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(**화합물 262**)의 합성*

[16422] DMF(2 mL) 중 2-[(5-카바모일-3-피리딜)아미노]-2-옥소-아세트산(38 mg, 0.155 mmol, HCl)의 혼합물에 HATU(80 mg, 0.210 mmol) 및 DIPEA(300 μL, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 μm; 이동상 A: 물(0.225% FA); 이동상 B: MeCN; 구배: 8.5분에 B 0% 내지 25%, 1분 동안 100% B 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 5-[[2-옥소-2-[2-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-1-피페리딜]아세틸]아미노]피리딘-3-카복스아마이드(6.8 mg,

13.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.93 - 9.06 (m, 1 H), 8.79 - 8.85 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.43 - 6.51 (m, 1 H), 5.66 (br s, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 4.49 (br d, J = 11.3 Hz, 1 H), 4.02 (br d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.17 (br d, J = 14.6 Hz, 1 H), 2.43 (br d, J = 13.3 Hz, 1 H), 1.94 - 2.09 (m, 1 H), 1.75 (br d, J = 11.5 Hz, 3 H), 1.59 (br s, 1 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$m/z 계산치 370.1, 관측치 370.3; HPLC: 100%@254nm; 라세미.

[16423] **실시예 791. N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1240)*의 합성***



[16424]

[16425] *단계 1: tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16426] THF(60 mL) 중 tert-부틸(5S)-5-메틸-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트(5g, 23.4 mmol)의 혼합물을 밀봉하고, 진공하에 탈기시키고, N_2로 3회 퍼지시키고, 이어서 1M LiHMDS/THF(42.0 mL, 42.0 mmol)를 -78℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 교반하고, 이어서 THF(20 mL) 중 $PhNTf_2$(13.0g, 36.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 0~1% EtOAc와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 60 mL/분, I_2)에 의해 정제하여 tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.3g, 90.2% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 346.1, 관측치 290.0 (Boc 및 t-Bu 절단 질량).

[16427] *단계 2: 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸의 합성*

[16428] 5-브로모-1,3-벤조티아졸(5g, 23.4 mmol), KOAc(1.3g, 46.7 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로팔라듐;철(2g, 2.73 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란(13.5g, 53.2 mmol) 및 다이옥산(50 mL)의 혼합물을 100℃에서 60시간 동안 N_2하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 80 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~10%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(4.5g, 73.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 262.1, 관측치 261.7.

[16429] *단계 3: tert-부틸(3S)-6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16430] 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤조티아졸(4.5g, 17.2 mmol), tert-부틸(3S)-3-메틸-6-(트라이플루오로메틸설포닐옥시)-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(7.14g, 20.7 mmol), Na_2CO_3(5.94g, 56.0 mmol), 사이클로펜틸(다이페닐)포스판;다이클로로메탄;다이클로로팔라듐;철(1.44g, 1.76 mmol), 다이옥산(50 mL) 및 H_2O(20 mL)의 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~10%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸(3S)-6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.2g, 73.8% 수율) 를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 331.1, 관측치 331.2.

[16431] *단계 4: tert-부틸(5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성* DCM(10 mL) 중 tert-부틸(3S)-6-(1,3-벤조티아졸-5-일)-3-메틸-3,4-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(4.2g, 12.7 mmol), TFA(10 mL, 0.130 mol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 이어서 K_2CO_3(5.3g, 38.4 mmol) 및 $NaBH_4$(420 mg, 11.1 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(7g, 32.1 mmol) 및 H_2O(10 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL * 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 24g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~15%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸(5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4g, 94.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.77 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.29 (m, 2H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 - 1.42 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 333.2, 관측치 333.1.

[16432] *단계 5: tert-부틸(5S)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16433] tert-부틸(5S)-2-(1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(4g, 12.0 mmol), t-BuONa(3.47g, 36.1 mmol) 및 DMF(30 mL)의 혼합물에 CBr_4(4.42g, 13.3 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(30 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(30 mL * 2), 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 40 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~20%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량: 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 tert-부틸(5S)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(2.4g, 48.5% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1 H), 5.36 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.76 (br d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.11 (dd, J = 13.6, 3.8 Hz, 1 H), 2.06 - 2.27 (m, 2 H), 1.87 (br dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 1.48 (br d, J = 5.5 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 413.1, 관측치 413.0.

[16434] *단계 6: 벤질 4-[5-[(5S)-1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16435] EtOH(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 tert-부틸(5S)-2-(2-브로모-1,3-벤조티아졸-5-일)-5-메틸-피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 0.729 mmol) 및 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,6-다이하이드로-2H-피

리딘-1-카복실레이트(375 mg, 1.09 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(90 mg, 0.0779 mmol) 및 K_2CO_3(300 mg, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 95℃에서 1.5시간 동안 마이크로파하에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~30%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 벤질 4-[5-[(5S)-1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(340 mg, 85.1% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 548.3, 관측치 548.3.

[16436] *단계 7: 벤질 4-[5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16437] 벤질 4-[5-[(5S)-1-tert-부톡시카보닐-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(290 mg, 0.529 mmol), MeOH(3 mL) 및 4M HCl/MeOH(3 mL, 12.0 mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 벤질 4-[5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(250 mg, 조질물, HCl)를 백색 고체로서 제공하였다.

[16438] *단계 8: 벤질 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16439] DCM(6 mL) 중 벤질 4-[5-[(5S)-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(250 mg, 0.516 mmol, HCl), 2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세트산(230 mg, 0.562 mmol), HATU(240 mg, 0.631 mmol) 및 DIPEA(0.45 mL, 2.58 mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50 mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~70%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 벤질 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(300 mg, 69.2% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.43 - 8.75 (m, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.95 (br s, 2H), 7.34 - 7.52 (m, 6H), 5.85 (br s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.20 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.66 - 3.86 (m, 3H), 2.50 - 2.70 (m, 3H), 2.35 (br s, 4H), 1.96 (br s, 2H), 1.51 (br s, 2H), 1.36 - 1.41 (m, 18H), 1.29 (br s, 3H), 1.16 (br d, J = 6.8 Hz, 3H).

[16440] *단계 9: 벤질 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[16441] t-BuOH(6 mL) 중 벤질 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(200 mg, 0.238 mmol) 및 Pd/C(50 mg, 50% 물이 포함된 10% Pd/C, wt%)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 (풍선 속) 수소 하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것은 플래시 크로마토그래피(ISCO®; 12 g AgelaFlash® 실리카 플래시 칼럼, EtOAc 0~70%와 함께 석유 에터/EtOAc, 유량 = 30 mL/분, 254 nm)에 의해 정제하여 벤질 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 841.4, 관측치 841.4.

[16442] *단계 10: N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(화합물 1240)의 합성*

[16443] 벤질 4-[5-[(5S)-1-[2-[[6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]-5-에틸-3-피리딜]아미노]-2-옥소-아세틸]-5-메틸-2-피페리딜]-1,3-벤조티아졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 0.166 mmol) 및 TFA(5 mL, 64.9 mmol)의

혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이것을 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Welch Xtimate C18 150 * 25mm * 5um; 이동상 A: 0.225% FA와 함께 H_2O(v%); 이동상 B: MeCN; 구배: 9.5분에 10% 내지 40% B, 100% B 2분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 정제하여 백색 고체를 제공하였다. 고체를 분취 HPLC(기기: Gilson GX-281 액체 Handler, Gilson 322 펌프, Gilson 156 UV 검출기; 칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80 * 40mm * 3um; 이동상 A: 10 mmol NH_4HCO_3(v%)와 함께 H_2O; 이동상 B: MeCN; 구배: 7.8분에 22% 내지 57% B, 100% B 1분 동안 유지; 유량: 25 mL/분; 칼럼 온도: 30℃; 파장: 220 nm, 254 nm)에 의해 추가로 정제하여 N-(6-아미노-5-에틸-3-피리딜)-2-[(2R,5S)-5-메틸-2-[2-(4-피페리딜)-1,3-벤조티아졸-5-일]-1-피페리딜]-2-옥소-아세트아마이드(8 mg, 9.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (br s, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 5.52 - 5.90 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.42 (br d, J = 13.1 Hz, 3H), 3.10 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.51 (br s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 1.87 - 2.10 (m, 5H), 1.48 (br s, 1H), 1.25 - 1.34 (m, 3H), 1.15 (br d, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 계산치 507.2, 관측치 507.3; HPLC: 99.18%@254nm, 100%@254nm; 82.4%de.

[16444] **실시예 792. PRMT5 협동성 검정**

[16445] 보조인자인 SAM 또는 MTA의 존재 또는 부재하에서의 PRMT5 저해제 역가 및 협동성은, 형광 이방성을 신호로서 사용하여, Prmt5로부터 C-말단 5'-TAMRA 표지된 펩타이드의 고정 농도의 용량 의존적 변위를 측정함으로써 평형 상태에서 평가하였다. 이들 연구에 2개의 펩타이드를 사용하였다:

[16446] Me0: Ac-SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV--K(5-TAMRA)--NH2.

[16447] Me2: Ac-SGR(Sym Me2)GKGGKGLGKGGAKRHRKV--K(5-TAMRA)--NH2

[16448] 펩타이드 Me0는 보조인자의 부재하에 그리고 보조인자로서의 MTA의 존재하에 화합물의 친화도를 결정하는 데 사용되었다. 펩타이드 Me2는 보조인자로서의 SAM의 존재하에 화합물의 친화도를 결정하는 데 사용되었다.

[16449] ***연구 화합물 및 참조 화합물:***

[16450] • 연구 화합물은 10mM의 스톡 농도에서 시작하여 DMSO에 용해된다

[16451] • 참조 화합물 1: EPZ015666(GSK3235025)(SelleckChem, cat# S7748-5mgs, DMSO 중 10mM)

[16452] • 참조 화합물 2: (S)-2-(사이클로부틸아미노)-N-(3-(8,9-다이하이드로-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]아이소퀴놀린-7(6H)-일)-2-하이드록시프로필)아이소니코틴아마이드(PRMT5 저해제, DMSO 중 10mM)

[16453] **검정 조건**:

[16454] • 연구 화합물 및 참조 화합물 농도: 125 μM로부터 3-배 연속 희석

[16455] • 각 검정 플레이트는 상기 2가지 참조 화합물을 함유한다

[16456] • 각 웰에서의 DMSO 농도: 1.25% DMSO

[16457] • 화합물 IC_{50}은 3가지 검정 조건에서 결정되었다:

[16458] 1. 50 μM 보조인자 SAM + 25nM Me2 + 100nM PRMT5

[16459] 2. 50 μM 보조인자 MTA + 25nM Me0 + 25nM PRMT5

[16460] 3. 보조인자 무함유 + 25nM Me0 + 100nM PRMT5

[16461] *재료:*

시약	공급사
바이신 pH 8.0, 0.5 M	Alfa Aesar, Cat# A14957
염화나트륨, 5 M	Sigma-Aldrich, Cat# S5150
Tween-20, 10%	Sigma-Aldrich, Cat# 11332465001
DL-다이티오트레이톨 또는 DTT, 수중 0.5M	Sigma-Aldrich, Cat# 43816
PRMT5:MEP50, 51 μM; 저장 완충액 50 mM Tris, 250 mM NaCl, 1 mM TCEP, pH 8.0	Viva 주문제작 단백질
Me0-PEP21, 비메틸화 펩타이드, 수중 1.9 mM	Anaspec 주문제작
Me2-PEP21-sDMA, 다이메틸화 펩타이드, 수중 1.9 mM	Anaspec 주문제작
다이메틸 설폭사이드	Sigma-Aldrich, Cat# D8418-1L
S-아데노실 메티오닌(SAM), 32 mM	CAYMAN CHEMICAL, Cat# 0461501-31
메틸티오아데노신(MTA), 25 mM	EMD Millipore, Cat# 260585

[16462]

[16463] *보조인자 용액의 제조*

[16464] • SAM을 증류된 탈이온수에 용해시켜 32mM 용액을 제조하였고, -20℃에서 보관하고 1회의 냉동-해동 사이클 후에 폐기하였다

[16465] • MTA - 를 증류된 탈이온수에 용해시켜 2.5mM 스톡 용액을 제조하였다. 37℃에서 1분 동안 부드럽게 가열하여 완전히 용해시키는 데 필요에 따라 사용하였다. 이 용액을 -20℃에서 보관하고 다회의 냉동-해동 사이클에 걸쳐서 사용하였다

[16466] *플레이트:*

플레이트	공급사	용도
Greiner 384-웰 평탄 바닥 투명, 폴리프로필렌 플레이트	Greiner, Cat#781201 또는 Cat#781280	화합물 희석액
ECHO LDV 384-웰 플레이트	Labcyte, Cat# LP-0200	화합물 희석액
Greiner 384-웰 흑색, 폴리프로필렌 플레이트	Greiner, Cat# 781076	검정 플레이트

[16467]

[16468] *기기장치:*

기기	용도
Echo (Labcyte # 555)	화합물 희석액
Perkin Elmer Envision, Cat# 2104	플레이트 판독기, FP TAMRA, Ex540/Em590

[16469]

[16470] *시약 제조:*

[16471] 검정 플레이트에서 화합물 희석액의 제조:

[16472] • 9 μL의 DMSO 중 10mM 화합물을 제조하였다

[16473] • 10-포인트, 3-배 희석, 125 μM의 최고의 작업 농도를 표 2에 상세히 기재된 바와 같이 제조하였다.

[16474] • 4개 카피의 화합물 플레이트를 4가지 검정 조건에 대해서 생성하였다.

표 2

포인트	플레이트 유형	소스 (mM)	전환 (nL)	다시 채움 DMSO(nL)	최종 농도 (μM)
1	소스 플레이트 1	10	187.5	0	1,250
2	소스 플레이트 1	10	62.5	125	416.7
3	인터 플레이트 1	1.534	135	52.5	138.9
4	인터 플레이트 1	1.534	45	142.5	46.3
5	인터 플레이트 1	1.534	15	172.5	15.43
6	인터 플레이트 1	1.534	5	182.5	5.144
7	인터 플레이트 2	0.01905	135	52.5	1.715
8	인터 플레이트 2	0.01905	45	142.5	0.5716
9	인터 플레이트 2	0.01905	15	172.5	0.01905
10	인터 플레이트 2	0.01905	5	182.5	0.006351

[16475]

[16476] • 소스 플레이트 1의 화합물 농도는 10mM이다

[16477] • 인터 플레이트(Inter plate) 1의 화합물 농도는 1.534mM이고, 이는 1.2 μL의 10mM 화합물을 6.576 μL DMSO로 전환함으로써 제조된 것이다

[16478] • 인터 플레이트 2의 화합물 농도는 0.01905mM이고, 이는 15 nL의 0.1mM 화합물을 7.858 μL DMSO로 전환함으로써 제조된 것이다

[16479] • 187.5 nL의 DMSO는 표 3에 나타낸 대조 반응을 위하여 칼럼 1,12, 13 및 24에 분배되었고, 187.5 nL의 화합물 희석액은 검정 플레이트에서 칼럼 3 내지 22에 분배되었다

표 3

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	최소 대조군(100% 저해)	cpd 1,10용량,3-배,최고=125 uM										최대 대조군(100% 저해)	최소 대조군(100% 저해)	cpd 17,10용량,3-배,최고=125 uM										최대 대조군(100% 저해)
B		cpd 2,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 18,10 용량,3-배,최고=125 uM										
C		cpd 3,10용량,3-배,최고=125 uM												cpd 19,10용량,3-배,최고=125 uM										
D		cpd 4,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 20,10 용량,3-배,최고=125 uM										
E		cpd 5,10용량,3-배,최고=125 uM												cpd 21,10 용량,3-배,최고=125 uM										
F		cpd 6,10용량,3-배,최고=125 uM												cpd 22,10 용량,3-배,최고=125 uM										
G		cpd 7,10용량,3-배,최고=125 uM												cpd 23,10 용량,3-배,최고=125 uM										
H		cpd 8,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 24,10 용량,3-배,최고=125 uM										
I		cpd 9,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 25,10 용량,3-배,최고=125 uM										
J		cpd 10,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 26,10 용량,3-배,최고=125 uM										
K		cpd 11,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 27,10 용량,3-배,최고=125 uM										
L		cpd 12,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 28,10용량,3-배,최고=125 uM										
M		cpd 13,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 29,10 용량,3-배,최고=125 uM										
N		cpd 14,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 30,10 용량,3-배,최고=125 uM										
O		cpd 15,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 31,10 용량,3-배,최고=125 uM										
P		cpd 16,10 용량,3-배,최고=125 uM												cpd 32,10 용량,3-배,최고=125 uM										

[16480]

[16481] • 검정 완충액을 새롭게 제조하였다: 30mM 바이신(Bicine) pH 8, 0.003% Tween 20, 1.5mM DTT 및 150mM NaCl

[16482] • 4가지 검정 샘플의 제조:

[16483] o PRMT5를 얼음 위에서 해동시키고; Me2, Me0, SAM 및 MTA를 실온에서 해동시켰다. 펩타이드 스톡을 ddH_2O 중에서 7 μM로 희석시켰다.

[16484] o SAM Me2 검정 샘플:

[16485] - 3 X SAM(보조인자): 검정 완충제 중 150 μM SAM(Cayman)을 제조하였다.

[16486] - 1.5 X PRMT5/Me2(최대 대조군): 검정 완충제 중 150nM PRMT5 및 37.5nM Me2를 제조하였다.

[16487] - 1.5 X Me2(최소 대조군): 검정 완충제 중 37.5nM Me2를 제조하였다.

[16488] o Apo-Me0 검정 샘플:

[16489] - 3 X 보조인자 무함유: 검정 완충제만을 제조하였다

[16490] - 1.5 X PRMT5/Me0 (최대 대조군): 검정 완충제 중 150nM PRMT5 및 37.5nM Me2를 제조하였다.

[16491] - 1.5 X Me0 (최소 대조군): 검정 완충제 중 37.5nM Me2를 제조하였다

[16492] o MTA-Me0 검정 샘플:

[16493] - 3 X MTA (보조인자): 검정 완충제 중 150 μM MTA를 제조하였다.

[16494] - 1.5 X PRMT5/Me0 (최대 대조군): 검정 완충제 중 37.5nM PRMT5 및 37.5nM Me0를 제조하였다.

[16495] - 1.5 X Me0 (최소 대조군): 검정 완충제 중 37.5nM Me0를 제조하였다.

[16496] ***검정 절차:***

[16497] • 상기 시약을 준비하였다

[16498] • 5 μL 3X 보조인자 용액을 16-채널 전자 피펫으로 모든 칼럼의 웰에 분배하였다

[16499] • 화합물 함유 검정 플레이트를 1000 rpm에서 60초 회전시켰다

[16500] • 10 μL 최소 대조군(펩타이드) 용액을 16-채널 전자 피펫에 의해 웰(칼럼s 1&13)에 분배하였다.

[16501] • 10 μL 효소 (1.5 X 효소/펩타이드) 용액을 16-채널 전자 피펫에 의해 웰(칼럼 2-12 및 14-24)에 분배하였다.

[16502] • 화합물 함유 검정 플레이트를 1000 rpm에서 60초 회전시키고, 23℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다

[16503] • 절차를 다른 3개의 검정 조건에 대해서 반복하고, 모든 플레이트를 30분 동안 인큐베이션하였다

[16504] • 검정 플레이트는 Envision 기기에서 판독하였다

[16505] ***데이터 분석***

[16506] • 형광 편광을 정규화하여 저해%를 계산한다.

[16507] $$\text{저해 \%} - i = \left(1 - \frac{i-P}{Prmt5_P-P}\right) * 100$$ 방정식 1

[16508] 식 중:

[16509] 저해%는 주어진 농도의 저해제에서의 저해 퍼센트이다

[16510] i는 주어진 저해제 농도에서의 형광 이방성이다

[16511] P는 펩타이드 단독에 의해 주어진 이방성 신호이고, 최소 신호를 나타낸다

[16512] Prmt5_P는 DMSO의 존재하에 Prmt5 및 펩타이드 복합체에 의해 주어진 이방성 신호이고, 최대 형광 이방성 신호를 나타낸다

[16513] • 저해 데이터%는 4-파라미터 로지스틱 모델에 적합화되었다. 최저 및 최고는 각각 0% 및 100%로 고

정되었다. IC_{50} 값이 보고된다.

[16514] • Ki는 Cheng-Prussof 방정식을 사용하여 IC_{50}으로부터 계산될 수 있다:

[16515] $$IC_{50} = Ki \times \left(1 + \frac{[\text{펩타이드}]}{Kd, \text{펩타이드}}\right)$$

[16516] • SAM의 존재하에 수행된 검정의 경우, SAM의 존재 하에 PRMT5에 대한 Me2 펩타이드 결합 친화도는 50nM인 것으로 결정되었고, 펩타이드 농도는 25nM이고, 따라서 $IC_{50}=Ki\times1.5$

[16517] • MTA의 존재하에 수행된 검정의 경우, MTA의 존재 하에 PRMT5에 대한 Me0 펩타이드 결합 친화도는 2nM인 것으로 결정되었고, 펩타이드 농도는 25nM이고, 따라서 $IC_{50}=Ki\times13.5$

[16518] *Envision® 셋업:*

[16519] • 거울 (바코드 682)

[16520] • 필터 (바코드 245)

[16521] • 필터 (바코드 246)

[16522] • 필터 (바코드 132)

[16523] 이 실시예에 대한 데이터는 표 1, 칼럼 4 내지 6에 나타낸다.

[16524] **실시예 793. 세포 검정 - SDMA 세포내 웨스턴 프로토콜**

[16525] HAP1 *MTAP*-동질유전자 세포주 쌍을 Horizon Discovery(HZGHC004894c005)로부터 획득하고, 가습된 10% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 DMEM(ThermoFisher 11965) + 10% FBS(Gemini 100-500)에서 유지시켰다. SAM-협력적 PRMT5 저해제인 GSK3326595는 SelleckChem로부터 공급받았고, 10mM DMSO 스톡으로서 유지시켰다. 모든 시험 화합물은 10mM DMSO 스톡으로서 유지된다.

[16526] 0일째에, *MTAP*-온전한 또는 *MTAP*-결실 세포를 384-웰 플레이트에 파종하고, 16 내지 24시간 동안 가습된 5% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 1일째에, 테스트 화합물을 Tecan D300e 디지털 디스펜서(n=4)를 사용하여 정해진 농도에서 웰에 분배하고, DMSO의 부피를 최고 등급 부피로 정규화하였다. 각 플레이트는 플레이트 대조군으로서 정해진 농도의 GSK33226595가 투여된 웰을 포함한다. 화합물을 가습된 5% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 24시간 동안 세포와 함께 인큐베이션한다.

[16527] 2일째에, 화합물-처리된 세포를 최종 농도의 4% 폼알데하이드로 고정시킨다. 이어서 세포를 1X PBS + 0.1% Triton X-100으로 세척/투과시키고, 이어서 5% 염소 혈청/1X TBS로 차단한다. 이어서, 고정된 세포를 1차 SDMA 항체 칵테일(Cell Signaling 13222)로 4℃에서 하룻밤 인큐베이션한다.

[16528] 3일째에, 세포를 1X PBS + 0.1% Triton X-100으로 세척하고, 이어서 DRAQ5(LiCor 926-32211 및 VWR 10761-508)를 또한 함유하는 NIR 형광 2차 항체 칵테일과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 세포를 1X PBS + 0.1% Triton X-100으로 세척하고, 이어서 ddH20로 재차 세척한다. 이어서, 플레이트를 NIR 형광 이미저(LiCor Odyssey)를 사용하여 영상화한다.

[16529] 데이터 분석을 위하여, SDMA 신호는 DRAQ5 신호로 정규화된다. 검정 배경은 1μM GSK3326595로 처리된 웰로부터의 신호에 의해 결정되고 모든 웰로부터 차감된다. 데이터는 독립적으로 *MTAP*-온전한 세포주 및 *MTAP*-결손된 세포주에 대해서 DMSO 대조군 웰의%로서 플로팅되고, 최대 효과가 0으로 제한되는 4-파라미터 로지스틱(4-PL) 힐(Hill) 방정식에 적합화된다. 적합화는 맞춤화된 데이터 분석 프로토콜의 일부로서 Dotmatics Studies 5.4에서 디폴트 IC50 적합화 절차 또는 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다.

[16530] 이 실험에서 얻어진 데이터는 표 1, 칼럼 7 내지 9에 제시되어 있다.

[16531] **실시예 794. 생존력 검정 프로토콜**

[16532] HAP1 *MTAP*-동질유전자 세포주 쌍은 Horizon Discovery(HZGHC004894c005)로부터 획득하고, 가습된 5 또는 10%

CO2 조직 배양 인큐베이터에서 DMEM(ThermoFisher 11965) + 10% FBS(Gemini 100-500)에 유지하였다. 모든 테스트 화합물은 10mM DMSO 스톡으로서 유지된다.

[16533] 0일째에, *MTAP*-온전한 및 MTAP-결손된 세포를 96-웰 플레이트에 파종하고, 가습된 5 또는 10% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 16 내지 24시간 동안 인큐베이션한다. 1일째에, 테스트 화합물을 Tecan D300e 디지털 디스펜서(n=3)를 사용하여 정의된 농도로 웰에 분배하고, DMSO의 부피를 최고 등급 부피(0.2%)로 정규화한다. 화합물-처리된 플레이트를 가습된 5 또는 10% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 7일 동안 인큐베이션한다.

[16534] 7일째에 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 제거하고 실온으로 평형화되도록 한다. 이어서, ½ 부피의 CellTiter-Glo 발광 세포 생존능 분석 시약(Promega G7572)을 각 웰에 추가하거나 배지를 모든 웰에서 제거하고 CellTiter-Glo 2.0 세포 생존능 분석 시약(Promega G9241)을 1:3으로 희석시킨다. 1X PBS에 추가된다. 첨가 10분 후, Envision 플레이트 판독기에 의해 발광 신호가 감지된다. 데이터는 독립적으로 *MTAP*-온전한 세포주 및 *MTAP*- 결실 세포주에 대한 DMSO 대조군 웰의 %로 표시되고 최대 효과가 0으로 제한되는 4-파라미터 로지스틱(4-PL) Hill 방정식에 적합화된다. 맞춤형 데이터 분석 프로토콜의 일부로 GraphPad Prism 또는 Dotmatics Studies 5.4의 기본 IC50 피팅 절차를 사용하여 수행되었다.

[16535] 이 실험에서 얻어진 데이터는 표 1, 칼럼 10에 제시되어 있다.

[16536] **실시예 795. 조합 생존력 검정 프로토콜**

[16537] SW1573 *MTAP*-동질유전자 세포주 쌍은 MTAP 유전자 발현을 재구성하거나 MTAP-결실된 SW1573 부모 세포주에서 빈 대조군 벡터를 도입함으로써 생성되었다. 세포주는 가습된 5% CO2 조직 배양 인큐베이터의 DMEM + 10% FBS에서 유지되었다. 모든 테스트 화합물은 10mM DMSO 스톡으로 유지된다.

[16538] 0일째에, *MTAP*-온전한 및 *MTAP*- 결실 세포를 384-웰 플레이트에 시딩하고, 가습된 5% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 16-24시간 동안 인큐베이션한다. 1일에 테스트 화합물을 정의된 농도(n=2)로 웰에 분배하고 DMSO의 부피를 최고 등급 부피로 정규화한다. 화합물 처리된 플레이트를 가습된 5% CO2 조직 배양 인큐베이터에서 7일 동안 인큐베이션한다.

[16539] 7일째에 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 제거하고 실온으로 평형화되도록 한다. CellTiter-Glo 시약을 첨가하여 상대 생존력을 평가하고 데이터를 4-파라미터 맞춤 비선형 회귀 모델(GraphPad Prism)을 사용하여 각 세포주에서 각 화합물에 대한 DMSO 대조군의 %로 표시한다. 시너지는 Combenefit 소프트웨어 패키지(버전 2.021)의 HSA 모델에 따라 결정된다.

[16540] *PRMT5 저해제와 MAT2A 저해제는 MTAP 결손 종양에서 잠재적 임상 조합을 나타낸다*

[16541] Marjon 등(Cell Reports 2016) 및 Kalev 등(Cancer Cell 2021)은 MAT2A를 MTAP-결실 종양에서 치료 표적으로 식별한다. 본 발명자들은 MAT2A 저해제와 MTAP-null 세포에서 PRMT5를 선택적으로 표적으로 하는 저해제의 조합이 합리적인 치료 전략을 제시하는지 여부를 평가했다. MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 MAT2A 저해제인 AG-270의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다(도 2).

[16542] 이 조합 효과는 HSA 모델에 따라 시너지 효과가 있으며, 여기서 시너지 점수는 가장 높은 단일 화합물 반응의 과량을 정량화한다(도 3).

[16543] *PRMT5 저해제와 MAPK 또는 KRASG12C 저해제는 MTAP 결손, KRAS 변이 종양에서 잠재적 임상 조합을 나타낸다*

[16544] MTAP-결실은 KRAS 유전자의 돌연변이(예컨대, KRASG12C)와 함께 발생할 수 있다. KRAS 또는 MAPK 경로의 다른 구성원(예컨대, MAPK3, MAPK1, MEK1 및 MEK2)을 표적으로 하는 치료법이 존재한다. 본 발명자들은 MTAP-널 세포에서 PRMT5를 선택적으로 표적으로 하는 저해제와 이러한 저해제의 조합이 치료 전략을 제시하는지 여부를 평가했다.

[16545] MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 KRASG12C 저해제인 AMG-510의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다(도 4).

[16546] MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 MAPK1/MAPK3 저해제(울릭서티닙 및 SCH772984로 예시됨)의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다(도 5).

[16547] MTAP-널 SW1573 암 세포주에서 7-일 생존력 검정에서 예시적인 $MTAP^{null}$-선택적 PRMT5 저해제와 MEK 저해제(트라메티닙으로 예시됨)의 조합은 향상된 세포 생존력 결함을 입증한다(도 6).

[16548] *기타 실시형태*

[16549] 청구범위에서 단수 표현은 반대로 표시되지 않거나 달리 문맥에서 명백하지 않는 한 하나 또는 둘 이상을 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 그룹 구성원 중 하나, 둘 이상 또는 모든 구성원이 반대로 표시되지 않거나 달리 문맥에서 명백하지 않는 한 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 달리 관련되 경우 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 달리 이와 관련되는 실시형태를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 이상 또는 모두가 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 달리 관련되는 실시형태를 포함한다.

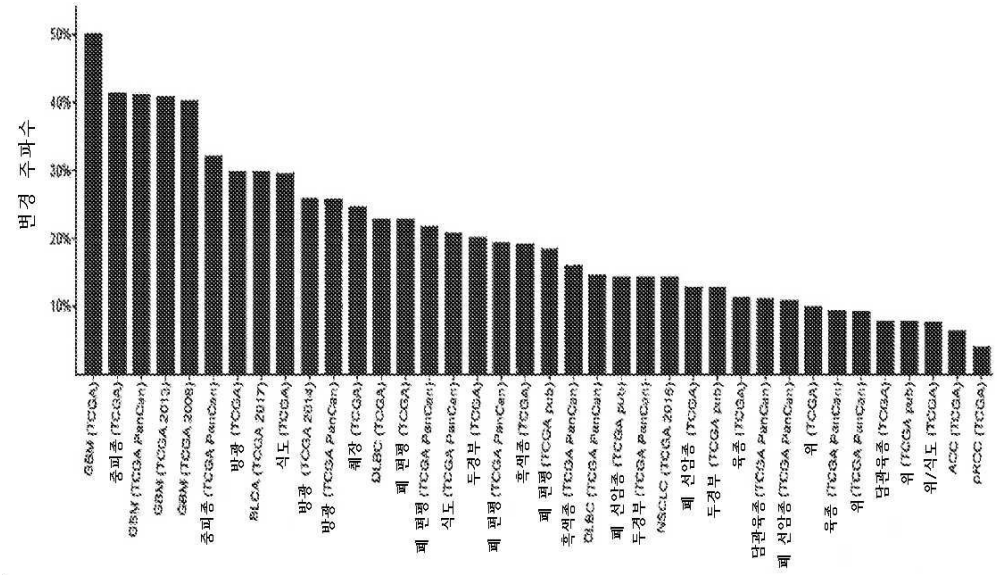
[16550] 또한, 본 발명은 하나 이상의 열거된 청구항으로부터 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 설명 용어가 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 치환을 포괄한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속된 모든 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속된 다른 청구항에서 발견된 하나 이상의 제한 사항을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예컨대, Markush 그룹 형식으로 제시되는 경우, 요소의 각 하위 그룹도 개시되며 임의의 요소(들)는 그룹에서 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양상이 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정 실시형태 또는 본 발명의 양상은, 그러한 요소 및/또는 기능으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순화를 위해, 이들 실시형태는 본 명세서에서 구체적으로 설명되지 않았다. 또한 "포함하는" 및 "함유하는"이라는 용어는 개방적인 것으로 의도되며 추가 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 점에 유의해야 한다. 범위가 주어지면, 종점이 포함된다. 또한, 달리 나타내지 않거나 당업자의 문맥 및 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로 표현되는 값은, 본 발명의 다른 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를, 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 범위 하한 단위의 10분의 1까지 가정할 수 있다.

[16551] 본 출원은 다양한 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사 및 기타 간행물을 참조하며, 이들 모두는 참조에 의해 본 명세서에 원용된다. 원용된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌이 있는 경우, 명세서가 우선한다. 또한, 종래 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 임의의 하나 이상의 청구범위에서 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시형태는 당업자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 본 명세서에서 그 배제가 명시적으로 제시되지 않더라도 이들은 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 실시형태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부에 관계없이 어떤 이유로든 청구범위에서 제외될 수 있다.

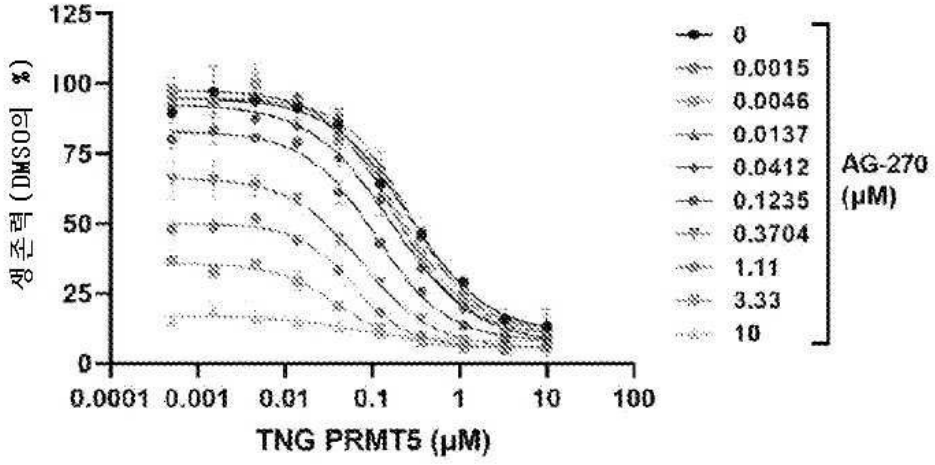
[16552] 당업자라면 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기술된 특정 실시예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 명세서에 기술된 본 실시예의 범위는 상기 설명에 한정되는 것이 아니라 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다. 당업자는 다음의 청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 본 설명에 대한 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

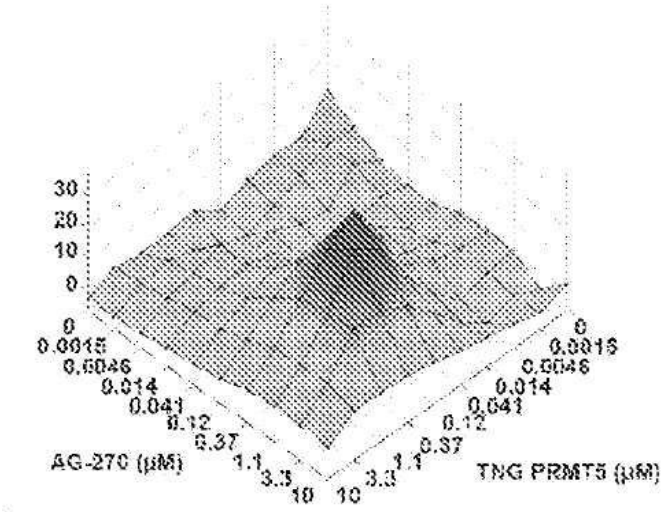
도면1


변경 주파수
50%
40%
30%
20%
10%
GBM (TCGA)
중피종 (TCGA)
GBM (TCGA PanCan)
GBM (TCGA 2013)
GBM (TCGA 2008)
중피종 (TCGA PanCan)
방광 (TCGA)
BLCA (TCGA 2017)
식도 (TCGA)
방광 (TCGA 2014)
방광 (TCGA PanCan)
췌장 (TCGA)
DLBC (TCGA)
폐 편평 (TCGA)
폐 편평 (TCGA PanCan)
식도 (TCGA PanCan)
두경부 (TCGA)
폐 편평 (TCGA PanCan)
흑색종 (TCGA)
폐 편평 (TCGA pub)
흑색종 (TCGA PanCan)
DLBC (TCGA PanCan)
폐 선암종 (TCGA pub)
두경부 (TCGA PanCan)
NSCLC (TCGA 2016)
폐 선암종 (TCGA)
두경부 (TCGA pub)
육종 (TCGA)
담관육종 (TCGA PanCan)
폐 선암종 (TCGA PanCan)
위 (TCGA)
육종 (TCGA PanCan)
위 (TCGA PanCan)
담관육종 (TCGA)
위 (TCGA pub)
위/식도 (TCGA)
ACC (TCGA)
CHOL (TCGA)

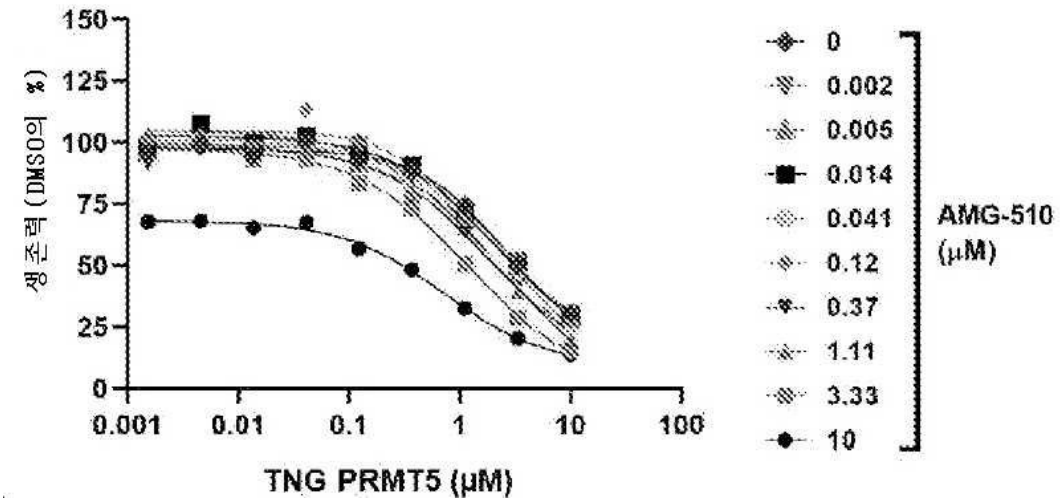
도면2


생존력 (DMSO의 %)
125
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
TNG PRMT5 (μM)
0
0.0015
0.0046
0.0137
0.0412
0.1235
0.3704
1.11
3.33
10
AG-270
(μM)

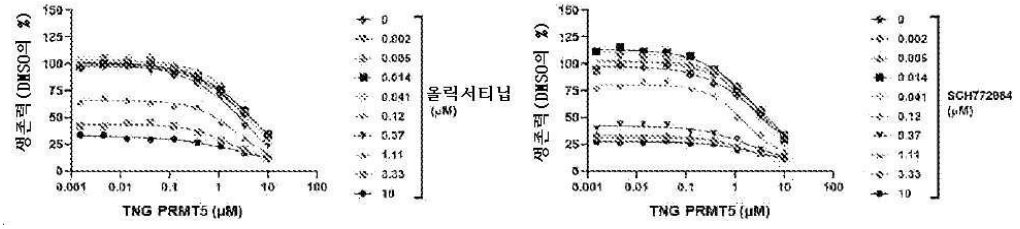
도면3


30
20
10
0
AG-270 (μM)
TNG PRMT5 (μM)

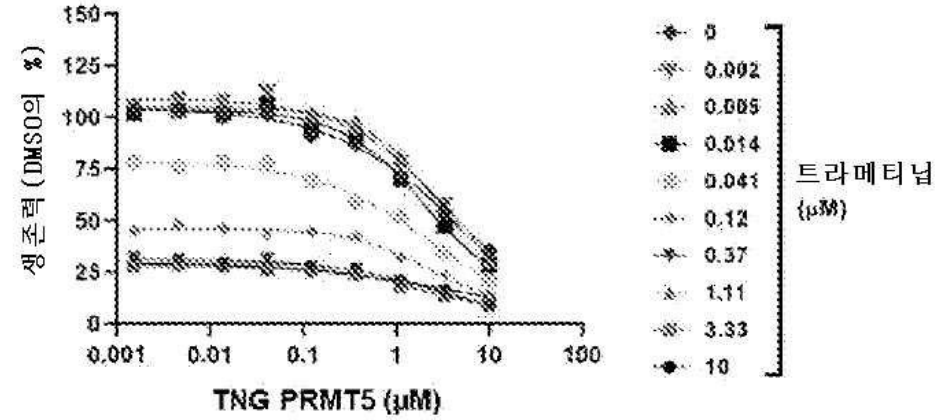
도면4


생존력 (DMSO의 %)
150
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
TNG PRMT5 (μM)
0
0.002
0.005
0.014
0.041
0.12
0.37
1.11
3.33
10
AMG-510
(μM)

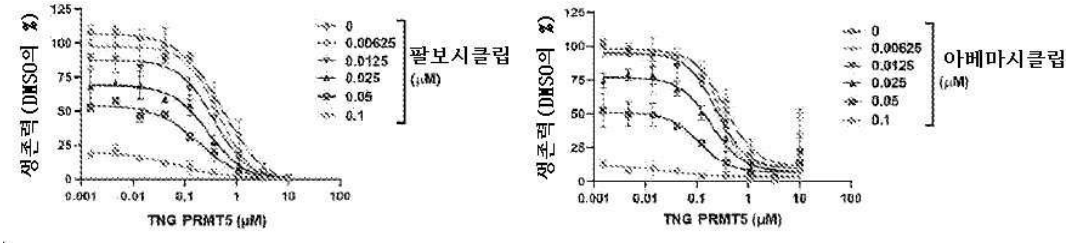
도면5


생존력 (DMSO의 %)
TNG PRMT5 (μM)
올릭서티닙
(μM)
생존력 (DMSO의 %)
TNG PRMT5 (μM)
SCH772984
(μM)

도면6


생존력 (DMSO의 %)
150
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
TNG PRMT5 (μM)
0
0.002
0.005
0.014
0.041
0.12
0.37
1.11
3.33
10
트라메티닙
(μM)

도면7


생존력 (DMSO의 %)
TNG PRMT5 (μM)
0
0.00625
0.0125
0.025
0.05
0.1
팔보시클립
(μM)
생존력 (DMSO의 %)
TNG PRMT5 (μM)
0
0.00625
0.0125
0.025
0.05
0.1
아베마시클립
(μM)