(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0052975
(43) 공개일자 2022년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7009618
(22) 출원일자(국제) 2020년08월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/048070
(87) 국제공개번호 WO 2021/041588
국제공개일자 2021년03월04일
(30) 우선권주장
62/892,799 2019년08월28일 미국(US)

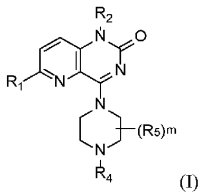
(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
(72) 발명자
벨라파르티, 유펜더
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
올슨, 리차드 이.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **T 세포 활성화제로서 유용한 치환된 피리도피리미디노닐 화합물**

(57) 요 약

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시된다:



(I)

여기서 R_1, R_2, R_4, R_5, 및 m은 본원에 정의되어 있다. 또한, 디아실글리세롤 키나제 알파 (DGKα) 및 디아실글리세롤 키나제 제타 (DGKζ) 중 하나 또는 둘 다의 활성을 억제하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법, 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 바이러스 감염 및 증식성 장애, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

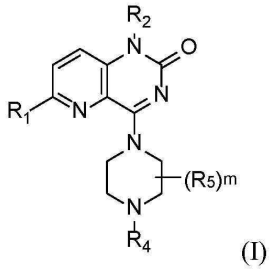
(52) CPC특허분류
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
다르네, 체탄 파드마카르
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
다스굽타, 비레슈와르
미국 18902 펜실베이니아주 도일스타운 브리들 코트 5043
와리에르, 자야쿠마르 산카라
인도 560099 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
라하만, 하시부르
인도 560099 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
잘라감, 프라사다 라오
인도 560099 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
로이, 사우미아
인도 560099 방갈로르 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버스 2 앤드3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
그루넨펠더, 데니스 씨.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염:



(I)

여기서:

R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$, 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, 또는 $-NR_aR_a$이고;

각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐, 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로:

(i) -CN, 또는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$, 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;

(ii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-CH_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디메틸모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메틸피페라지노닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(아세틸피페라지닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메톡시피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(히드록시피페리디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 디옥솔라닐, 피

롤리디노닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는

(iii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_f로 치환되고;

각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴, 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각의 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

R_{4c}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

R_{4d}는 $-OCH_3$이고;

각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

R_d는 F, Cl, -CN, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-NR_cR_c$이고;

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고;

R_2가 H, 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

각각의 R_{2a}가 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐, 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로:

(i) -CN, 또는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나;

(ii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-CH_2NR_aR_a$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-CR_xR_x$(모르폴리닐), $-CR_xR_x$(디플루오로모르폴리닐), $-CR_xR_x$(디메틸모르폴리닐), $-CR_xR_x$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $-CR_xR_x$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-CR_xR_x$(메틸피페라지노닐), $-CR_xR_x$(아세틸피페라지닐), $-CR_xR_x$(피페리디닐), $-CR_xR_x$(디플루오로피페리디닐), $-CR_xR_x$(메톡시피페리디닐), $-CR_xR_x$(히드록시피페리디닐), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는

(iii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

또는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_f로 치환되고;

각각의 R_f가 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴, 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각의 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

R_{4c}가 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_5가 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

각각의 R_x가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이고;

m이 1, 2, 또는 3인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R_1이 Cl, -CN, -OH, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$이고;

R_2가 H, $-CH_3$, 또는 $-CD_3$이고;

R_4가 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고;

R_{4a}가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 옥사디아졸릴, 비시클로[1.1.1]펜타닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 또는 옥소디히드로벤조[d]옥사졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OC(CH_3)_2CN$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸시클로프로필, -O(시클로프로필), -O((에톡시카르보닐)시클로프로필), 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 테트라히드로피라닐, 디옥솔라닐, $-CH_2$(모르폴리닐), $-CH_2$(디플루오로모르폴리닐), $-CH_2$(디메틸모르폴리닐), $-CH_2$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $-CH_2$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-CH_2$(메틸피페라지노닐), $-CH_2$(아세틸피페라지닐), $-CH_2$(피페리디닐), $-CH_2$(디플루오로피페리디닐), $-CH_2$(메톡시피페리디닐), $-CH_2$(히드록시피페리디닐), $-C(CH_3)_2$(모르폴리닐), $-OCH_2$(시클로프로필), $-OCH_2$(메틸시클로프로필), $-OCH_2$(메틸아제티디닐), $-OCH_2$(옥세타닐), $-OCH_2$(테트라히드로피라닐), $-OCH_2$(티아졸릴), 또는 $-OCH_2CH_2$(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

R_{4b}가

(i) -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이거나;

(ii) 페닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_5가 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N_3$, 또는 $-CH_2NHC(O)OCH_3$이고;

m이 2인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_4가 $-CH_2R_{4a}$인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고;

R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 옥사디아졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 또는 옥소디히드로벤조[d]옥사졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2Br$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CF_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OC(CH_3)_2CN$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸시클로프로필, -O(시클로프로필), -O((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-OCH_2$(시클로프로필), $-CH_2$(피페리디닐), 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 테트라히드로피라닐, 디옥솔라

닐, -CH_2(모르폴리닐), -CH_2(디플루오로모르폴리닐), -CH_2(디메틸모르폴리닐), -CH_2(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), -CH_2(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), -CH_2(메틸피페라지노닐), -CH_2(아세틸피페라지닐), -CH_2(피페리디닐), -CH_2(디플루오로피페리디닐), -CH_2(메톡시피페리디닐), -CH_2(히드록시피페리디닐), -$C(CH_3)_2$(모르폴리닐), -OCH_2(시클로프로필), -OCH_2(메틸시클로프로필), -OCH_2(메틸아제티디닐), -OCH_2(옥세타닐), -OCH_2(테트라히드로피라닐), -OCH_2(티아졸릴), 또는 -OCH_2CH_2(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

R_{4b}가 -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, 또는 -$CH(CH_3)_2$인

화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4가 -$CHR_{4a}R_{4b}$이고;

R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 또는 옥사디아졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -CH_3, -$C(CH_3)_3$, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_2(시클로프로필), 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

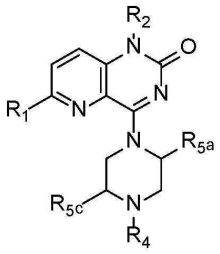
R_{4b}가 페닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CH_3, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -OCF_3, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인

구조를 갖는

화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염:



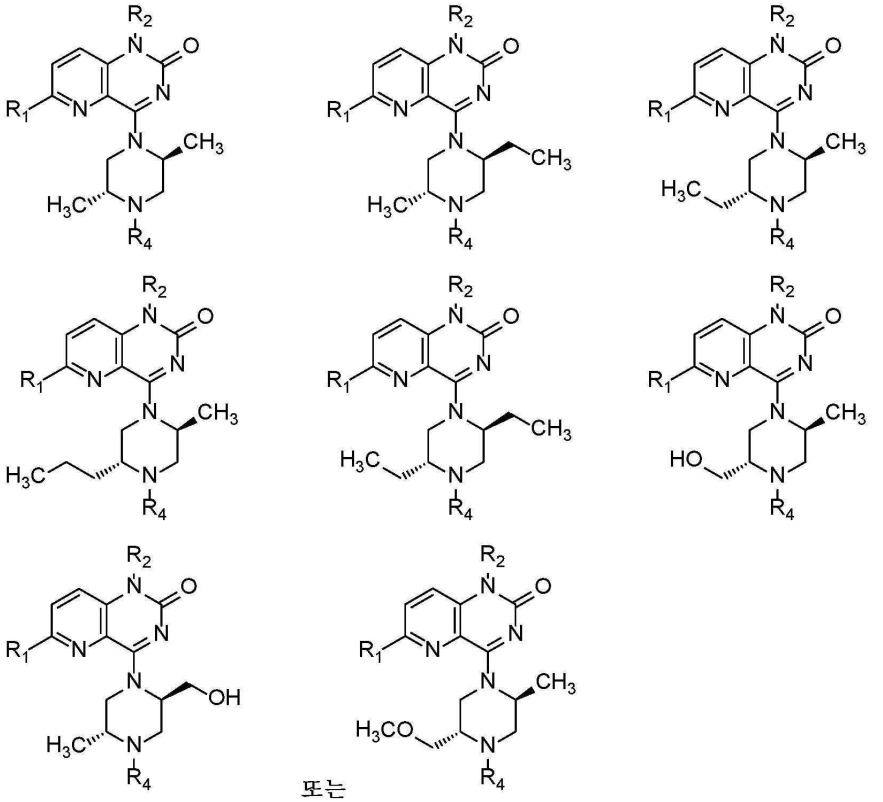
여기서:

R_{5a}는 -CH_3 또는 -CH_2CH_3이고;

R_{5c}는 -CH_3, -CH_2CH_3, 또는 -$CH_2CH_2CH_3$이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염:



또는

.

청구항 9

제8항에 있어서,

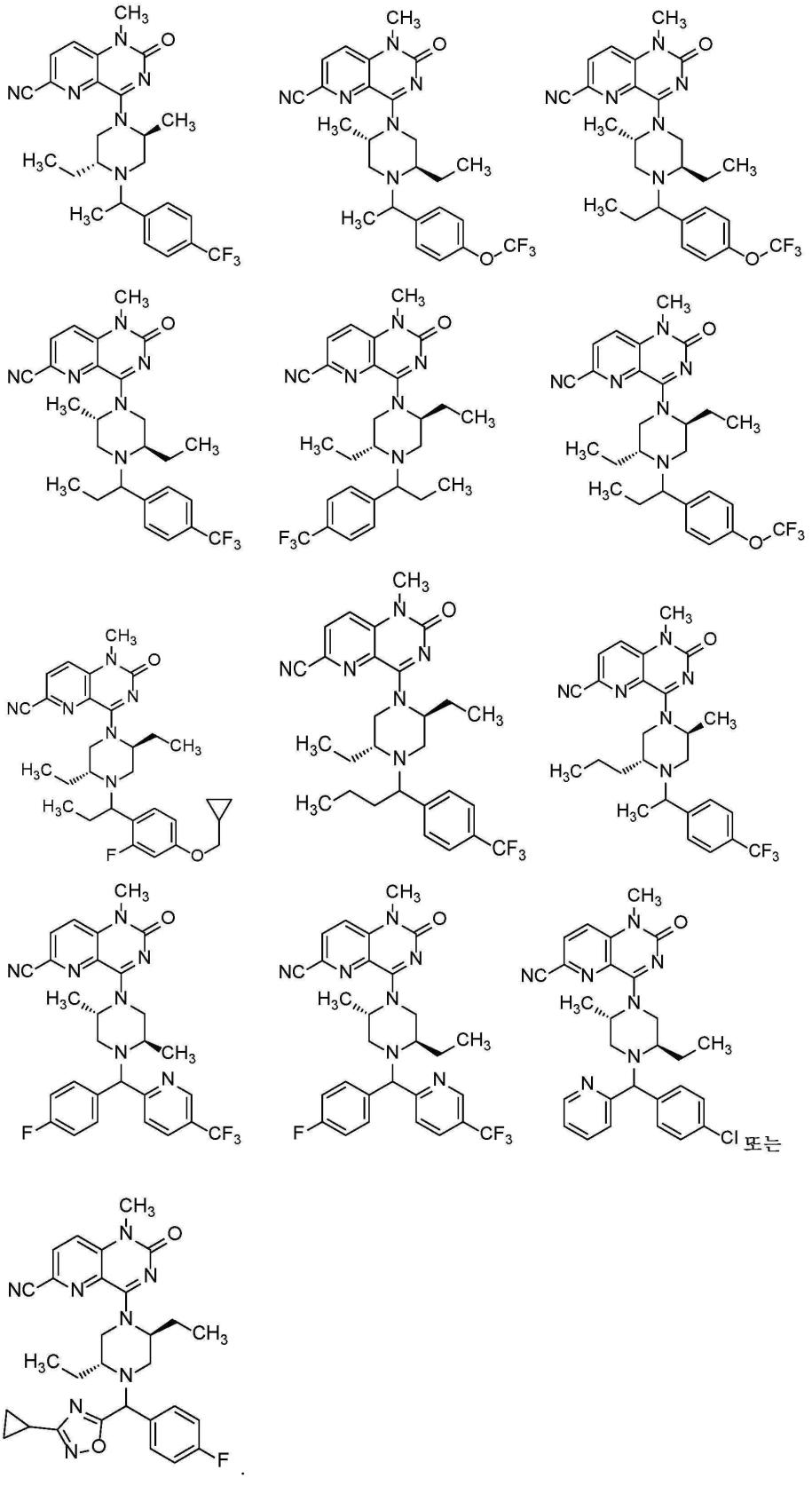
R_1이 -CN이고;

R_2가 $-CH_3$인

화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기와 같은 화합물 또는 그의 염:



청구항 11

제1항에 있어서, 하기와 같은 화합물 또는 그의 염:

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (1-2);

4-((2s, 5r)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (3-4);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (5-6);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (7-8);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (9-10);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (11-12);

4-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (13);

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (14-15);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (16-17);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (18-19);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (20-21);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (22);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (23-24);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (25-26);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (27);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (28-29);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (30-31);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (32-33);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (34-35);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (36-37);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (38-39);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (40-41);

4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (42-43);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (44-45);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (46-47);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (48-49);

4-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (50-51);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (52-53);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (54);

4-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (55);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (56-57);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (58-59);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (60-61);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (62);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (63-64);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (65-66);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (67-68);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (69-70);

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (71-72);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (73-74);

4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (75-76);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (77-78);

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (79-80);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (81-82);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (83-84);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (85-86);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (87-88);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (89-90);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (91-92);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (93-94);

4-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95-96);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (97-98);

4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (99-100);

4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (101-102);

4-((2S,5R)-4-((2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (103-104);

6-클로로-4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (105);

4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (106-107);

4-((2S,5R)-4-((3-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (108-109);

4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (110-111);

4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (112-113);

4-((2S,5R)-2-에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (114-115);

4-((2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (116-117);

4-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (118-119);

4-((2S,5R)-2-에틸-4-((4-플루오로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (120-121);

4-((2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (122-123);

4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (124-125);

4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (126-127);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (128-129);

4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (130);

4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (131-132);

4-((2S,5R)-4-(3,4-디플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (133);

4-((2S,5R)-4-(2-클로로-4,5-디플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (134);

4-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (135);

4-((2S,5R)-4-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (136);

4-((2S,5R)-4-(4-이소프로필벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (137);

4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (138-139);

4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (140-141);

4-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (142-143);

4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (144-145);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (146-147);

4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (148-149);

4-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (150-151);

4-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (152-153);

4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (154-155);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (156-157);

4-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (158-159);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (160-161);

4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (162-163);

4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (164-165);

4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (166-167);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (168-169);

4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (170-171);

6-클로로-4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (172);

6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (173);

4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (174-175);

4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (176-177);

4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (178-179);

6-클로로-4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (180);

4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (181-182);

4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (183-184);

4-((2S,5R)-4-(4-(시클로프로필메톡시)벤질)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (185);

6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (186);

6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (187);

6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (188-189);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(메톡시-d_3)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (190-191);

4-((2S,5R)-4-(1-(6-시클로프로필피리딘-3-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (192-193);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (194-195);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시아노프로판-2-일)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (196-197);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (198-199);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (200-201);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (202-203);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (204);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (205);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (206-207);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (208-209);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (210-211);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (212-213);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (214-215);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (216-217);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (218-219);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (220-221);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (222-223);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (224-225);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (226-227);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-메틸피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (228-229);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (230-231);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (232-233);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (234-235);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(p-톨릴)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (236-237);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (238-239);

4-((2S,5R)-4-(1-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (240-241);

4-((2S,5R)-4-(4-시클로프로필-2-플루오로벤질)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (242);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (243-244);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (245-246);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (247-248);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (249-250);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시아노프로판-2-일)페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (251-252);

4-((2S,5R)-4-(1-(2-시클로프로필벤조[d]옥사졸-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (253-254);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로폭시페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (255-256);

4-((2S,5R)-4-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (257-258);

에틸 (1S,2S)-2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트 (259-260);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (261-262);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (263-264);

메틸 4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (265-266);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(모르폴리노메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (267-268);

4-((2S,5R)-4-((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (269);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (270-271);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (272);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (273-274);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (275-276);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (277-278);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (279-280);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(피페리딘-1-일메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (281-282);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (283-284);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (285-286);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (287-288);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (289-290);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (291-292);

4-((2S,5R)-4-((3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (293);

4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (294-295);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (296-297);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (298-299);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (300-301);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (302-303);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (304-305);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-에톡시페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (306-307);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (308-309);

4-((2S,5R)-4-(4-에톡시벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (310);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로폭시페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (311-312);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (313-314);

4-((2S,5R)-4-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (315-316);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시아노프로판-2-일)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (317-318);

4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (319-320);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-브로모페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (321-322);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)-2-메틸프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (323-324);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (325-326);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2,6-디플루오로페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (327-328);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (329-330);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-디옥솔란-2-일)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (331-332);

4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (330-334);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (335-336);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메톡시)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (337-338);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시클로프로필에톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (339-340);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(옥세탄-3-일메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (341-342);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-((1-메틸아제티딘-3-일)메톡시)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (343-344);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-((1-메틸시클로프로필)메톡시)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (345-346);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(티아졸-2-일메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (347-348);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (349);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-(모르폴리노메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (350-351);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-((디메틸아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (352-353);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-(피페리딘-1-일메틸)-4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (354-355);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-시아노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (356-357);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (358);

메틸 (4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)에틸)벤질)카르바메이트 (359-360);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (361-362);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (363-364);

4-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메틸프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (365-366);

4-((2S,5R)-4-(1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-메틸프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (367-368);

2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세토니트릴 (369);

6-클로로-4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (370);

4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (371-372);

4-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (373-374);

4-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (375);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-시아노프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (376-377);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (378-379);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (380-381);

6-클로로-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (382);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (383);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (384);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (385-386);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (387-388);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (389);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (390-391);

4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (392-393);

6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (394);

1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (395-396);

6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (397);

4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (398-399);

4-((2S,5S)-5-(에톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (400-401);

4-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (402);

4-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (403);

4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (404-405);

4-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (406-407);

6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (408);

4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (409-410);

4-((2R,5R)-5-에틸-2-(히드록시메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (411-412);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (413-414);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (415-416);

6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (417-418);

4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (419-420);

6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-

d]피리미딘-2(1H)-온 (421-422);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(히드록시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (423);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(메톡시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (424-425);

6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (426);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (427-428);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-에톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (429-430);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(2-(디메틸아미노)에톡시)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (431-432);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(2-메톡시에톡시)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (433-434);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (435-436);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-6-에톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (437-438);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(디플루오로메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (439-440);

6-(디플루오로메틸)-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (441-442);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (443);

4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(디플루오로메톡시)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (444-445);

6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물) (446);

4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (447-449);

4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (450-452);

4-((2S,5R)-4-(1-시클로프로필프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (453-455);

4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (456-458); 또는

4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (459-460).

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포

함하는 제약 조성물.

청구항 13

암 또는 바이러스 감염인 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 바이러스 감염인 질환을 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암이 결장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 신암, 두경부암, 림프종, 백혈병 및 흑색종으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 15

디아실글리세롤 키나제 알파 (DGKα) 및 디아실글리세롤 키나제 제타 (DGKζ)로부터 선택된 디아실글리세롤 키나제 중 적어도 1종의 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 디아실글리세롤 키나제 알파 (DGKα) 및 디아실글리세롤 키나제 제타 (DGKζ)로부터 선택된 디아실글리세롤 키나제 중 적어도 1종의 활성을 억제하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 8월 28일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/892,799를 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 T 세포를 활성화시키고/거나, T 세포 증식을 촉진하고/거나, 항종양 활성을 나타내는 치환된 피리도피리미디노닐 화합물에 관한 것이다. 치환된 피리도피리미디노닐 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 본 발명은 증식성 장애, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 인간의 암은 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성하는 수많은 유전적 변경 및 후성적 변경을 갖는다 (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 정교한 특이성 및 광범위한 능력을 갖는 강력한 항암 잠재력을 지니고 있다. 또한, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 구성 요소를 보여준다. 이들 적응 면역계의 모든 속성들의 성공적인 활용은, 모든 암 치료 양식들 중에서도 면역요법을 특별하게 할 것이다. 그러나, 암에 대한 내인성 면역 반응이 전임상 모델 및 환자에게서 관찰되긴 하지만, 이러한 반응은 효과적이지 못하며, 정착된 암은 "자기"로서 간주되고, 면역계에 의해 관용된다. 이러한 관용 상태에 기인하여, 종양은 항종양 면역을 적극적으로 파괴하기 위해 몇 가지 별개의 메카니즘을 악용할 수 있다. 이들 메카니즘은 기능장애성 T-세포 신호전달 (Mizoguchi et al., (1992) Science 258:1795-98), 억제성 조절 세포 (Facciabene et al., (2012) Cancer Res. 72:2162-71), 및 면역 파괴를 피하기 위해 종양에 의한 부수적 손상으로부터 정상 조직을 보호하고 적응 면역 반응의 강도를 하향 조정해 주는 작용을 하는 내인성 "면역 체크포인트"의 편입 (Topalian et al., (2012) Curr. Opin. Immunol. 24:1-6; Mellman et al. (2011) Nature 480:480-489)을 포함한다.

[0006] 디아실글리세롤 키나제 (DGK)는 디아실글리세롤의 포스파티드산으로의 전환을 매개하여 TCR 신호전달 경로를 통해 전파되는 T 세포 기능을 종결시키는 지질 키나제이다. 따라서, DGK는 세포내 체크포인트로서의 역할을 하고, DGK의 억제는 T 세포 신호전달 경로 및 T 세포 활성화를 증진시킬 것으로 예상된다. 지지 증거는 과다-반응성 T 세포 표현형 및 개선된 항종양 면역 활성을 나타내는 DGKα 또는 DGKζ 녹-아웃 마우스 모델을 포함한다 (Riese M.J. et al., Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y et al., Nature Immunology, (2006) 12:1343; Olenchock B.A. et al., (2006) 11: 1174-81). 또한, 인간 신세포 암종 환자로부터 단리된 종양 침윤 림프구는 DGKα를 과다발현하며, 이는 T 세포 기능을 억제한다는 것이 관찰되었다 (Prinz, P.U. et al., J Immunology (2012) 12:5990-6000). 따라서, DGKα 및 DGKζ는 암 면역요법을 위한 표

적으로 여겨진다 (Riese M.J. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108; Chen, S.S. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130; Avila-Flores, A. et al., Immunology and Cell Biology (2017) 95: 549-563; Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16; Krishna, S., et al., Front Immunology (2013) 4:178; Jing, W. et al., Cancer Research (2017) 77: 5676-5686).

[0007] DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서 유용한 화합물에 대한 필요가 존재한다. 추가적으로, 다른 디아실글리세롤 키나제, 단백질 키나제 및/또는 다른 지질 키나제에 비해 선택성을 갖는, DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서 유용한 화합물에 대한 필요가 존재한다.

[0008] 따라서, T 세포 활성화를 회복시키고/거나, 항원 역치를 낮추고/거나, 항종양 기능성을 증진시키고/거나, 하나 이상의 내인성 면역 체크포인트, 예컨대 PD-1, LAG-3 및 TGFβ의 억제 효과를 극복하는데 안전하고 효과적인 작용제가 증식성 장애, 예컨대 암, 뿐만 아니라 바이러스 감염을 갖는 환자의 치료를 위한 중요한 부가일 것이다.

발명의 내용

[0009] 본 출원인은 DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서의 활성을 갖는 화합물을 발견하였다. 추가로, 본 출원인은 DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서의 활성을 가지고, 다른 디아실글리세롤 키나제, 단백질 키나제 및/또는 다른 지질 키나제에 비해 선택성을 갖는 화합물을 발견하였다. 이들 화합물은 이들의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용하도록 제공된다.

[0010] 본 발명은 DGKα, DGKζ, 또는 DGKα 및 DGKζ 둘 다의 억제제로서 유용한 화학식 (I)의 치환된 피리도피리미디노닐 화합물 및 그의 염 및 전구약물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 포유동물 환자에게 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, DGKα, DGKζ, 또는 DGKα 및 DGKζ 둘 다의 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

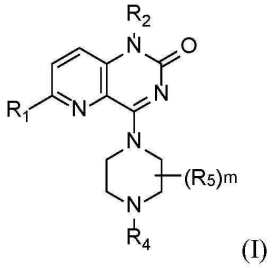
[0015] 본 발명은 또한 증식성 장애, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0016] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 바이러스 감염 및 다양한 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역, 예컨대 바이러스 감염 및 암에서 질환 또는 장애의 진행을 치료하거나, 예방하거나, 또는 지연시키는데 유용하다.

[0017] 본 발명의 이들 및 다른 특징은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 설명될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



(I)

[0019]

[0020] 여기서:

[0021] R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4}

시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$, 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

[0022] 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, 또는 $-NR_aR_a$이고;

[0023] 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0024] 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0025] R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0026] 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐, 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

[0027] R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

[0028] R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로:

[0029] (i) -CN, 또는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$, 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;

[0030] (ii) C_{3-8} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-CH_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디메틸모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메틸피페라지노닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(아세틸피페라지닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메톡시피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(히드록시피페리디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0031] (iii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

[0032] 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_f로 치환되고;

[0033] 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴, 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각의 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0034] R_{4c}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0035] R_{4d}는 $-OCH_3$이고;

[0036] 각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0037] R_d는 F, Cl, -CN, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

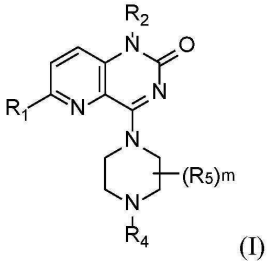
[0038] 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

[0039] 각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-NR_cR_c$이고;

[0040] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0041] n은 0, 1 또는 2이다.

[0042] 본 발명의 제2 측면은 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:

[0043] 

(I)

[0044] 여기서:

[0045] R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$, 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

[0046] 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, 또는 $-NR_aR_a$이고;

[0047] 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0048] 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0049] R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0050] 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐, 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

[0051] R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$, 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

[0052] R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로:

[0053] (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$, 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나;

[0054] (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0055] (iii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나;

[0056] 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_f로 치환되고;

[0057] 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴, 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각의 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0058] R_{4c}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0059] R_{4d}는 $-OCH_3$이고;

[0060] 각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0061] R_d는 F, Cl, -CN, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0062] 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

[0063] 각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-NR_cR_c$이고;

[0064] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0065] n은 0, 1 또는 2이다.

[0066] 한 실시양태에서, R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; R_2가 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R_{2a}가 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐, 또는 C_{3-4} 알키닐이고; R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) -CN, 또는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$,

C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나; (ii) C_{3-6} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-CH_2NR_aR_a$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-CR_xR_x$(모르폴리닐), $-CR_xR_x$(디플루오로모르폴리닐), $-CR_xR_x$(디메틸모르폴리닐), $-CR_xR_x$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $-CR_xR_x$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-CR_xR_x$(메틸피페라지노닐), $-CR_xR_x$(아세틸피페라지닐), $-CR_xR_x$(피페리디닐), $-CR_xR_x$(디플루오로피페리디닐), $-CR_xR_x$(메톡시피페리디닐), $-CR_xR_x$(히드록시피페리디닐), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (iii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_f로 치환되고; 각각의 R_f가 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴, 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각의 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4c}가 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_5가 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고; 각각의 R_x가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$이고; m이 1, 2, 또는 3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0067] 한 실시양태에서, R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$, 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; 각각의 R_{1a}가 독립적으로 F, Cl, 또는 -CN이고; 각각의 R_a가 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R_2가 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R_{2a}가 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐, 또는 C_{3-4} 알키닐이고; R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나; (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플

루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (iii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_f로 치환되고; 각각의 R_f가 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, =O, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, 또는 C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴, 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각의 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4c}가 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_5가 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고; m이 1, 2, 또는 3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0068] 한 실시양태에서, R_1이 Cl 또는 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_4가 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 비시클로[1.1.1]펜타닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 옥사디아졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 또는 옥소디히드로벤조[d]옥사졸릴이고, 각각은 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 (i) $-CH_3$ 및 $-CH_2CH_3$이거나; 또는 (ii) 페닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티아졸릴이고, 각각은 F, Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_5가 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2OCH_3$이고; m이 2인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0069] 한 실시양태에서, R_1이 Cl, -CN, -OH, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$이고; R_2가 H, $-CH_3$, 또는 $-CD_3$이고; R_4가 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 시클로헥실, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 옥사디아졸릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 또는 옥소디히드로벤조[d]옥사졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OC(CH_3)_2CN$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸시클로프로필, -O(시클로프로필), -O((에톡시카르보닐)시클로프로필), 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 테트라히드로피라닐, 디옥솔라닐, $-CH_2$(모르폴리닐), $-CH_2$(디플루오로모르폴리닐), $-CH_2$(디메틸모르폴리닐), $-CH_2$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $-CH_2$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-CH_2$(메틸피페라지노닐), $-CH_2$(아세틸피페라지닐), $-CH_2$(피페리디닐), $-CH_2$(디플루오로피페리디닐), $-CH_2$(메톡시피페리디닐), $-CH_2$(히드록시피페리디닐), $-C(CH_3)_2$

(모르폴리닐), -OCH_2(시클로프로필), -OCH_2(메틸시클로프로필), -OCH_2(메틸아제티디닐), -OCH_2(옥세타닐), -OCH_2(테트라히드로피라닐), -OCH_2(티아졸릴), 또는 -OCH_2CH_2(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 (i) -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, 또는 -$CH(CH_3)_2$이거나; 또는 (ii) 페닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각이 F, Cl, Br, -CH_3, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -OCF_3, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_5가 독립적으로 -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$CH_2OCH_2CH_3$, -CH_2NH_2, -CH_2N_3, 또는 -$CH_2NHC(O)OCH_3$이고; m이 2인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0070] 한 실시양태에서, R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, -NR_aR_a, -$S(O)_nCH_3$, 또는 -$P(O)(CH_3)_2$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 Cl, -CN, -OH, -CHF_2, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -$OCH_2CH_2OCH_3$, 또는 -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$인 화합물이 포함된다.

[0071] 한 실시양태에서, R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, -NR_aR_a, -$S(O)_nCH_3$, 또는 -$P(O)(CH_3)_2$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, -CH_3, 시클로프로필, -OCH_3, 또는 -NH_2인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_1이 Cl 또는 -CN인 화합물이 포함된다. 추가로, 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN인 화합물이 포함된다.

[0072] 한 실시양태에서, R_2가 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬, 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_2가 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_2가 H 또는 -CH_3인 화합물이 포함된다. 추가로, 이러한 실시양태에서, R_1이 -CH_3인 화합물이 포함된다. 추가로, 이러한 실시양태에서, R_2가 H, -CH_3, 또는 -CD_3인 화합물이 포함된다.

[0073] 한 실시양태에서, R_2가 H인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0074] 한 실시양태에서, R_2가 -CH_3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0075] 한 실시양태에서, R_2가 -CD_3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0076] 한 실시양태에서, R_4가 -CH_2R_{4a} 또는 -$CH_2CH_2R_{4a}$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_4가 -CH_2R_{4a} 또는 -CD2R_{4a}인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피라닐, 벤족사지닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 퀴놀리닐이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$C(O)CH_3$, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, 시아노시클로프로필 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 추가로, 이러한 실시양태에서 R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔릴이고, 각각이 F, Cl, -CN, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CF_3, -OCH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_2(시클로프로필), 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0077] 한 실시양태에서, R_4가 -CH_2R_{4a}인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서 R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피라닐, 벤족사지닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 또는 퀴놀리닐이고, 각각이 F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$C(O)CH_3$, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, 시아노시클로프로필, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 페닐, 피리

디닐, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔릴이고, 각각은 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0078] 한 실시양태에서, R_4가 $-CH_2R_{4a}$이고; R_{4a}가 C_{3-8} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-CH_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디메틸모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메틸피페라지노닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(아세틸피페라지닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메톡시피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(히드록시피페리디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0079] 한 실시양태에서, R_4가 $-CH_2R_{4a}$이고; R_{4a}가 C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이들 각각이 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-CH_2NR_aR_a$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-CR_xR_x$ (모르폴리닐), $-CR_xR_x$ (디플루오로모르폴리닐), $-CR_xR_x$ (디메틸모르폴리닐), $-CR_xR_x$ (옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $-CR_xR_x$ (옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-CR_xR_x$ (메틸피페라지노닐), $-CR_xR_x$ (아세틸피페라지닐), $-CR_xR_x$ (피페리디닐), $-CR_xR_x$ (디플루오로피페리디닐), $-CR_xR_x$ (메톡시피페리디닐), $-CR_xR_x$ (히드록시피페리디닐), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$(메톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 시클로헥실, 페닐, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔릴이고, 각각은 F, Cl, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 시클로프로필, 및 $-OCH_2$(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0080] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 (i) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로

필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 (i) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 페닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티아졸릴이고, 각각은 F, Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔릴이고, 각각은 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 페닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 또는 티아졸릴이고, 각각은 F, Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0081] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 (i) C_{3-6} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-CH_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디메틸모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메틸피페라지노닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(아세틸피페라지닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메톡시피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(히드록시피페리디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(테트라히드로피라닐),

$-O(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 페닐, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, Br, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0082] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 (i) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$ 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 또는 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 페닐, 피리디닐, 또는 벤조[d][1,3]디옥솔릴이고, 각각은 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 $-CH_3$ 및 $-CH_2CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0083] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 (i) C_{3-8} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2}

시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-CH_2NR_aR_a$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-2}NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디메틸모르폴리닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $(CR_xR_x)_{1-2}$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메틸피페라지노닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(아세틸피페라지닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(디플루오로피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(메톡시피페리디닐), $-(CR_xR_x)_{1-2}$(히드록시피페리디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CR_xR_x)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CR_xR_x)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 -CN, 또는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$, 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_{4a}가 (i) C_{3-6} 카르보시클릴, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 페닐, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 각각은 F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 브로모알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-CH_2NR_aR_a$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{1-3} 시아노알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-CR_xR_x$(모르폴리닐), $-CR_xR_x$(디플루오로모르폴리닐), $-CR_xR_x$(디메틸모르폴리닐), $-CR_xR_x$(옥사아자비시클로[2.2.1]헵타닐), $-CR_xR_x$(옥사아자스피로[3.3]헵타닐), $-CR_xR_x$(메틸피페라지노닐), $-CR_xR_x$(아세틸피페라지닐), $-CR_xR_x$(피페리디닐), $-CR_xR_x$(디플루오로피페리디닐), $-CR_xR_x$(메톡시피페리디닐), $-CR_xR_x$(히드록시피페리디닐), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$((에톡시카르보닐)시클로프로필), $-O(CH_2)_{0-2}$(옥세타닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(메틸아제티디닐), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(테트라히드로피라닐), $-O(CH_2)_{0-2}$(티아졸릴), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 디옥솔라닐, 피롤리디노닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬, 4- 내지 10-원 헤테로시클릴, 모노- 또는 비시클릭 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고, 상기 시클릭 기는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_{4b}가 -CN, 또는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물이 포함된다.

[0084] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0085] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 -CN, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제

공된다.

[0086] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 -CN인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0087] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0088] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0089] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0090] 한 실시양태에서, m이 1, 2 또는 3이고; 각각의 R_5가 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 4- 내지 10-원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 각각의 R_5가 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2OCH_3$인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

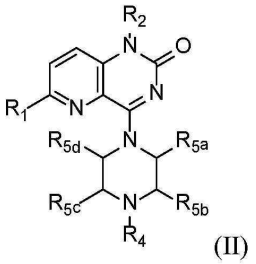
[0091] 한 실시양태에서, m이 0인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0092] 한 실시양태에서, m이 1, 2, 또는 3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, m이 1 또는 2인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, m이 1인 화합물이 포함된다.

[0093] 한 실시양태에서, m이 2 또는 3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, m이 2인 화합물이 포함된다.

[0094] 한 실시양태에서, m이 3인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0095] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

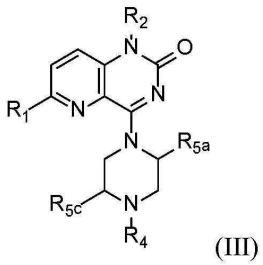


(II)

[0096]

[0097] 여기서 R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, 및 R_{5d} 중 1, 2, 또는 3개는 각각 R_5이고, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, 및 R_{5d}의 나머지는 각각 수소이다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R_5가 독립적으로 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴, 또는 메틸피리디닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, 각각의 R_5가 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N_3$, 또는 $-CH_2NHC(O)OCH_3$인 화합물이 포함된다.

[0098] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



(III)

[0099]

[0100] 여기서 R_{5a} 및 R_{5c}는 각각 R_5이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 수소이다. 이러한 실시양태에서, (i) R_{5a}가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이거나; 또는 (ii) R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2OCH_3$인 화합물이 포함된다.

[0101] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0102] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0103] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_2CH_3$이고 R_{5c}가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0104] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_2CH_3$이고 R_{5c}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0105] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2OH$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0106] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2OCH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0107] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2OCH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0108] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0109] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2N_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

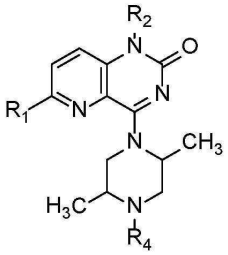
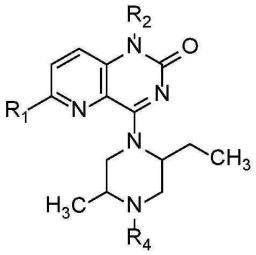
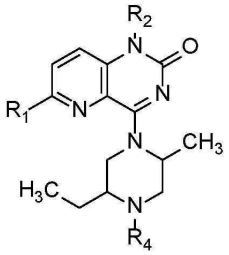
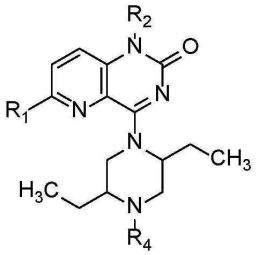
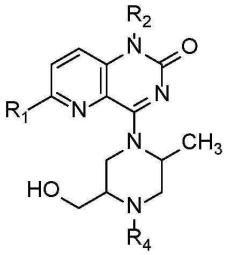
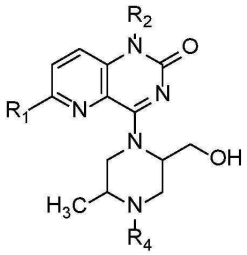
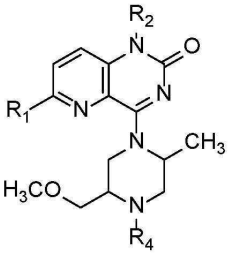
[0110] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2NH_2$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0111] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2NHC(O)OCH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0112] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_2OH$이고 R_{5c}가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0113] 한 실시양태에서, R_{5a}가 $-CH_2OCH_3$이고 R_{5c}가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

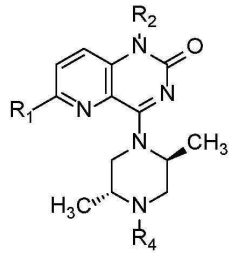
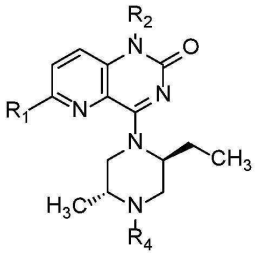
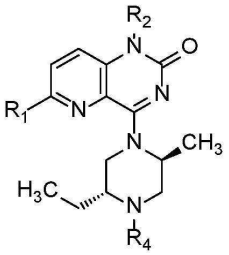
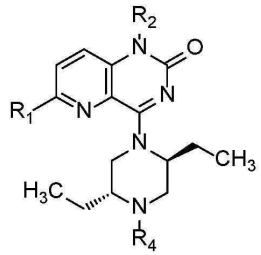
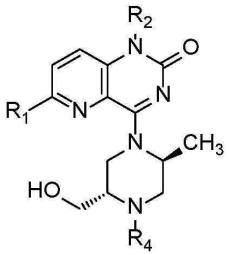
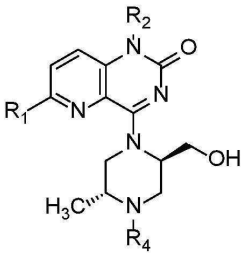
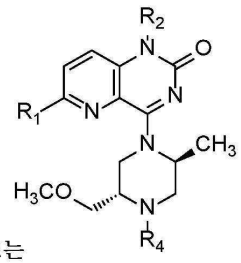
[0114] 한 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

또는

[0115] .

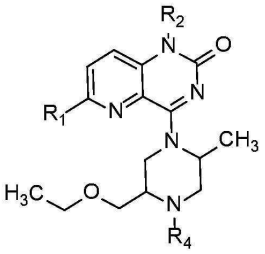
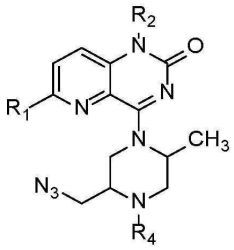
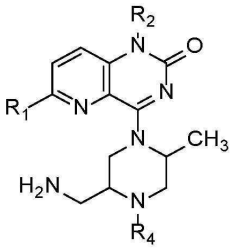
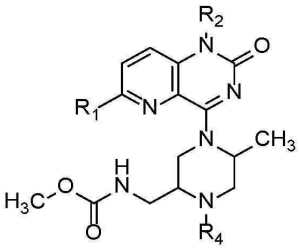
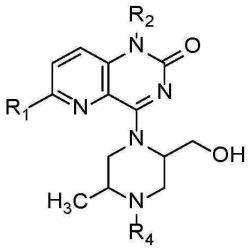
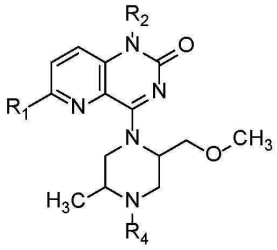
[0116] 한 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

또는

[0117] .

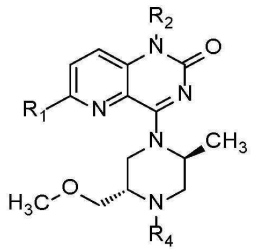
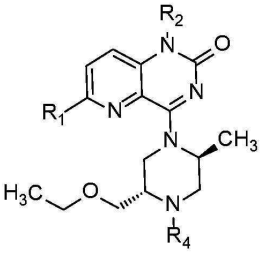
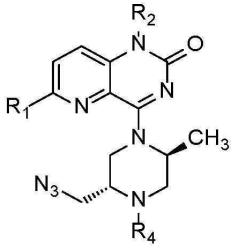
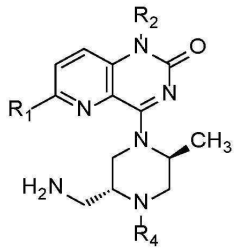
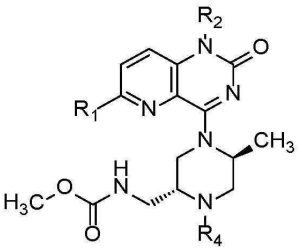
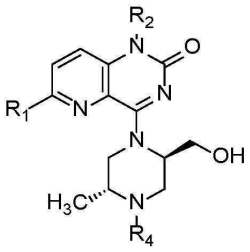
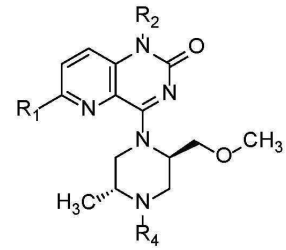
[0118] 한 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

또는

[0119] .

[0120] 한 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

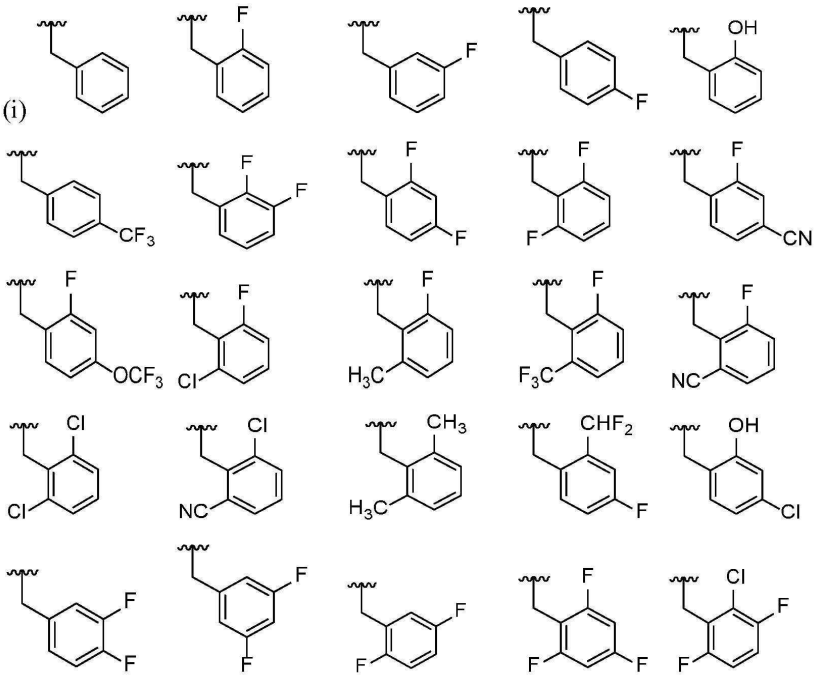








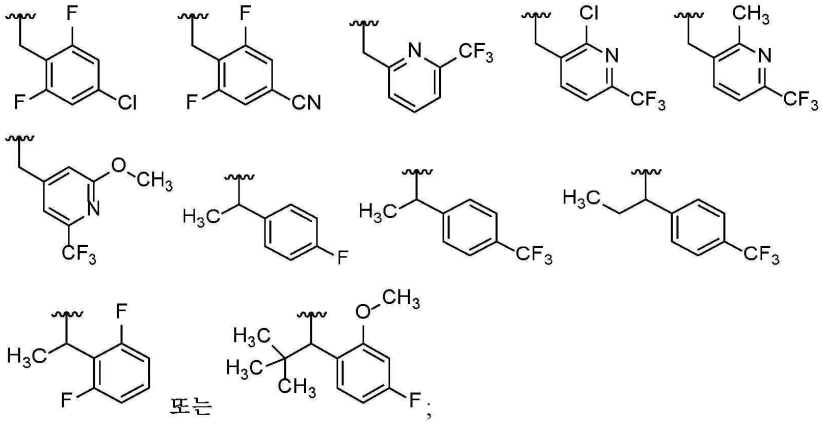
또는

[0121] .

[0122] 한 실시양태에서, R_4가 하기와 같은 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0123] (i)

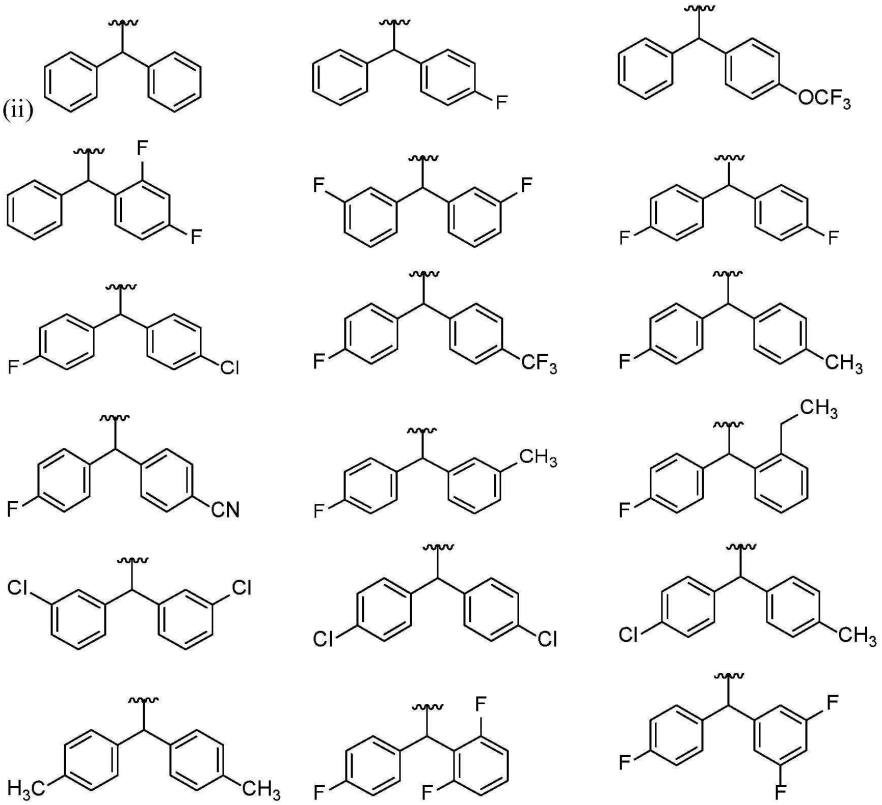




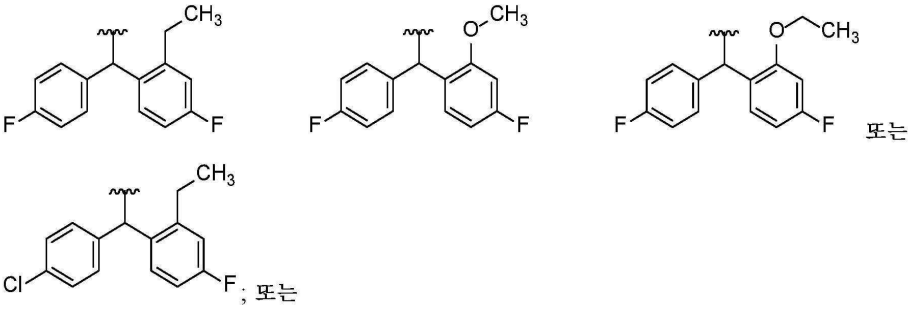
또는

;

(ii)

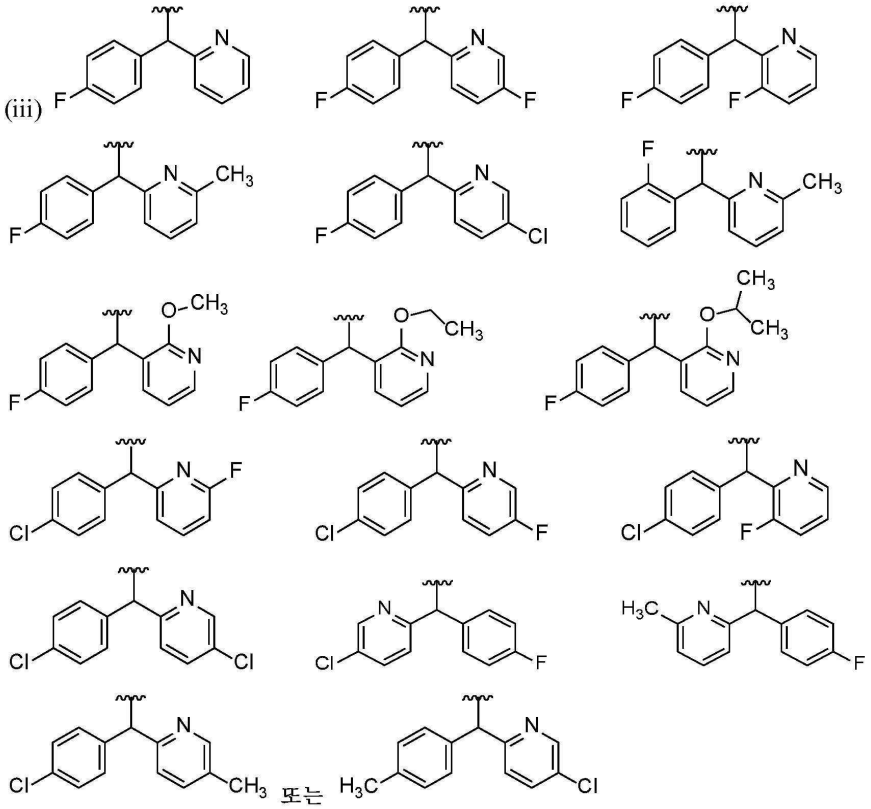


[0124]



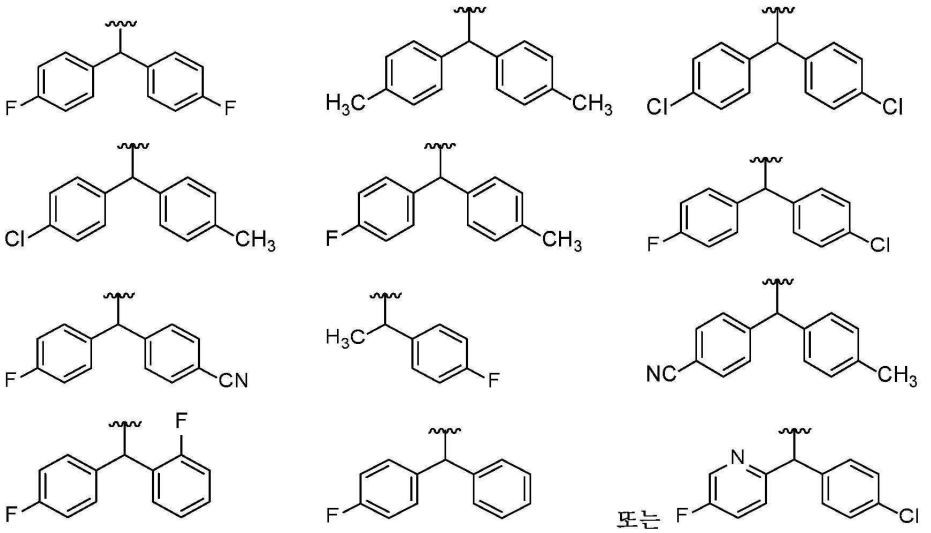
; 또는

(iii)



[0125] . 이러한 실시양태에서, R_1이 H, Br, -CN, 또는 $-OCH_3$이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0126] 한 실시양태에서, R_4가 하기와 같은 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



[0127] .

[0128] 이러한 실시양태에서, R_1이 H, Br, -CN, 또는 $-OCH_3$이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양

태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0129] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0130] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0131] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_{5a}가 $-CH_3$이고; R_{5c}가 $-CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0132] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_{5a}가 $-CH_3$이고; R_{5c}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0133] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_{5a}가 $-CH_3$이고; R_{5c}가 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0134] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_{5a}가 $-CH_2CH_3$이고; R_{5c}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0135] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_{5a}가 $-CH_3$이고; R_{5c}가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0136] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0137] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0138] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0139] 한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4b}가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0140] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 F, Cl, $-CF_3$ $-OCF_3$, 또는 $-OCH_2$(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0141] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 $-CF_3$ 또는 $-OCF_3$으로 치환된 페닐이고; R_{4b}가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0142] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 $-CF_3$ 또는 $-OCF_3$으로 치환된 페닐이고; R_{4b}가 $-CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다. 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 $-CF_3$ 또는 $-OCF_3$으로 치환된 페닐이고; R_{4b}가 $-CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0143] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 $-CF_3$ 또는 $-OCF_3$으로 치환된 페닐이고; R_{4b}가 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0144] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 F, Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OCH_2$(시클로프로필)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_{4b}가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0145] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 피리디닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한

실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0146] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 $-CF_3$으로 치환된 피리디닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0147] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 피리디닐이고; R_{4a}가 Cl로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0148] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}가 $-CF_3$으로 치환된 피리디닐이고; R_{4b}가 F로 치환된 페닐인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0149] 한 실시양태에서, R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a} 및 R_{4b} 중 1개가 F로 치환된 페닐이고; R_{4a} 및 R_{4b} 중 다른 1개가 시클로프로필로 치환된 옥사디아졸릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 이러한 실시양태에서, R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0150] 한 실시양태에서, 하기와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다: 4-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (13); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (27); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (54); 4-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (55); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (62); 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (130); 4-((2S,5R)-4-(3,4-디플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (133); 4-((2S,5R)-4-(2-클로로-4,5-디플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (134); 4-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (135); 4-((2S,5R)-4-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (136); 4-((2S,5R)-4-(4-이소프로필벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (137); 4-((2S,5R)-4-(4-(시클로프로필메톡시)벤질)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (185); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (204); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(4-(트리플루오로메틸)벤질) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (205); 4-((2S,5R)-4-(4-시클로프로필-2-플루오로벤질)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (242); 4-((2S,5R)-4-((4,4-디플루오로시클로헥실)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (269); 또는 4-((2S,5R)-4-(4-에톡시벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (310).

[0151] 한 실시양태에서, 하기와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다: 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (1-2); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일) 메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (34-35); 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시) 페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (42-43); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (46-47); 4-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (50-51); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-

6-카르보니트릴 (65-66); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (73-74); 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (75-76); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (87-88); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (93-94); 4-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐) (피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95-96); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (97-98); 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (99-100); 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (101-102); 4-((2S,5R)-4-((2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (103-104); 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (105); 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (106-107); 4-((2S,5R)-4-((3-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (108-109); 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (110-111); 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (112-113); 4-((2S,5R)-2-에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (114-115); 4-((2S,5R)-2-에틸-4-((4-플루오로페닐)(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (120-121); 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (124-125); 4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (126-127); 4-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (158-159); 4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (162-163); 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (164-165); 4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐) (2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (170-171); 4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (178-179); 6-클로로-4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (180); 4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (181-182); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸) 티아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (210-211); 4-((2S,5R)-4-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (257-258); 4-((2S,5R)-4-((3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (293); 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (294-295); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (296-297); 4-((2S,5R)-4-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (315-316); 6-클로로-4-((2S,5R)-

4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (370); 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (371-372); 4-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (373-374); 4-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (375); 또는 4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (450-452).

[0152] 한 실시양태에서, 하기와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다: 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (3-4); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (5-6); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (7-8); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (9-10); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (11-12); 4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (14-15); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (16-17); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (18-19); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (20-21); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (22); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (23-24); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (25-26); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (28-29); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (30-31); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (32-33); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (36-37); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (38-39); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (40-41); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (44-45); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (48-49); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (52-53); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (56-57); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (58-59); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노페닐) 에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (60-61); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (63-64); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (67-68); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (69-70); 4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-

1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (71-72); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (77-78); 4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (79-80); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (81-82); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (83-84); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (85-86); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (89-90); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (91-92); 4-((2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (116-117); 4-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (118-119); 4-((2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (122-123); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (128-129); 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (131-132); 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (138-139); 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (140-141); 4-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (142-143); 4-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (144-145); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (146-147); 4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (148-149); 4-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (150-151); 4-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (152-153); 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (154-155); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (156-157); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (160-161); 4-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (166-167); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (168-169); 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (172); 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (173); 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (174-175); 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (176-177); 4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (183-184); 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (186); 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (187); 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (188-189); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(메톡시-d_3)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (190-191); 4-

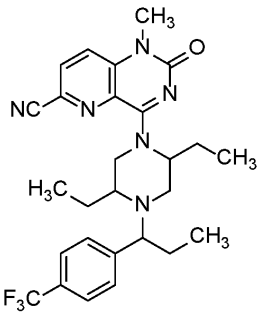
((2S,5R)-4-(1-(6-시클로프로필피리딘-3-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (192-193); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (194-195); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시아노프로판-2-일)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (196-197); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (198-199); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (200-201); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (202-203); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (206-207); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(메톡시-d_3) 페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (208-209); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (212-213); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (214-215); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (216-217); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(1-메틸시클로프로필)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (218-219); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (220-221); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐) 프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (222-223); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (224-225); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (226-227); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-메틸피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (228-229); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (230-231); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (232-233); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (234-235); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(p-톨릴)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (236-237); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (238-239); 4-((2S,5R)-4-(1-(6-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (240-241); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (243-244); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(6-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (245-246); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (247-248); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (249-250); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시아노프로판-2-일)페닐) 프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (251-252); 4-((2S,5R)-4-(1-(2-시클로프로필벤조[d]옥사졸-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (253-254); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로폭시페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (255-256); 에틸 (1S,2S)-2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트 (259-260); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (261-262); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (263-264); 메틸 4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (265-266); 4-

((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(모르폴리노메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (267-268); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (270-271); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (272); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (273-274); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (275-276); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (277-278); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (279-280); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(피페리딘-1-일메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (281-282); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (283-284); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (285-286); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (287-288); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (289-290); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (291-292); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (298-299); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (300-301); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (302-303); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (304-305); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-에톡시페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (306-307); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (308-309); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로폭시페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (311-312); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)-2-메틸프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (313-314); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시아노프로판-2-일)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (317-318);
4-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (319-320); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-브로모페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (321-322); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)-2-메틸프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (323-324); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (325-326); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2,6-디플루오로페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (327-328);
4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (329-330); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(1,3-디옥솔란-2-일)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (331-332); 4-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (330-334); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (335-336); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (337-338); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시클로프로필에톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-

d]피리미딘-6-카르보니트릴 (339-340); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(옥세탄-3-일메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (341-342); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-((1-메틸아제티딘-3-일)메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (343-344); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-((1-메틸시클로프로필)메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (345-346); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(티아졸-2-일메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (347-348); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (349); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-(모르폴리노메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (350-351); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-((디메틸아미노)메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (352-353); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-(피페리딘-1-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (354-355); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-시아노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (356-357); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (358); 메틸 (4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)에틸)벤질)카르바메이트 (359-360); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (361-362); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (363-364); 4-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메틸프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (365-366); 4-((2S,5R)-4-(1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-메틸프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (367-368); 2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세토니트릴 (369); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-시아노프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (376-377); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (378-379); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (380-381); 6-클로로-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (382); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (383); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (384); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (385-386); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (387-388); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (389); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (390-391); 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (392-393); 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일) 피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (394); 1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (395-396); 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (397); 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (398-399); 4-((2S,5S)-5-(에톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (400-401); 4-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도

[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (402); 4-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (403); 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (404-405); 4-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (406-407); 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (408); 4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (409-410); 4-((2R,5R)-5-에틸-2-(히드록시메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (411-412); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (413-414); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (415-416); 6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (417-418); 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸) 피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (419-420); 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (421-422); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(히드록시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (423); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(메톡시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (424-425); 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (426); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (427-428); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-에톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (429-430); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-6-(2-(디메틸아미노)에톡시)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (431-432); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(2-메톡시에톡시)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (433-434); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (435-436); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-6-에톡시-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (437-438); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-6-(디플루오로메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (439-440); 6-(디플루오로메틸)-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (441-442); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (443); 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(디플루오로메톡시)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (444-445); 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물) (446); 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (447-449); 4-((2S,5R)-4-(1-시클로프로필프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (453-455); 4-((2S,5R)-4-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (456-458); 또는 4-((2S,5R)-4-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (459-460).

[0153] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

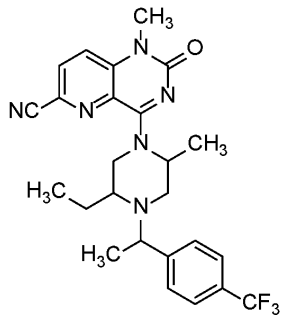
[0154] 
.

[0155] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (5-6)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0156] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0157] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0158] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

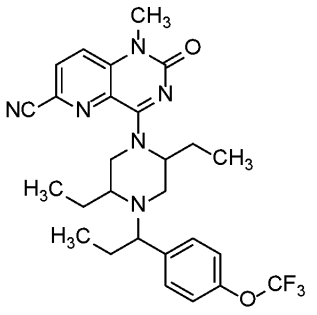
[0159] 
.

[0160] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (7-8)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0161] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0162] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0163] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0164] 
.

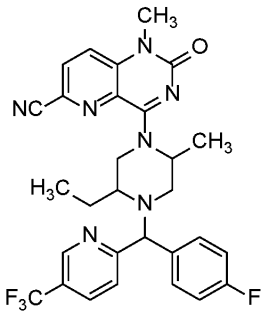
[0165] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (36-37)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0166] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이

제공된다.

[0167] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0168] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

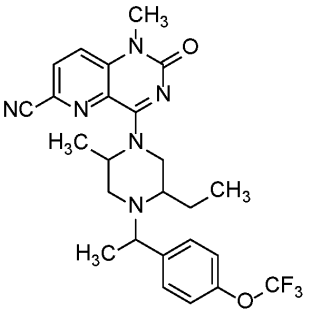
[0169] 
.

[0170] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (46-47)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0171] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((S)-(4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0172] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((R)-(4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0173] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

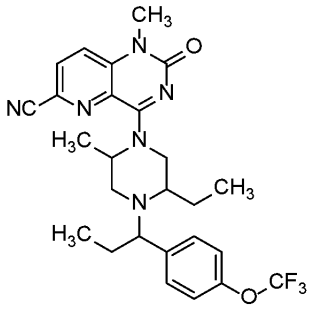
[0174] 
.

[0175] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (48-49)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0176] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0177] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0178] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

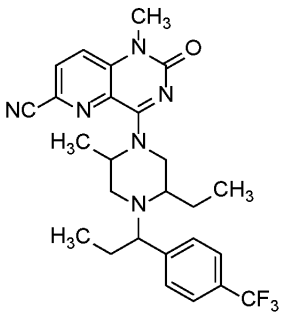
[0179] 

[0180] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (83-84)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0181] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0182] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0183] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

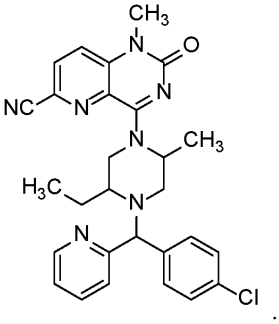
[0184] 

[0185] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (89-90)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0186] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0187] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0188] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

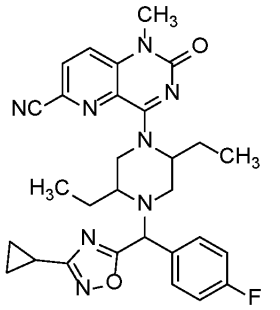
[0189] 

[0190] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95-96)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0191] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((R)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0192] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((S)-(4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0193] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0194] 

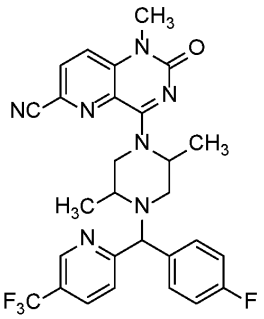
.

[0195] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (110-111)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0196] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((R)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0197] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((S)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0198] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0199] 

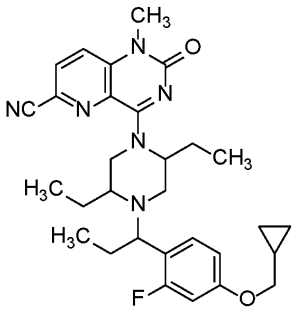
.

[0200] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (126-127)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0201] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((S)-(4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0202] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((R)-(4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0203] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



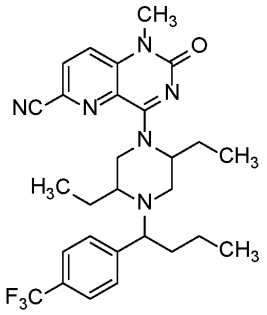
[0204] .

[0205] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (198-199)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0206] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((S)-1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐) 프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0207] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-4-((R)-1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐) 프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0208] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



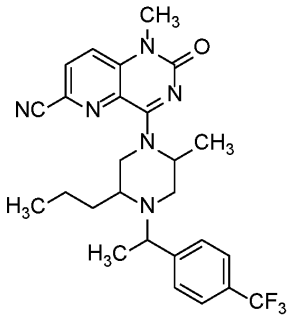
[0209] .

[0210] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (243-244)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0211] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0212] 한 실시양태에서, 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0213] 한 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



[0214] .

[0215] 한 실시양태에서, 1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (395-396)인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0216] 한 실시양태에서, 1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-((S)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0217] 한 실시양태에서, 1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-((R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다.

[0218] 본 발명은 본 발명의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태가 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소가 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가 실시양태를 기재하는 것으로 의도되는 것으로 이해된다.

[0219] 정의

[0220] 본 발명의 특징 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽음으로써 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 위해 개별 실시양태와 관련하여 상기 및 하기에 기재된 본 발명의 특정 특징이 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있음이 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유로 단일 실시양태의 맥락으로 기재된 발명의 다양한 특징은 또한 그의 하위-조합을 형성하도록 조합될 수 있다. 본원에서 예시적이거나 또는 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시하려는 의도이며, 제한하려는 의도가 아니다.

[0221] 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 단수의 언급은 또한 복수를 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0222] 본원에 사용된 어구 "화합물 및/또는 그의 염"은 적어도 1종의 화합물, 적어도 1종의 화합물의 염 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 2종의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.

[0223] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0224] 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 기재된 정의보다 우선한다.

[0225] 본 발명을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의를 하기에 열거한다. 이들 정의는 개별적으로 또는 보다 큰 군의 일부로서 (구체적인 경우에 달리 제한되지 않는 한) 명세서 전반에 걸쳐 사용된 것과 같이 용어에 적용된다.

[0226] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0227] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라,

[0228] 

[0229] 는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하는데 사용된다.

[0230] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.

[0231] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0232] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$를 지칭한다.

[0233] 용어 "아지도"는 기 $-N_3$을 지칭한다.

[0234] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.

[0235] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸) 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸 및 4-메틸펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 다음에 아래첨자로 나타내어지는 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 개수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C_{1-4}알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0236] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{1-4} 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C_1, C_2, C_3, 및 C_4 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0237] 본원에 사용된 용어 "브로모알킬"은 1개 이상의 브로민 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{1-4}브로모알킬"은 1개 이상의 브로민 원자로 치환된 C_1, C_2, C_3, 및 C_4 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CH_2Br$ 및 $-CH_2CH_2Br$을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0238] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, 및 C_{1-4}히드록시알킬을 포함한다.

[0239] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, 및 C_{1-3}시아노알킬을 포함한다.

[0240] 용어 "알케닐"은 2개 내지 12개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예시적인 이러한 기는 에테닐 또는 알릴을 포함한다. 예를 들어, "C_{2-6} 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기를 나타낸다.

[0241] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에티닐을 포함한다. 예를 들어, "C_{2-6} 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알키닐 기를 나타낸다.

[0242] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 다음에 아래첨자로 나타내어지는 경우에, 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C_{3-6}시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0243] 본원에 사용된 용어 "플루오로시클로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0244] 본원에 사용된 용어 "카르보시클릴"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 카르보시클릴 기의 대표적인 예는 시클로알킬 및 비시클로알킬, 예컨대 비시클로[1.1.1]펜타닐, 비시클로헥산, 비시클로헵탄 및 비시클로옥탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-OCH_3$)를 지칭한다. 예를 들어, "C_{1-3} 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0246] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-4} 플루오로알콕시"는 C_1, C_2, C_3, 및 C_4 플루오로알콕시 기를 포함하는

것으로 의도된다.

[0247] 용어 "시아노알콕시" 및 "-O(시아노알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 시아노알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-3}시아노알콕시"는 C_1, C_2, 및 C_3 시아노알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0248] 용어 "카르보시클로", "카르보시클릭", 또는 "카르보시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 적어도 1개의 포화 또는 부분 포화 비-방향족 고리를 갖는 시클릭 기를 지칭한다. 카르보시클릴 고리는 비치환되거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 따라서, 용어는 비방향족 고리, 예컨대 예를 들어 시클로알킬, 시클로알케닐, 및 시클로알키닐 고리를 포함한다. 예시적인 비시클릭 카르보시클릴 기는 인다닐, 인데닐, 디히드로나프탈레닐, 테트라히드로나프테닐, 헥사히드로나프탈레닐, 옥타히드로나프탈레닐, 데카히드로나프탈레닐, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐, 및 비시클로노난일을 포함한다.

[0249] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리(들)에 결합된 1개의 수소를 제거함으로써 방향족 탄소 고리(들)를 함유하는 분자로부터 유래된 원자의 기를 지칭한다. 비시클릭 아릴 기는 2개의 방향족 탄소 고리를 갖는 아릴 기, 및 1개의 방향족 탄소 고리 및 1개의 비-방향족 탄소 고리를 갖는 아릴 기를 포함한다. 아릴 기의 대표적인 예는 모노시클릭 아릴 기 예컨대 페닐, 및 비시클릭 아릴 기, 예컨대 나프탈레닐, 디히드로나프탈레닐, 테트라히드로나프탈레닐, 인데닐, 및 인다닐을 포함한다. 아릴 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0250] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0251] 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 황 (S), 및 질소 (N)를 지칭한다.

[0252] 용어 "헤테로시클로", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 포화 또는 부분 포화 비-방향족 고리(들)를 갖는 시클릭 기를 지칭하며, 여기서 고리 중 1개 이상은 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖고, 상기 헤테로원자 함유 고리는 바람직하게는 O, S 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 이러한 기의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이고, 추가로 단 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클로 고리는 비치환되거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0253] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디노닐, 피롤리디노닐, 아제피닐, 아제피노닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 디옥솔라닐 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐을 포함한다.

[0254] 용어 "헤테로아릴"은 고리 중 적어도 1개에 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기 및 9- 또는 10-원 비시클릭 기를 지칭하며, 상기 헤테로원자-함유 고리는 바람직하게는 O, S, 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총 개수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 헤테로아릴 기는 고리 중 1개 또는 둘 다가 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 것인 2개의 방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기; 및 고리 중 1개 또는 둘 다가 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 것인 1개의 방향족 고리 및 1개의 비-방향족 고리를 갖는 헤테로아릴 기를 포함한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 고리계는 비치환될 수 있거나 또는 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0255] 예시적인 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 및 트리아지닐을 포함한다.

[0256] 예시적인 비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 및 피롤로피리딜을 포함한다.

[0257] 어구 "제약상 허용되는"은, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제점 또는 합병증이 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 타당한 의학적 판단의 범주 내의 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[0258] 화학식 (I)의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이는 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기에 의해 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 쯔비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성, 생리학상 허용되는) 염, 예컨대 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는, 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있으며, 따라서 이는 본 발명의 범위 내로 고려된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 매질, 예컨대 염이 침전되는 매질 또는 수성 매질 중에서 특정량, 예컨대 등량의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조함으로써 형성될 수 있다.

[0259] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어 트리플루오로아세트산으로 형성된 염), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산으로 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소로 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레에이트 (말레산으로 형성됨), 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 메탄술포네이트 (메탄술폰산으로 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 (예컨대 황산으로 형성된 염), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 염), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0260] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-β-페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0261] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조가 화학식 (I)의 화합물을 고체로 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0262] 또한 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기든지 1개 이상의 용매 분자와 화학식 (I)의 화합물과의 물리적 회합물을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정 고체의 결정 격자 내에 포함된 경우 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물과 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화의 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0263] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 문헌 [Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018)]에 기재되어 있다.

[0264] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0265] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 견디고 효과적인 치료제로 제제화되기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 실시하는 것으로 의도된다.

[0266] "치료 유효량"은 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물의 조합물의 양 또는 DGKα 및/또는 DGKζ의 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 바이러스 감염 및 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는데 효과적인 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0267] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태의 소인이 있지만 아직 이것을 갖는 것으로 진단되지 않은 경우에, 질환-상태의 발병을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 진행을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 경감시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0268] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 및 제한 없이, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 비-표지된 시약 대신에 달리 사용되는 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0269] 화학식 (I)에 따른 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 치료할 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달하려는 화학식 (I) 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.

[0270] 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 1종 이상의 비-독성의 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (본원에서 집합적으로 "담체" 물질로서 지칭됨), 및 원하는 경우에 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 부류를 포괄한다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합한 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 유효한 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 통상의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로, 경구로, 점막으로, 또는 비경구로, 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로 및 흉골내로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로 투여될 수 있다.

[0271] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0272] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물을 제조하는 것에 대한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0273] 정제는, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형

제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛의 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 이에 의해 활성 성분의 효과를 더 장기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0274] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0275] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액상 파라핀 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0276] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필-메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산화제 또는 습윤화제, 예컨대 예를 들어, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산과의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 알콜 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어, 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 적어도 1종의 감미제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 함유할 수 있다.

[0277] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그이 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어, 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일 중에; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어, 액상 파라핀 중에 현탁화시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어, 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 포함할 수 있다. 맛우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기 이미 기재된 적어도 1종의 감미제 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은 적어도 1종의 보존제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어, 항산화제, 예컨대 예를 들어, 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 추가로 함유할 수 있다.

[0278] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산화제 및/또는 습윤화제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산화제, 습윤화제 및 현탁화제는 상기 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은 또한 적어도 1종의 부형제, 예컨대 비제한적으로 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0279] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 에멀젼은, 예를 들어 수중유 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀젼의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 유성 상은 비제한적으로 예를 들어, 식물성 오일, 예컨대 예를 들어, 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어, 액상 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있다. 상이 단지 유화제만을 포함할 수 있는 경우에, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일과의 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드와의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정제로서 작용하

는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 동시에, 유화제(들)는 안정화제(들)와 함께 또는 이들 없이 소위 유화 왁스를 형성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께 소위 유화 연고 베이스를 제조하며 이는 크림 제제의 유성 분산 상을 형성한다. 에멀젼은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기 위해 적합한 유화제 및 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로, 또는 왁스 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0280] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 임의의 제약상 허용되는 및 적합한 주사가능한 형태를 통해 또한 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀젼; 및 수성 또는 유성 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0281] 비경구 투여용 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여용 제제에서의 사용을 위해 언급된 담체 또는 희석제 중 하나 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 보조제 및 투여 방식은 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 식염수, 덱스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체, 또는 시클로덱스트린 (즉, 캅티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사 투여될 수 있다.

[0282] 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이들 중 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 본원의 목적을 위해, 임의의 무자극성(bland) 고정 오일이 사용될 수 있으며, 이는 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가능한 제제의 제조에 사용된다.

[0283] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀젼은, 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어, 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 유성 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 조합하고; 3) 조합물을 처리하여 마이크로에멀젼을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0284] 멸균 수성 또는 유성 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어, 1,3-부탄 디올과 함께 제조될 수 있고; 멸균 유성 현탁액은 멸균 비-독성의 허용가능한 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어, 멸균 고정 오일, 예를 들어, 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어, 올레산과 함께 제조될 수 있다.

[0285] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로덱스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는데 유리하게 사용될 수 있다.

[0286] 본 발명의 제약 활성 화합물을 제약학의 통상의 방법에 따라 가공하여 인간 및 다른 포유동물을 비롯한 환자에게 투여하기 위한 의약을 제조할 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤화제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및

환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0287] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 대상체의 연령, 체중, 성별, 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용된 특정한 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 좌우된다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있으나, 표준 방법을 사용하여 통상적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량의 주기를 포함한다.

[0288] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합한 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같은 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0289] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.

[0290] 유용성

[0291] 화학식 (I)의 화합물은 암의 치료에 유용하다.

[0292] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체, 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0293] 또 다른 측면에서, 본 발명은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 의학적 상태를 앓고 있거나 또는 이에 걸리기 쉬운 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 다수의 의학적 상태가 치료될 수 있다. 방법은 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 바이러스 감염 및 증식성 질환 예컨대 암을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

[0294] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 임의의 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 예방하는데 유용하다. 이들은 바이러스 및 다른 감염 (예를 들어, 피부 감염, GI 감염, 요로 감염, 비뇨-생식기 감염, 전신 감염), 및 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 동물, 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 가축 동물, 고양이, 개, 마우스, 래트), 보다 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 임의의 투여 방법이 화합물 또는 제약 조성물을 환자에게 전달하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 경구로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I) 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 비경구로 투여된다.

[0295] 화학식 (I)의 화합물은 디아실글리세롤 키나제 알파 및 제타 (DGKα/ζ)의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 억제하는 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여함으로써, DGKα 및 DGKζ의 조정을 필요로 하는 세포에서 또는 개체에서 DGKα 및 DGKζ의 활성을 억제하는데 사용될 수 있다.

[0296] 본 발명은 또한 DGKα 및 DGKζ의 비정상적 활성 및/또는 과다발현을 포함한 활성 또는 발현과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 환자)에게 치료 유효량 또는 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여함으로써 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 질환에는 DGKα 및 DGKζ 효소의 발현 또는 활성, 예컨대 과발현 또는 비정상적 활성과 직접 또는 간접적으로 관련된 임의의 질환, 장애 또는 상태가 포함될 수 있다. DGKα 및 DGKζ-연관 질환은 또한 DGKα 및 DGKζ 효소 활성을 조정함으로써 예방, 호전 또는 치유될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. DGKα 및 DGKζ 연관 질

환의 예는 암 및 바이러스 감염 예컨대 HIV 감염, B형 간염, 및 C형 간염을 포함한다.

[0297] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제와 동시에 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.

[0298] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 면역-종양학 작용제와 공-제제화될 수 있다.

[0299] 면역-종양학 작용제는, 예를 들어, 소분자 약물, 항체 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-종양학 작용제의 예는 암 백신, 항체 및 시토카인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 항체 또는 인간 항체이다.

[0300] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 T 세포에 대한 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응 (종종 면역 체크포인트 조절제로서 지칭됨)의 증폭을 유발한다.

[0301] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 하나의 중요한 패밀리는 B7 패밀리이며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리이며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림프독소 α 1β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0302] 한 측면에서, T 세포 반응은 화학식 (I)의 화합물과, (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4의 길항제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.

[0303] 암의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리릴루맙과 조합될 수 있다.

[0304] 조합 요법을 위한 또 다른 작용제는 CSF-1R 길항제, 예컨대 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제를 포함한다.

[0305] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통한 신호전달을 감쇠시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg를 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하여 또는 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.

[0306] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는, 예를 들어, 예르보이(YERVOY) (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[0307] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는, 예를 들어, 옵디보(OPDIVO) (니볼루맙), 키트루다(KEYTRUDA) (펨브롤리주맙) 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)을 포함한다. 면역-종양학 작용제는 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는,

IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2(B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.

[0308] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는, 예를 들어, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 두르발루맙 (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), 및 MSB0010718C (WO2013/79174)를 포함한다.

[0309] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는, 예를 들어, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.

[0310] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어, 우렐루맙 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.

[0311] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.

[0312] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, BMS-986205, 또는 NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)를 포함한다.

[0313] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.

[0314] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는, 예를 들어, RG-7888 (WO06/029879)을 포함한다.

[0315] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어, 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.

[0316] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는 예를 들어, 바를리루맙을 포함한다.

[0317] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대해) (WO11/109400)이다.

[0318] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적인 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제의 투여 또는 이들 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시에 투여하는 것을 포함하는 것을 의도한다. 실질적으로 동시에 투여하는 것은 예를 들어, 고정 비율의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 대상체에게 투여하거나, 또는 치료제 각각에 대한 단일 투여 형태를 여러 번 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제를 순차적으로 투여하는 것 또는 실질적으로 동시에 투여하는 것은 경구 경로, 정맥 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수가 포함되지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해서 수행될 수 있다. 치료제들은 동일한 경로에 의해서 또는 상이한 경로에 의해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합물의 제1 치료제는 정맥 주사에 의해서 투여될 수 있지만, 그 조합물의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제들이 경구 투여될 수 있거나 또는 모든 치료제들이 정맥 주사에 의해서 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 비-약물 치료는 치료제와 비-약물 치료의 조합의 공동 작용으로부터 이로운 효과가 성취되는 한 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 비-약물 치료가 아마도 수 일 또는 심지어는 수 주까지 치료제의 투여로부터 일시적으로 제거되는 경우에도 이로운 효과가 여전히 달성된다.

[0319] 본원에 사용된 용어 "세포"는 시험관내, 생체외, 생체내 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 생체외 세포는 생물, 예컨대 포유동물로부터 절단된 조직 샘플의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험관내 세포는 세포 배양액 내의 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 생체내 세포는 생물, 예컨대 포유동물 내의 살아있는 세포이다.

[0320] 본원에 사용된 용어 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 지정된 모이어티를 함께 만나게 하는 것을 지칭한다. 예를 들어, DGKα 및 DGKζ 효소를 화학식 (I)의 화합물과 "접촉시키는" 것은 DGKα 및 DGKζ를

갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것, 뿐만 아니라 예를 들어 DGKα 및 DGKζ 효소를 함유하는 세포성 제제 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플에 화학식 (I)의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0321] 용어 "DGKα 및 DGKζ 억제제"는 T 세포에서 디아실글리세롤 키나제 알파 및/또는 디아실글리세롤 키나제 제타(DGKα 및 DGKζ)의 활성을 억제하여 T 세포 자극을 유발할 수 있는 작용제를 지칭한다. DGKα 및 DGKζ 억제제는 가역적 또는 비가역적 DGKα 및 DGKζ 억제제일 수 있다. "가역적 DGKα 및 DGKζ 억제제"는 촉매 자리 또는 비촉매 자리에서 DGKα 및 DGKζ 효소 활성을 가역적으로 억제하는 화합물이고, "비가역적 DGKα 및 DGKζ 억제제"는 DGKα 및 DGKζ 효소와 공유 결합을 형성함으로써 DGKα 및 DGKζ 효소 활성을 비가역적으로 파괴하는 화합물이다.

[0322] 화학식 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 암 유형의 예에는 신경모세포종, 장암종, 예컨대 직장암종, 결장암종, 가족성 선종성 용종증 암종 및 유전성 비용종증 대장암, 식도암종, 음순암종, 후두암종, 하인두암종, 설암종, 타액선암종, 위암종, 선암종, 갑상선 수질암종, 유두암종, 신암종, 신장 실질조직암종, 난소암종, 자궁경부암종, 자궁체부암종, 자궁내막암종, 장막암종, 췌장암종, 전립선암종, 고환암종, 유방암종, 비뇨기암종, 흑색종, 뇌종양, 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 뇌수막종, 수포세포종 및 말초신경 외배엽성 종양, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 비호지킨(non-Hodgkin) 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만성 대 B세포 림프종 (DLBCL), 간세포암종, 담낭암종, 기관지암종, 소세포 폐암종, 비소세포 폐암종, 다발성 골수종, 기저세포종, 기형종, 망막아세포종, 맥락막 흑색종, 정상피종, 횡문근육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유잉육종(Ewing sarcoma) 및 형질세포종이 포함된다.

[0323] 1종 이상의 추가의 제약 작용제 또는 치료 방법 예컨대 예를 들어 항바이러스제, 화학요법제 또는 다른 항암제, 면역 증강제, 면역억제제, 방사선, 항종양 및 항바이러스 백신, 시토카인 요법 (예를 들어, IL2 및 GM-CSF), 및/또는 티로신 키나제 억제제는 임의로 DGKα 및 DGKζ 연관 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 작용제는 단일 투여 형태로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나 또는 이러한 작용제는 개별 투여 형태로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0324] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는 예를 들어, 알킬화제 (예컨대 비제한적으로 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아진), 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시토산(CYTOXAN)®), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 및 테모졸로미드를 포함한다.

[0325] 흑색종의 치료에서, 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 작용제는 하기를 포함한다: 임의로 다른 화학요법 약물, 예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 함께 다카르바진 (DTIC); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 이루어진 "다트머스(Dartmouth) 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴, 및 DTIC, 테모졸로미드 또는 예르보이(YERVOY)™의 조합. 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료에서 시토카인 예컨대 인터페론 알파, 인터류킨 2, 및 종양 괴사 인자 (TNF)를 포함한 면역요법 약물과 조합될 수 있다.

[0326] 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료 시에 백신 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 항흑색종 백신은 일부 경우에는 바이러스에 의해서 유발되는 질환, 예컨대 소아마비, 홍역 및 볼거리를 예방하기 위해서 사용되는 항바이러스 백신과 유사하다. 항원이라 지칭되는 약해진 흑색종 세포 또는 흑색종 세포의 일부를 환자에게 주입하여 신체의 면역 시스템을 자극하여 흑색종 세포를 파괴할 수 있다.

[0327] 팔 또는 다리에 국한된 흑색종은 또한 고체온 격리 사지 관류 기술을 사용하여, 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물을 포함하는 작용제의 조합으로 치료될 수 있다. 이러한 치료 프로토콜은 연관된 사지의 순환을 신체의 나머지 부분으로부터 일시적으로 분리하고, 고용량의 화학요법제를 사지를 통해서 동맥에 주입함으로써, 달리 중증의 부작용을 유발할 수 있는 이러한 용량에 내부 장기를 노출시키지 않으면서, 고용량을 종양 영역에 제공한다. 통상적으로 유체는 38.9℃ 내지 40℃로 가온된다. 멜팔란은 이러한 화학요법 절차에서 가장 자주 사용되는 약물이다. 이것은 종양 괴사 인자 (TNF)라 지칭되는 또 다른 작용제와 함께 제공될 수 있다.

[0328] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 항대사물 (비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함), 예컨대 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시

타라빈, 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 및 겜시타빈을 포함한다.

[0329] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 특정 천연 생성물 및 그의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피포도필로톡신), 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, ara-C, 파클리탁셀 (탁솔(Taxol)), 미트라마이신, 데옥시코-포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN-a), 에토포시드, 및 테니포시드를 추가로 포함한다.

[0330] 다른 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀 및 드롤록사핀이 포함한다.

[0331] 세포독성제, 예컨대 에피도필로톡신; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카르바진; 미톡산트론; 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르 및 조혈 성장 인자가 또한 적합하다.

[0332] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 시토카인 (IL-10 또는 TGF-β)에 대한 항체를 포함한다.

[0333] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 막는 것, 예컨대 CCR2 및 CCR4를 비롯한 케모카인 수용체에 대한 길항제를 포함한다.

[0334] 다른 항암제는 또한 면역계를 증강시키는 것, 예컨대 아주반트 또는 입양 T 세포 전달제를 포함한다.

[0335] 항암 백신은 수지상 세포, 합성 펩티드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.

[0336] 본 발명의 제약 조성물은 적어도 하나의 신호 전달 억제제 (STI)를 임의로 포함할 수 있다. "신호 전달 억제제"는 암 세포의 정상 기능에서의 신호 경로에서 하나 이상의 필수적인 단계를 선택적으로 억제함으로써, 아폽토시스에 이르게 하는 작용제이다. 적합한 STI는 (i) bcr/abl 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 STI 571 (글리벡(GLEEVEC)®); (ii) 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제, 예컨대 예를 들어 키나제 억제제 (이레사(IRESSA)®, SSI-774) 및 항체 (임클론: C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)], 및 아브게닉스(Abgenix): ABX-EGF); (iii) her-2/neu 수용체 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (FTI), 예컨대 예를 들어 L-744,832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) Akt 패밀리 키나제 또는 Akt 경로의 억제제, 예컨대 예를 들어 라파마이신 (예를 들어, 문헌 [Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)] 참조); (v) 세포 주기 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 플라보피리돌 및 UCN-01 (예를 들어, 문헌 [Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)] 참조); 및 (vi) 포스파티딜 이노시톨 키나제 억제제, 예컨대 예를 들어 LY294002 (예를 들어, 문헌 [Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)] 참조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 적어도 1종의 STI 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 개별 제약 조성물에 존재할 수 있다. 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 또는 적어도 1종의 STI가 먼저 투여될 수 있거나, 또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과의 화합물 및 또는 STI가 사용되는 경우에, 화합물은 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0337] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중에 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 임의로 적어도 1종의 화학요법 약물, 및 임의로 적어도 1종의 항바이러스제를 포함하는, 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하기 위한 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0338] 또한, 유효량의 상기 제약 조성물을 투여함으로써 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0339] 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 화학요법제는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여된다. 다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 적어도 1종의 화학요법제가 먼저 투여될 수 있거나, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 1종 초과의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학요법제가 사용되는 경우에, 화합물은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 유사하게, 임의의 항바이러스제 또는 STI는 또한 화학식 (I)의 화합물의 투여와 비교하여 임의의 시점에 투여될 수 있다.

[0340] 본 발명의 조합 치료를 사용하여 치료될 수 있는 만성 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 (HCV), 인유두종 바이러스 (HPV), 거대세포바이러스 (CMV), 단순 포진 바이러스 (HSV), 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스 (EBV), 수두 대상포진 바이러스, 콕사키 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 포함하나 이에 제한되지는

않는다. 특히, 상기 방법에 의해서 기생충 감염 (예를 들어, 말라리아)이 또한 치료될 수 있으며, 여기서 기생충 상태를 치료하는데 공지된 화합물이 항바이러스제 대신에 임의로 첨가될 수 있다.

[0341] 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물을 포함할 수 있다.

[0342] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르; BCH-I0652; 엠트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (베타-L-D4C로 또한 불리고, 베타-L-2',3'-디클레옥시-5-플루오로-시티덴으로 명명됨); DAPD, ((-)-베타-D-2,6-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 아이오데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온); 및 (+)-칼라놀리드 A (NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 넬프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르; DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이숨 프로젝트 넘버(Yissum Project No.) 11607이 포함된다.

[0343] 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는, 예를 들어 DGKα 및 DGKζ-연관 질환 또는 장애, 및 본원에 언급된 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용한 제약 키트를 또한 포함한다. 이러한 키트는 통상의 기술자에게 용이하게 자명할 바와 같이, 바람직한 경우 다양한 통상적인 제약 키트 성분 중 1종 이상, 예컨대 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 갖는 용기로서의 추가 용기를 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 지침, 및/또는 성분 혼합을 위한 지침을 기재한, 삽입지 또는 레이블로서의 지시사항이 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0344] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적인 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제의 투여 또는 이들 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시에 투여하는 것을 포함하는 것을 의도한다. 실질적으로 동시에 투여하는 것은 예를 들어, 고정 비율의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 대상체에게 투여하거나, 또는 치료제 각각에 대한 단일 투여 형태를 여러 번 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제를 순차적으로 투여하는 것 또는 실질적으로 동시에 투여하는 것은 경구 경로, 정맥 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수가 포함되지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해서 수행될 수 있다. 치료제들은 동일한 경로에 의해서 또는 상이한 경로에 의해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합물의 제1 치료제는 정맥 주사에 의해서 투여될 수 있지만, 그 조합물의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제들이 경구 투여될 수 있거나 또는 모든 치료제들이 정맥 주사에 의해서 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우, 비-약물 치료는 치료제와 비-약물 치료의 조합의 공동 작용으로부터 이로운 효과가 성취되는 한 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 비-약물 치료가 아마도 수 일 또는 심지어는 수 주까지 치료제의 투여로부터 일시적으로 제거되는 경우에도 이로운 효과가 여전히 달성된다.

[0345] 본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 중 1종 이상을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 또한 제공한다.

[0346] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽 및 에멀젼에 의해; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액으로서); 코 점막으로의 투여를 비롯하여 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 절차를 기반으로 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0347] 어구 "제약상 허용되는 담체"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 대상 화합물을 임의의 기관, 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체의 일부로 이송 또는 전달하는데 포함되는, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또

는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는, 투여 방식 및 투여 형태의 특성에 따라, 제제의 다른 성분, 예컨대 즉, 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤화제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제와 상용성이고; 환자에게 유해하지 않다는 점에서 "허용가능한" 것이어야 한다.

[0348] 용어 "제약 조성물"은 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 의미한다.

[0349] 제약상 허용되는 담체는 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라서 제제화된다. 이들은 제제화될 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도되는 투여 경로; 및 표적 치료 적응증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가 성분은 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 목적, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해서 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 그의 선택에 포함되는 인자의 설명은 용이하게 입수가능한 다양한 문헌, 예를 들어 문헌 [Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press]에서 찾을 수 있다.

[0350] 본 발명의 화합물의 투여 요법은 물론 공지된 인자, 예컨대 특정 작용제의 약역학 특징 및 그의 투여 모드 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 병행 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라서 다를 것이다.

[0351] 일반적인 복용법으로서, 지시된 효과를 위해서 사용되는 경우, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 1일 당 약 0.001 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일 당 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일 당 약 0.1 내지 약 250 mg일 것이다. 정맥 투여에서, 가장 바람직한 용량은 일정한 속도의 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 총 1일 용량이 하루 2회, 3회 또는 4회의 분할된 용량으로 투여될 수 있다.

[0352] 화합물은 전형적으로는 의도된 투여 형태, 예를 들어, 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽과 관련하여 적합하게 선택되고, 통상적인 제약 절차와 일치하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본 명세서에서 제약 담체로서 지칭함)와의 혼합물로 투여된다.

[0353] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0354] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 (250 mg), 락토스 (75 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (15 mg)를 함유한다. 혼합물은 60 메시 체에 통과되고, No. L 젤라틴 캡슐 내에 포장된다.

[0355] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 적어도 1종의 화합물 (250 mg)를 바이알에 넣고, 무균 하에서 동결 건조하고, 밀봉함으로써 제조된다. 사용을 위해서, 바이알의 내용물을 생리 식염수 2 mL와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.

[0356] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물을 단독으로 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어, 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합하여 사용할 수 있다.

[0357] 선택된 투여 경로와 관계없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 통상의 기술자에게 공지된 종래의 방법에 의해서 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.

[0358] 본 발명의 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여 수준은 환자에게 유독성이 아니면서, 특정 환자, 조성물 및 투여 모드에 대해 치료 효과를 성취하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.

[0359] 선택된 투여 수준은 사용된 본 발명의 특정 화합물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시기, 사용될 특정 화합물의 배설 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 사용된 특정 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 몸무게, 상태, 일반적인 건강

및 이전 병력 및 의료 분야에 널리 공지된 유사한 인자를 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0360] 관련 기술분야의 숙련된 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에서 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을, 치료 효과를 달성하기 위해서 요구되는 것보다 적은 수준에서 출발하여, 효과가 달성될 때까지 투여량을 점점 증가시킬 수 있다.

[0361] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 제공하기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 의존할 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은, 1일에 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위일 것이다.

[0362] 바람직한 경우, 활성 화합물의 유효 1일 용량은 임의로 단위 투여 형태로 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6 또는 초과의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 측면에서, 투여는 1일 1회 투여이다.

[0363] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 제약 제제 (조성물)로서 화합물을 투여하는 것이 바람직하다.

[0364] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어, 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시되거나 또는 달리 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전, 그와 동시, 또는 그 후에 투여될 수 있다.

[0365] 제조 방법

[0366] 본 발명의 화합물은 유기 화학 분야의 숙련자에게 이용가능한 다수의 방법에 의해 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에 대한 일반적 합성 반응식이 하기에 기재된다. 이들 반응식은 예시적인 것이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하려는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 반응식에 기재된 방법에 의해 제조된 본 발명의 화합물의 예는 하기 제시된 실시예 섹션에 제공되어 있다. 호모키랄 실시예의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물은 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물 또는 부분입체이성질체의 분리에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물은 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0367] 이 섹션에 기재된 반응 및 기술은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 변형이 이루어지기에 적합하다. 또한, 하기 제공된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되는 그 반응에 대해 표준인 조건이도록 선택되는 것으로 이해되어야 한다. 유기 합성의 통상의 기술자는, 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것을 이해한다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 비상용성 치환기가 존재하는 경우에는 대안이 필요하다. 이는 때때로 본 발명의 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 대신에 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 본원 분야의 임의의 합성 경로의 계획 시 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 설명하는 권위있는 설명은 문헌 [Wuts and Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007)]에 있다.

[0368] 실시예

[0369] 하기 실시예는 본 발명의 특정하고 바람직한 실시양태를 예시하며, 이는 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 화학적 약어 및 기호 뿐만 아니라 과학적 약어 및 기호는, 달리 명시되지 않는 한, 그의 통상적이고 관례적인 의미를 갖는다. 실시예 및 본 출원의 다른 곳에 사용된 추가의 약어는 하기 정의되어 있다. 공통 중간체는 일반적으로 1개 초과의 실시예의 제조에 유용하고, 순차적으로 확인되며 (예를 들어, 중간체 1, 중간체 2 등), Int. 1 또는 I1, Int. 2 또는 I2 등으로 약칭된다. 실시예의 화합물은 이들이 제조된 실시예 및 단계에 의해 확인되거나 (예를 들어, "1-A"는 실시예 1, 단계 A를 나타냄), 또는 단지 화합물이 실시예의 표제 화합물인 경우에 확인된다 (예를 들어, "1"은 실시예 1의 표제 화합물을 나타냄). 일부 경우에, 중간체 또는 실시예의 대

안적 제조가 기재되어 있다. 빈번하게, 합성 분야의 숙련된 화학자는 하나 이상의 고려사항, 예컨대 보다 짧은 반응 시간, 보다 저렴한 출발 물질, 작업 또는 단리의 용이성, 개선된 수율, 촉매작용에 적용가능한 것, 독성 시약의 회피, 전문화된 기기의 접근성, 및 감소된 선형 단계의 수 등을 기반으로 하여 바람직할 수 있는 대안적 제조를 고안할 수 있다. 대안적 제조를 기재하는 의도는 본 발명의 실시예의 제조를 추가로 가능하게 하는 것이다. 일부 경우에, 약술된 실시예 및 청구범위에서의 일부 관능기는 관련 기술분야에 널리 공지된 생동배체 대체, 예를 들어 카르복실산 기의 테트라졸 또는 포스페이트 모이어티로의 대체에 의해 대체될 수 있다. 중수소화 디메틸 술폭시드에서 수집된 ^{1}H NMR 데이터는 데이터 프로세싱에서 물 억제를 사용하였다. 기록된 스펙트럼은 물 억제의 효과에 대해 보정되지 않았다. 3.35 ppm의 물 억제 빈도에 인접한 양성자는 감소된 신호 강도를 나타낸다.

[0370] 약어

[0371] Ac 아세틸

[0372] anhyd. 무수

[0373] aq. 수성

[0374] Bn 벤질

[0375] Boc-무수물 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0376] BOC-D-ABU-OH N-(tert-부톡시카르보닐)-D-알라닌

[0377] BOP 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0378] Bu 부틸

[0379] CDI 카르보닐디이미다졸

[0380] DCM 디클로로메탄

[0381] DEA 디에틸아민

[0382] DIEA 또는 DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0383] DMAP 디메틸아미노 피리딘

[0384] DMF 디메틸포름아미드

[0385] DMSO 디메틸 술폭시드

[0386] dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0387] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0388] Et 에틸

[0389] EtOAc 에틸 아세테이트

[0390] EtOH 에탄올

[0391] h, hours 또는 hrs 시간

[0392] H 호모키랄

[0393] H-ABU-OME HCl 메틸 (2S)-2-아미노부타노에이트, HCl

[0394] HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)

[0395] HCl 염산

[0396] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0397] LC 액체 크로마토그래피

[0398] LCMS 액체 크로마토그래피- 질량 분광측정법

[0399] M 몰

[0400] mM 밀리몰

[0401] Me 메틸

[0402] MeOH 메탄올

[0403] 메실-Cl 메탄술포닐 클로라이드

[0404] MHz 메가헤르츠

[0405] mins 분

[0406] M^{+1} $(M+H)^+$

[0407] MS 질량 분광측정법

[0408] n 또는 N 노르말

[0409] NH_4OAc 아세트산암모늄

[0410] nM 나노몰

[0411] NMP N-메틸피롤리디논

[0412] $Pd_2(dba)_3$트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐

[0413] $PdCl_2(dppf)$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0414] pet 에테르 석유 에테르

[0415] Ph 페닐

[0416] PMB 파라-메톡시 벤질

[0417] $POCl_3$옥시염화인

[0418] rt 또는 Ret 시간 체류 시간

[0419] sat. 포화

[0420] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0421] t-BuXphos 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0422] t-BuXphos-Rd-G1 클로로[2-(디-tert-부틸포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐][2-(2-아미노에틸)페닐)]팔라듐(II)

[0423] TEA 트리에틸아민

[0424] TFA 트리플루오로아세트산

[0425] THF 테트라히드로푸란

[0426] Xphos 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

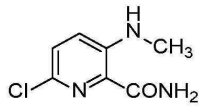
[0427] LCMS 조건:

[0428] 방법 A: 칼럼: 엑스브리지(XBridge) BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 10 mM 물 중 NH_4OAc: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (5:95); 구배 = 3분에 걸쳐 0-100 % B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/min; 검출: UV 220 nm.

[0429] 방법 B: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 0.1 % 물 중 TFA: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 0.1 % 물 중 TFA: 아세토니트릴 (5:95); 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/min; 검출: UV 220 nm.

[0430] 중간체 1

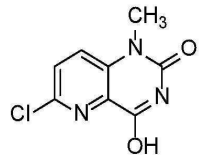
[0431] 6-클로로-3-(메틸아미노)피콜린아미드

[0432] 

[0433] 중간체 1을 문헌 [Adams et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 26 (2016) 1086-1089]에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0434] 중간체 2

[0435] 6-클로로-4-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온

[0436] 

[0437] N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 6-클로로-3-(메틸아미노)피콜린아미드 (3 g, 16.16 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (1.29 g, 32.3 mmol, 60% w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 디메틸포름아미드 (5 mL) 중 CDI (3.93 g, 24.24 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 분리된 고체 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 6-클로로-4-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (3.4 g, 85% 수율)을 수득하였다.

[0438] LCMS: m/z = 212.1 (M+H); 체류 시간 0.53분. (칼럼: 액퀴티(AQUITY) UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm M. 상 A: 10 mM NH_4OAc:ACN (95:5) M. 상 B: 10 mM NH_4OAc:ACN (5:95) 설명: 방법: %B: 0분-20:2분-100:2.3분-100, 유량: 0.7 mL/분).

[0439] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (br s, 1H), 8.00 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.85 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 3.42 (br s, 3H).

[0440] 중간체 3

[0441] 4, 6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온

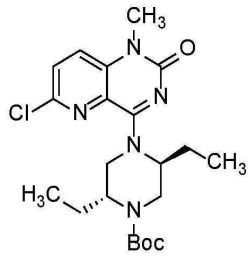
[0442] 

[0443] 건조 톨루엔 (20 mL) 중 6-클로로-4-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (2.0 g, 9.45 mmol)의 현탁액에 실온에서 $POCl_3$ (4.40 mL, 47.3 mmol) 및 DIPEA (4.13 mL, 23.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, K_2CO_3 (1.0 g)를 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 500 mL)로 재추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (1.9 g, 32% 수율)을 담갈색 반고체로서 수득하였다.

[0444] LCMS: m/z = 229.9 (M+H); rt 0.81분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 110 nm).

[0445] 중간체 4

[0446] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트



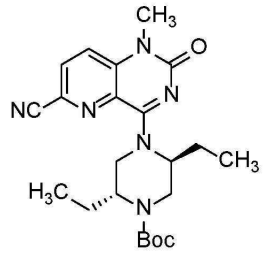
[0447]

[0448] 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.37 g, 5.65 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (2.3 mL, 13.04 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (1.0 g, 4.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (60-70% EtOAc/석유 에테르; 40 g 칼럼)을 이용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.00 g, 47% 수율)을 수득하였다.

[0449] LCMS: m/z = 436.2 (M+H); rt 1.82분. LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 110 nm).

[0450] 중간체 5

[0451] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트



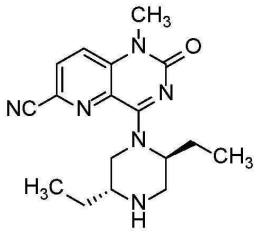
[0452]

[0453] NMP (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.29 mmol)의 교반 용액에 dppf (0.254 g, 0.459 mmol), 아연 (0.15 g, 2.29 mmol) 및 시안화아연 (0.54 g, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 탈기하고, $Pd_2(dba)_3$ (0.21 g, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (70-80% EtOAc/석유 에테르; 40 g 칼럼)을 이용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.8 g, 75% 수율)을 수득하였다.

[0454] LCMS: m/z = 427.2 (M+H); rt 1.56분. LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 110 nm).

[0455] 중간체 6

[0456] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴, TFA



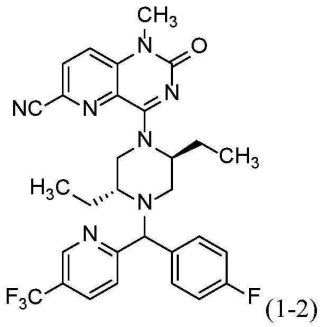
[0457]

[0458] 건조 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.46 g, 1.08 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA (3.5 mL, 45.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (0.46 g, 55% 수율)을 수득하였다.

[0459] LCMS: m/z = 327.2 (M+H); rt 0.61분. LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 110 nm).

[0460] 실시예 1 및 2

[0461] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(1-2)

[0462]

[0463] 커플링 방법 A: 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (100 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)에 이어서 2-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.23 g, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 선파이어(Sunfire) C18, 150 x 19 mm ID, 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 18분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시키고, (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 1 및 실시예 2를 수득하였다.

[0464] 실시예 1: 23 mg, 17% 수율; LCMS: m/z = 580.3 (M+H); rt 3.46분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스(Kinetex) XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

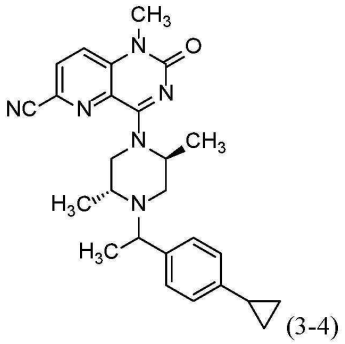
[0465] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.29-8.15 (m, 2H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.95-5.85 (m, 0.5H), 5.42-5.32 (m, 0.5H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 4H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 1H), 1.68-1.38 (m, 2H), 0.84-0.73 (m, 3H), 0.70-0.48 (m, 3H).

[0466] 실시예 2: 11 mg, 8% 수율; LCMS: m/z = 580.3 (M+H); rt 3.46분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

[0467] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.31-8.11 (m, 2H), 8.05-7.86 (m, 2H), 7.63-7.574 (m, 2H), 7.27-7.06 (m, 2H), 5.91-5.36 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.43-3.89 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.68-1.42 (m, 2H), 0.79 (q, J=7.2 Hz, 3H), 0.70-0.48 (m, 3H)

[0468] 실시예 3 및 4

[0469] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0470] 
(3-4)

[0471] 커플링 방법 B: 아세토니트릴 (8 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (60 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.11 mL, 0.60 mmol), 1-(1-클로로에틸)-4-시클로프로필벤젠 (43.6 mg, 0.24 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (15.1 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 제미니(Gemini) NX (250 mm x 21.2 mm ID, 5 μm) 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄 이동상 B = 아세토니트릴: MeOH (1:1) 구배: 16분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분)에 의해 정제하여 생성물의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였으며, 이를 정제용 키랄 HPLC (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 x 19 ID) 5 마이크로미터 이동상 A: MeOH 중 10 mM NH_4OAc 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시키고, EtOH/H_2O (1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 3 및 실시예 4를 수득하였다.

[0472] 실시예 3 (1.5 mg, 2% 수율). LCMS: m/z = 443.3 (M+H); rt 2.25분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%).

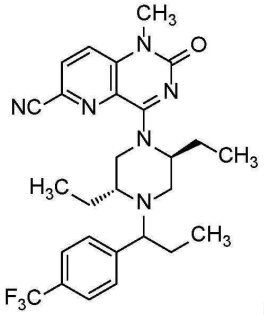
[0473] ^{1}H NMR; (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.79-4.12 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.44-3.41 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.52-1.37 (m, 3H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.95-0.84 (m, 5H), 0.70-0.62 (m, 2H).

[0474] 실시예 4 (2.0 mg, 2% 수율). LCMS: m/z = 443.3 (M+H); rt 2.26분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%).

[0475] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.75-5.38 (m, 0.5 H), 5.06-4.68 (m, 0.5 H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 6H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H).

[0476] 실시예 5 및 6

[0477] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(5-6)

[0478]

[0479] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (0.12 g, 0.27 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.14 mL, 0.82 mmol), 1-(1-클로로프로필)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.12 g, 0.55 mmol), 및 아이오딘화나트륨 (0.04 g, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC [HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 C18, 150 x 19 mm ID, 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 18분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분]에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시키고, EtOH/H_2O (1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 5 및 6을 수득하였다.

[0480] 실시예 5: (10 mg, 7% 수율); LCMS: m/z = 513.3 (M+H); rt 2.52분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100;

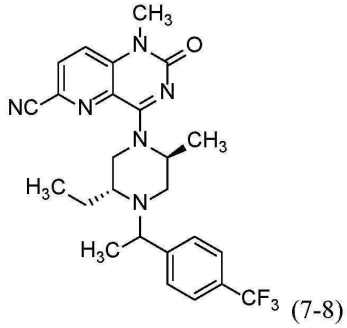
[0481] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.1 Hz, 2H), 5.83-5.48 (m, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H), 0.98-0.91 (br. s., 3H), 0.69-0.53 (m, 6H).

[0482] 실시예 6: (3 mg, 2% 수율); LCMS: m/z = 513.3 (M+H); rt 2.54분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100;

[0483] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28-8.19 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.06-5.28 (m, 1H), 5.08-4.76 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.03-0.89 (m, 3H), 0.65-0.54 (m, 6H).

[0484] 실시예 7 및 8

[0485] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(7-8)

[0486]

[0487] 실온에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (70 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol), 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (93 mg, 0.45 mmol), 아이오딘화나트륨 (33.6 mg, 0.22 mmol)을 첨

가하고, 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC [HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 C18 (150 mm x 19.2 mm ID, 5 μm), 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴, 유량: 19 mL/분]에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시키고, EtOH/H_2O (1:5)로 희석하고, 동결건조시켜 실시예 7 및 8을 수득하였다.

[0488] 실시예 7: (9 mg, 8% 수율); LCMS: m/z = 485.1 (M+H); rt 2.34분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100.

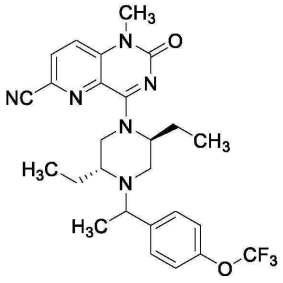
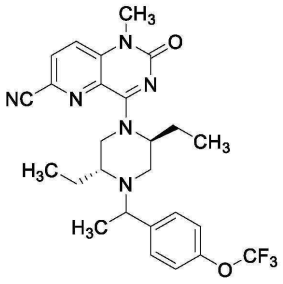
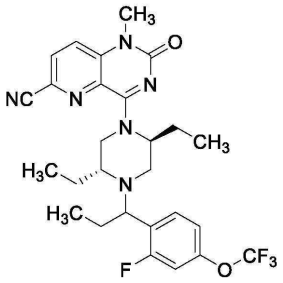
[0489] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32-8.17 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 6.11-5.42 (m, 1H), 5.10-4.79 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 1H), 1.65-1.34 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 5H), 1.01 (br t, J=7.1 Hz, 3H)

[0490] 실시예 8: (9 mg, 8% 수율); LCMS: m/z = 485.1 (M+H); rt 2.29분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%).

[0491] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 5.87-5.63 (m, 1H), 5.10-4.79 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.46-3.15 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.63-1.34 (m, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 0.79-0.64 (m, 3H)

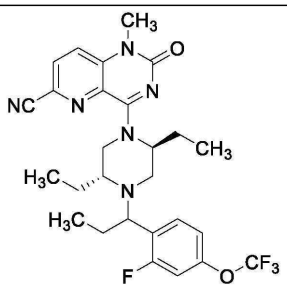
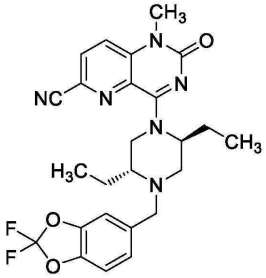
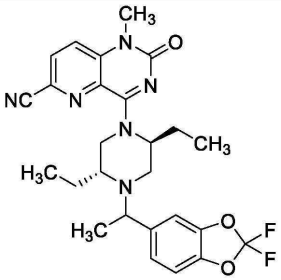
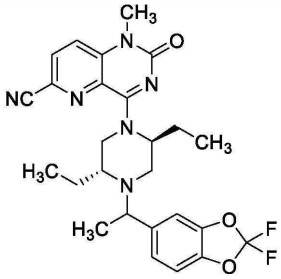
[0492] 표 1의 실시예를 실시예 1 내지 4에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다. 커플링 방법 A는 실시예 1 및 2의 제조에 대한 일반적 절차에 기재되어 있다. 커플링 방법 B는 실시예 3 및 4의 제조에 대한 일반적 절차에 기재되어 있다.

[0493] 표 1

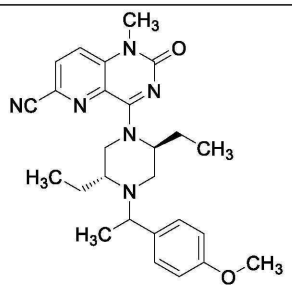
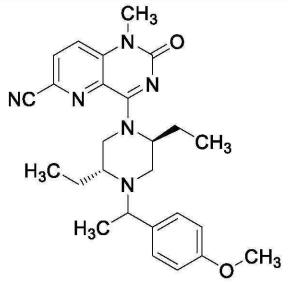
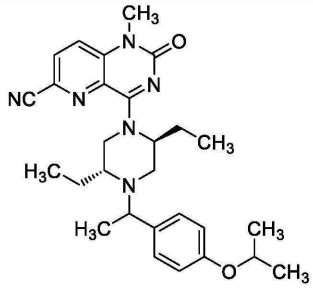
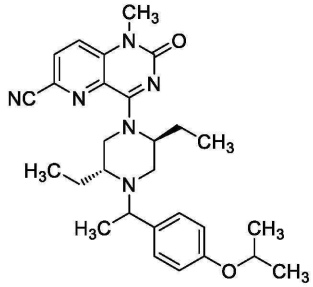
Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS RT	M+H	커플링 방법
9		H	A	2.45	515.2	B
10		H	A	2.47	515.3	B
11		H	A	2.56	547.2	B

[0494]

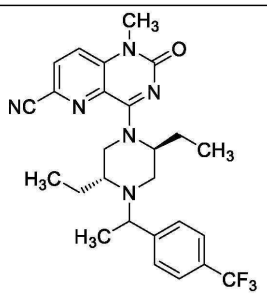
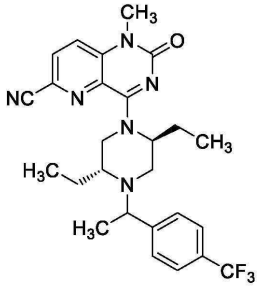
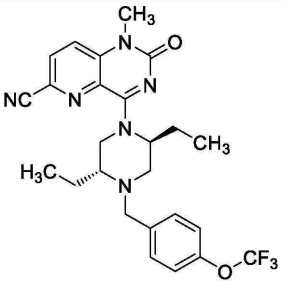
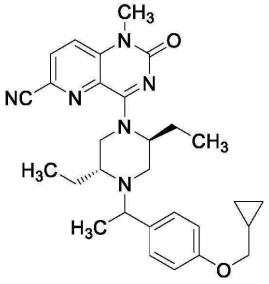
[0495]

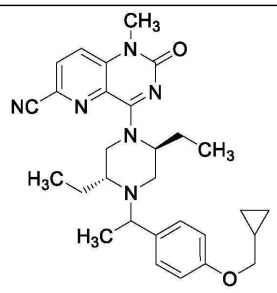
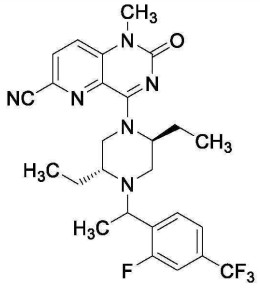
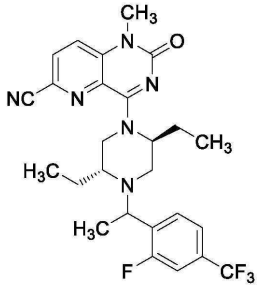
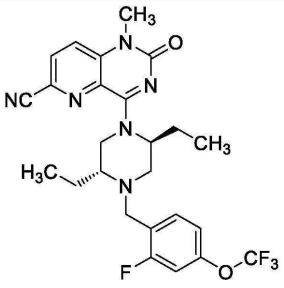
12		H	A	2.59	547.2	B
13		H	A	2.33	497.2	A
14		H	A	2.43	511.3	B
15		H	A	2.44	511.3	B

[0496]

16		H	A	2.16	461.3	B
17		H	A	2.19	461.3	B
18		H	A	2.43	489.3	B
19		H	A	2.41	489.3	B

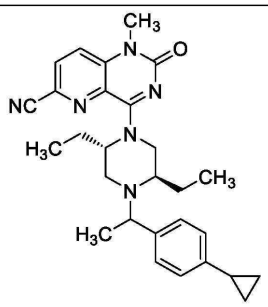
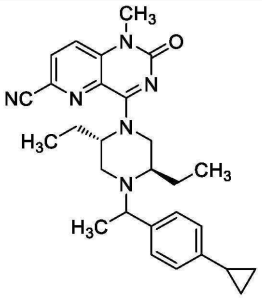
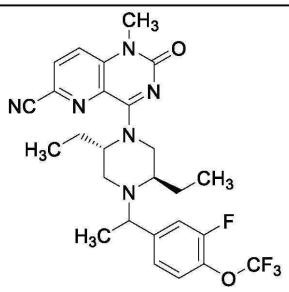
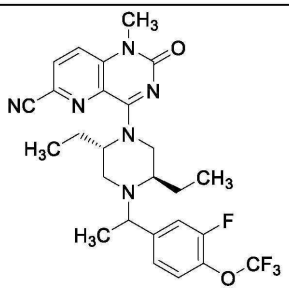
[0497]

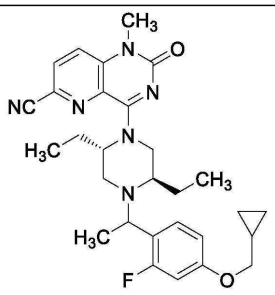
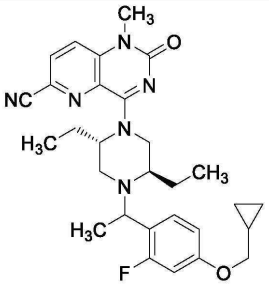
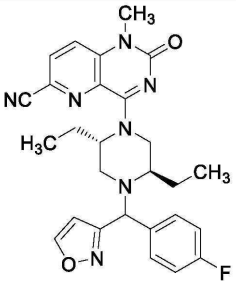
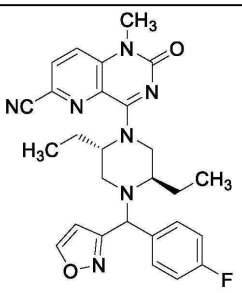
20		H	A	2.42	499.1	B
21		H	A	1.45	499.3	B
22		H	A	2.37	501.1	A
23		H	A	2.41	501.1	B

24		H	A	2.43	501.2	B
25		H	A	2.47	517.3	B
26		H	A	2.45	517.3	B
27		H	A	2.41	519.3	A

[0498]

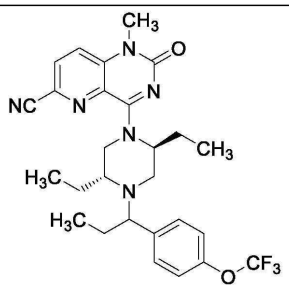
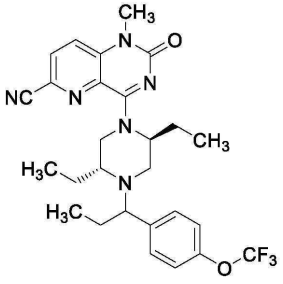
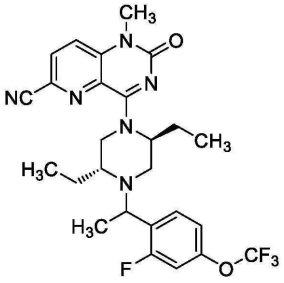
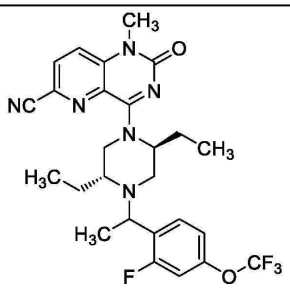
[0499]

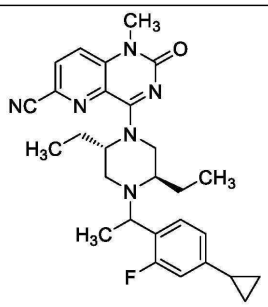
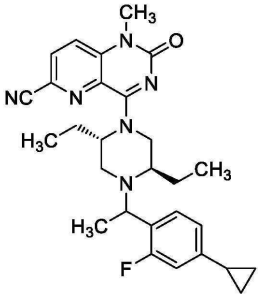
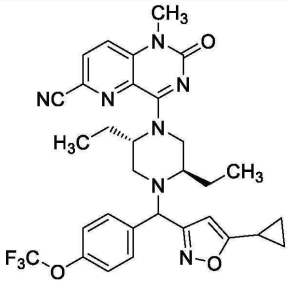
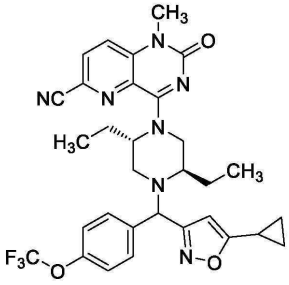
28		H	A	2.5	471.3	B
29		H	A	2.48	471.3	B
30		H	A	2.47	533.3	B
31		H	A	2.49	533.3	B

32		H	A	2.46	519.3	B
33		H	A	2.48	519.4	B
34		H	A	1.98	502.3	A
35		H	A	1.96	502.3	A

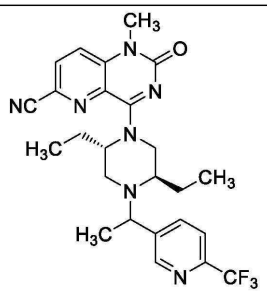
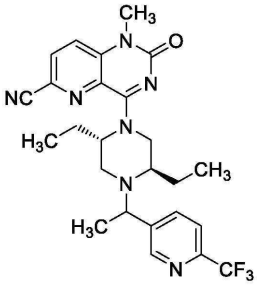
[0500]

[0501]

36		H	A	2.57	529.3	B
37		H	A	2.59	529.3	B
38		H	A	2.49	533.3	B
39		H	A	2.52	533.3	B

40		H	A	2.47	489.4	B
41		H	A	2.49	489.3	B
42		H	A	2.38	608.3	A
43		H	A	2.39	608.3	A

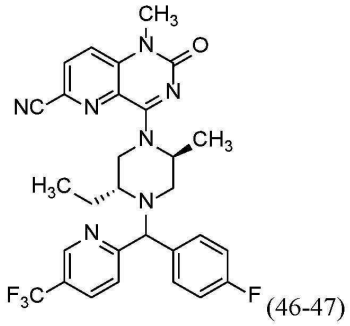
[0502]

44		H	A	3.07	500.2	B
45		H	A	3.05	500.2	B

[0503]

[0504] 실시예 46 및 47

[0505] 4-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(46-47)

[0506]

[0507] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (0.5 g, 1.17 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (1.02 mL, 5.86 mmol)에 이어서 2-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.78 mg, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 이너트실(INERTSIL) ODS 21.2 X 250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 14분에 걸쳐 30-80% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시키고, (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 46 및 실시예 47을 수득하였다.

[0508] 실시예 46: 140 mg, 21% 수율; LCMS: m/z = 566.2 (M+H); rt 3.26분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

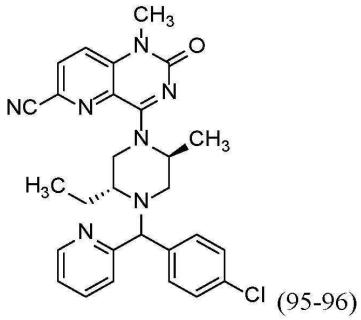
[0509] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (br s, 1 H), 8.19-8.31 (m, 2 H), 7.95-8.12 (m, 2 H), 7.53-7.63 (m, 2 H), 7.12-7.26 (m, 2 H), 5.41-6.26 (m, 1 H), 4.79-5.20 (m, 2 H), 3.60-3.74 (m, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 2.73-2.87 (m, 1 H), 2.22-2.42 (m, 2 H), 1.40-1.68 (m, 5 H), 0.53-0.71 (m, 3 H).

[0510] 실시예 47: 155 mg, 23% 수율; LCMS: m/z = 566.2 (M+H); rt 3.25분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

[0511] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1 H), 8.17-8.27 (m, 2 H), 7.90-8.02 (m, 2 H), 7.60-7.67 (m, 2 H), 7.14-7.22 (m, 2 H), 5.52-6.07 (m, 1 H), 4.87-5.08 (m, 2 H), 3.39-3.71 (m, 4 H), 2.69-2.78 (m, 1 H), 2.37-2.45 (m, 1 H), 1.37-1.69 (m, 5 H), 0.58-0.77 (m, 3 H).

[0512] 실시예 96 및 97

[0513] 4-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0514] 
(95-96)

[0515] 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (100 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.3 mL, 1.60 mmol)에 이어서 2-(브로모(4-클로로페닐)메틸)피리딘 (181 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스(Cellulose)-5 (250 * 20 ID) 5 마이크로미터; 이동상 A: IPA 중 0.1% DEA; 이동상 B: ACN 중 0.1% DEA; 구배: 90%의 B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 18 mL/분)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시키고, (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 95 및 실시예 96을 수득하였다.

[0516] 실시예 95: 24 mg, 14% 수율; LCMS: m/z = 514.2 (M+H); rt 2.94분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

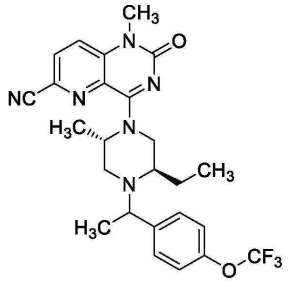
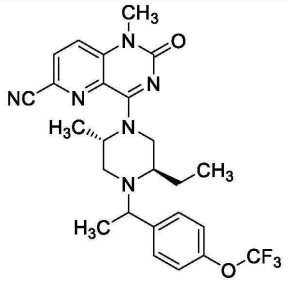
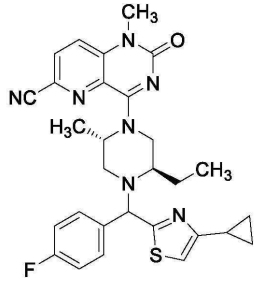
[0517] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.52 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.96-8.02 (m, 1 H), 7.75-7.81 (m, 1 H), 7.59-7.68 (m, 3 H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 5.54-5.95 (m, 1 H), 4.81-5.07 (m, 2 H), 3.39-3.68 (m, 5 H), 2.69-2.76 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 1 H), 1.37-1.67 (m, 5 H), 0.58-0.67 (m, 3 H).

[0518] 실시예 96: 22 mg, 13% 수율; LCMS: m/z = 514.2 (M+H); rt 2.94분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

[0519] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.41-8.45 (m, 1 H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.96-8.02 (m, 1 H), 7.78-7.85 (m, 2 H), 7.53-7.61 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 5.52-5.97 (m, 1 H), 4.87-5.04 (m, 1 H), 4.78-4.86 (m, 1 H), 3.37-3.71 (m, 4 H), 2.72-2.78 (m, 1 H), 2.54-2.63 (m, 1 H), 2.35-2.46 (m, 1 H), 1.40-1.64 (m, 5 H), 0.58-0.70 (m, 3 H).

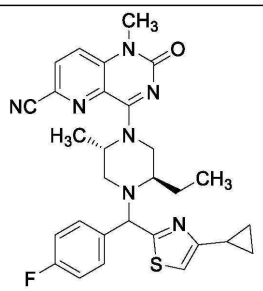
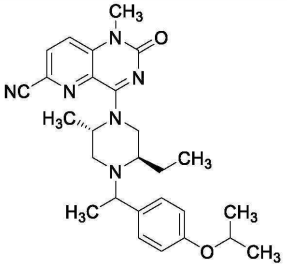
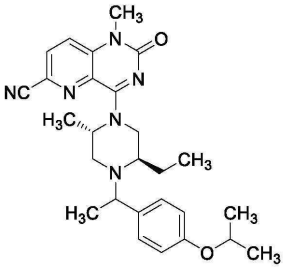
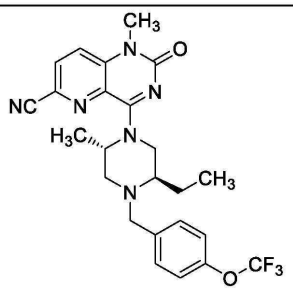
[0520] 표 2의 실시예를 실시예 1 내지 4에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0521] 표 2

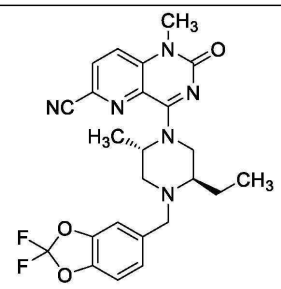
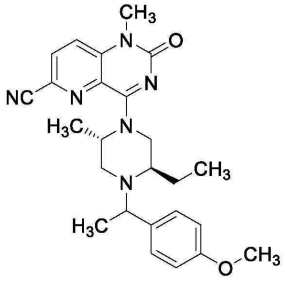
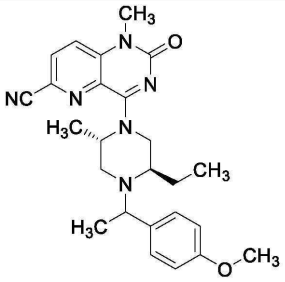
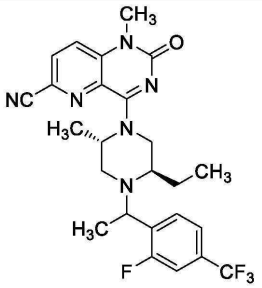
Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS RT	M+H	커플링 방법
48		H	A	2.34	501.2	B
49		H	A	2.39	501.2	B
50		H	A	2.19	544.3	A

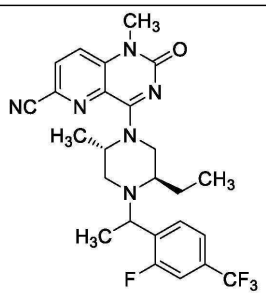
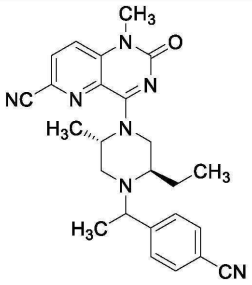
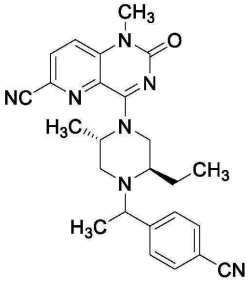
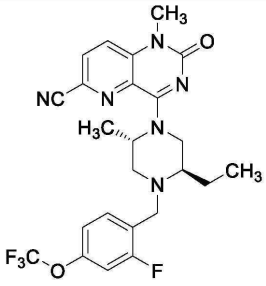
[0522]

[0523]

51		H	A	2.24	544.3	A
52		H	A	2.27	475.3	B
53		H	A	2.35	475.3	B
54		H	A	2.29	487.2	A

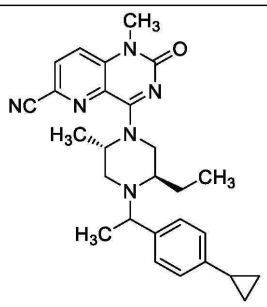
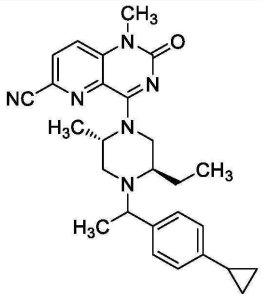
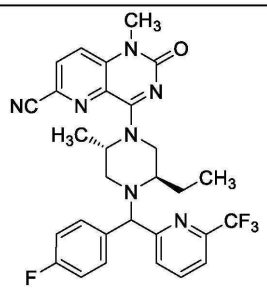
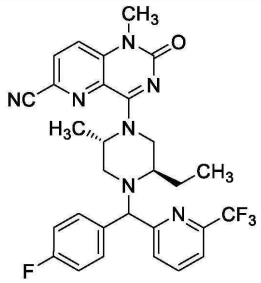
[0524]

55		H	A	2.24	483.2	A
56		H	A	2.01	447.3	B
57		H	A	2.09	447.3	B
58		H	A	2.34	503.3	B

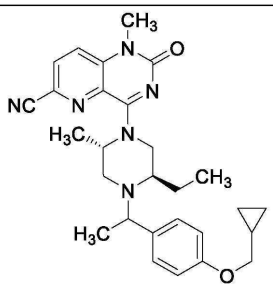
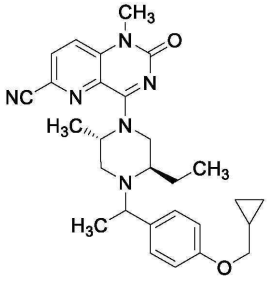
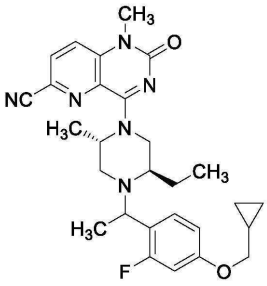
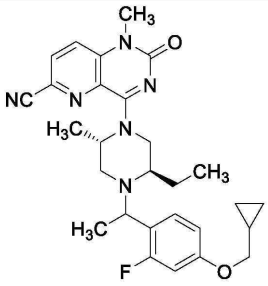
59		H	A	2.39	503.2	B
60		H	A	1.89	442.3	B
61		H	A	1.96	442.3	B
62		H	A	2.29	505.3	A

[0525]

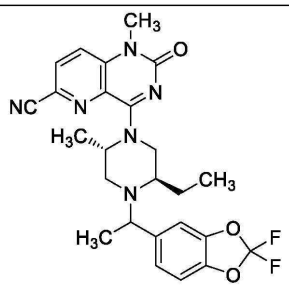
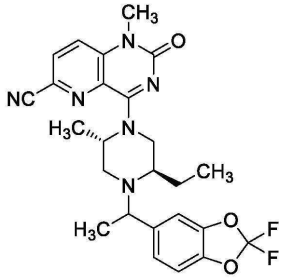
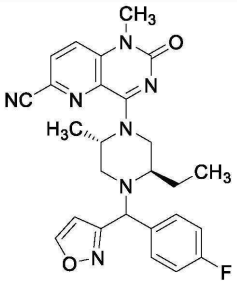
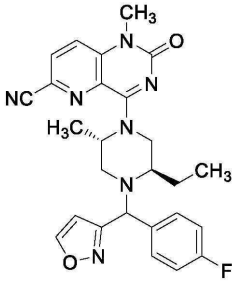
[0526]

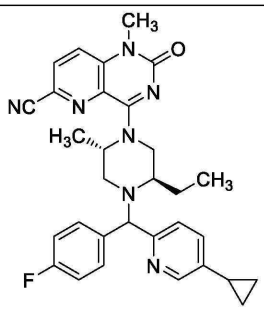
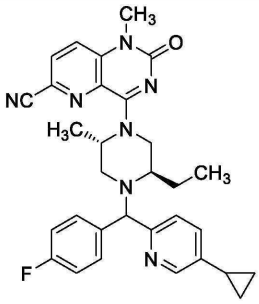
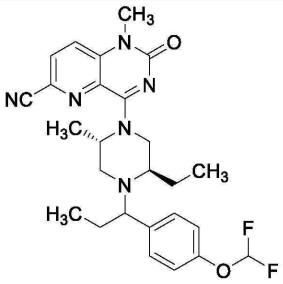
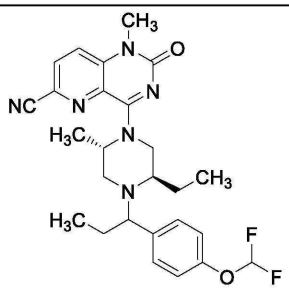
63		H	A	2.34	457.3	B
64		H	A	2.41	457.3	B
65		H	A	2.24	566.2	A
66		H	A	2.25	566.2	A

[0527]

67		H	A	1.42	487.3	B
68		H	A	2.36	487.3	B
69		H	A	2.33	505.3	B
70		H	A	2.41	505.3	B

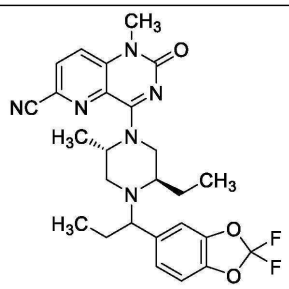
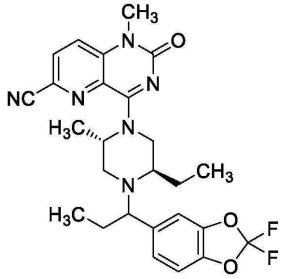
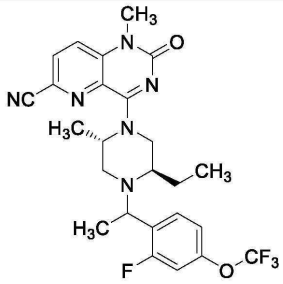
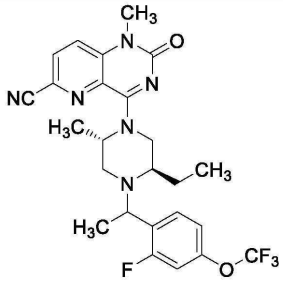
[0528]

71		H	A	2.32	497.3	B
72		H	A	2.37	497.3	B
73		H	A	1.88	488.3	A
74		H	A	1.89	488.3	A

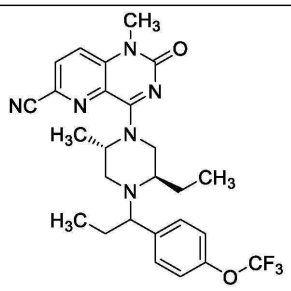
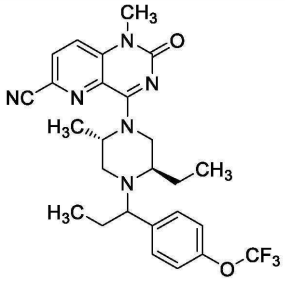
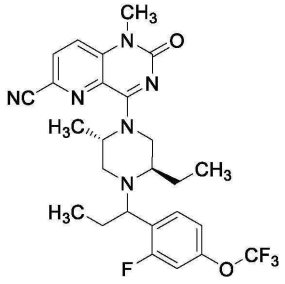
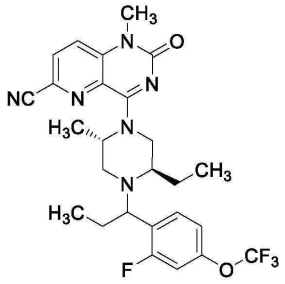
75		H	A	2.12	538.3	A
76		H	A	2.12	538.3	A
77		H	A	2.28	497.3	B
78		H	A	2.27	497.3	B

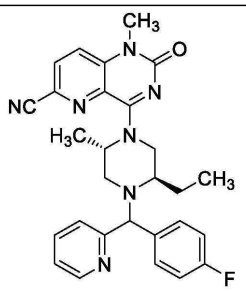
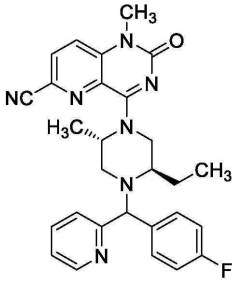
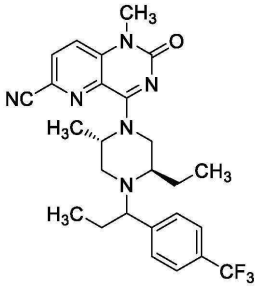
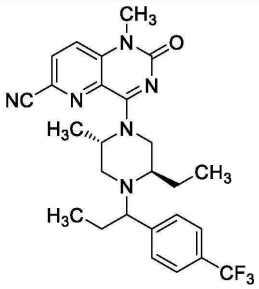
[0529]

[0530]

79		H	A	2.41	511.3	B
80		H	A	2.47	511.3	B
81		H	A	2.37	519.3	B
82		H	A	2.43	519.3	B

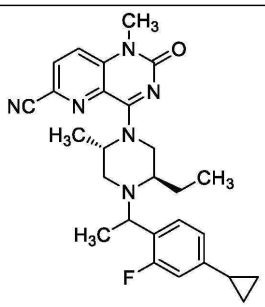
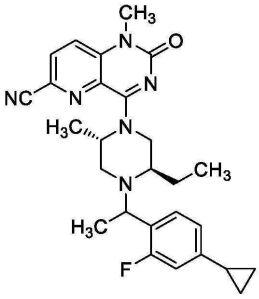
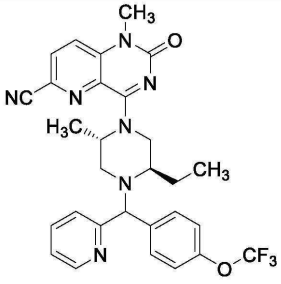
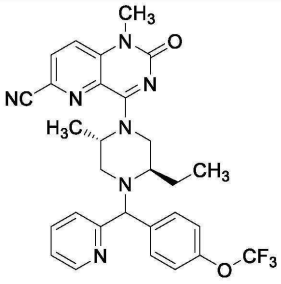
[0531]

83		H	A	2.45	515.3	B
84		H	A	2.51	515.3	B
85		H	A	2.47	533.3	B
86		H	A	2.53	533.3	B

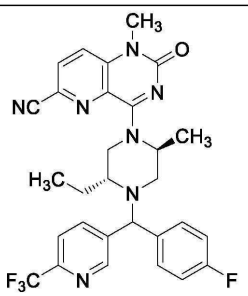
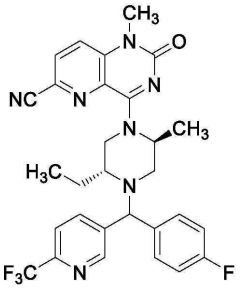
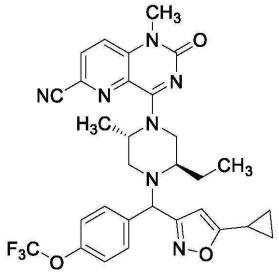
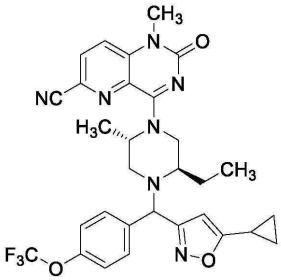
87		H	A	1.88	498.3	A
88		H	A	1.87	498.3	A
89		H	A	2.41	499.3	B
90		H	A	2.47	499.3	B

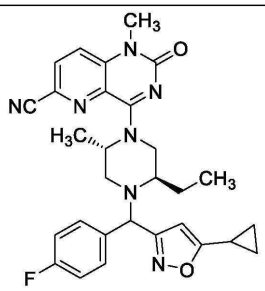
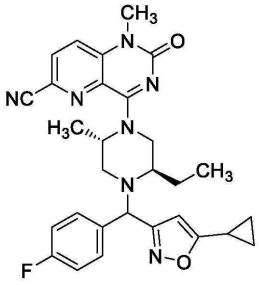
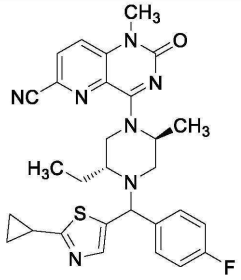
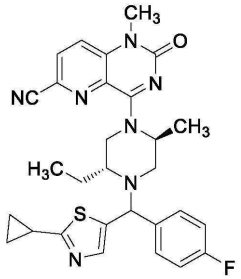
[0532]

[0533]

91		H	A	2.35	475.3	B
92		H	A	2.41	475.3	B
93		H	A	2.1	564.3	A
94		H	A	2.1	564.3	A

[0534]

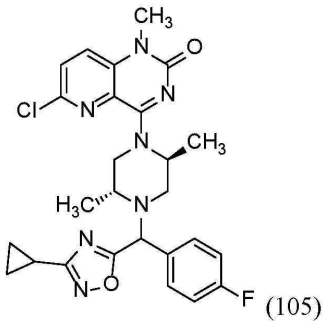
97		H	A	2.16	566.2	A
98		H	A	2.17	566.2	A
99		H	A	2.32	594.3	A
100		H	A	2.31	594.3	A

101		H	A	2.10	528.3	A
102		H	A	2.09	528.3	A
103		H	A	3.15	544.2	A
104		H	A	3.14	544.2	A

[0535]

[0536] 실시예 105

[0537] 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(105)

[0538]

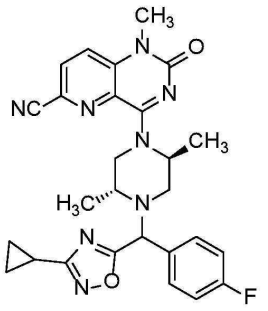
[0539] 아세토니트릴 (2 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.44 mmol), 3-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸, TFA (213 mg, 0.48 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.23 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마

토그래피 (24 g 실리카 겔)에 의해 DCM 중 10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (255 mg, 56% 수율)을 수득하였다.

[0540] LCMS: m/z, 524.3 (M+H); 체류 시간 2.0분; LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0541] 실시예 106 및 107

[0542] 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(106-107)

[0543]

[0544] DMF (2.0 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 아연 (28.1 mg, 0.43 mmol) 및 TEA (0.12 mL, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 기체로 5분 동안 탈기하고, 이어서 시안화아연 (101 mg, 0.86 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (87 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 키랄팩(Chiralpak)-ADH (250 x 4.6 mm), 5 μm; % CO_2 = 70%; 공 용매: 30%의 아세토니트릴: 메탄올 (50:50), 총 유량: 80.0 g/분. 배압: 100 bar; 온도: 30℃; UV 검출: 215 nm)에 의해 정제하였다.

[0545] 실시예 106: (4.5 mg, 3% 수율): LCMS: m/z, 515.2 (M+H); rt 2.90분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 ml/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 1.5 ml/분; 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 이어서 20% B에서 0.3분 유지, 유량: 1.5 ml/분.

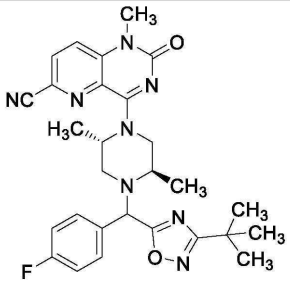
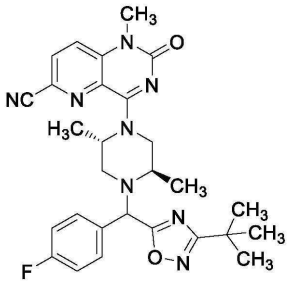
[0546] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.21 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 3H), 1.05-1.03 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 5H), 3 H는 수분 피크에 의해 가려짐.

[0547] 실시예 107: (4.5 mg, 3% 수율): LCMS: m/z, 515.2 (M+H); rt 2.90분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 ml/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 1.5 ml/분; 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 이어서 20% B에서 0.3분 유지, 유량: 1.5 ml/분.

[0548] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.21 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.21 (s, 1 H), 3.43 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 3H), 1.07-1.05 (m, 5H), 0.91-0.90 (m, 2H), 3 H는 수분 피크에 의해 가려짐.

[0549] 표 3의 실시예를 실시예 106 및 107에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 아미드옥심을 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

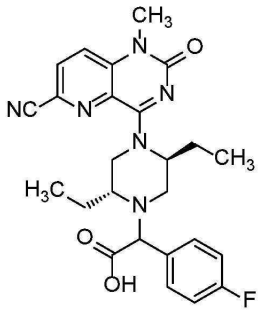
[0550] 표 3

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS RT	M+H
108		H	A	2.25	531.2
109		H	A	2.24	531.2

[0551]

[0552] 중간체 13

[0553] 2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산



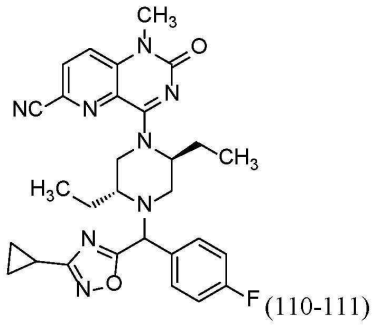
[0554]

[0555] 아세토니트릴 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (0.03 g, 0.09 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.05 mL, 0.29 mmol) 및 2-브로모-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (0.03 g, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (44 mg, 17% 수율)을 점착성 액체로서 수득하였다.

[0556] LCMS: m/z = 479.2 (M+H); 체류 시간 0.80분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산 암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0557] 실시예 110 및 111

[0558] 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(110-111)

[0559]

[0560] DMF (2 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산, (0.045 g, 0.09 mmol), N-히드록시시클로프로판카르복스이미드아미드 (9.4 mg, 0.09 mmol)의 교반 용액에, BOP (0.01 g, 0.23 mmol) 및 트리에틸아민 (0.04 mL, 0.23 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: DAD-1-셀룰로스-2 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터. 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA, 유량:2.0 mL/분.

[0561] 실시예 110: (1.9 mg, 6% 수율): LCMS: m/z, 543.3 (M+H); rt 2.21분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분) 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%).

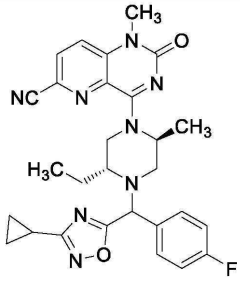
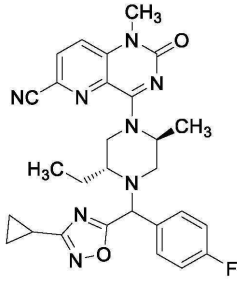
[0562] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29-8.16 (m, 1H), 8.06-7.92 (m, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.01-5.32 (m, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.00-4.79 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.68-1.34 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.81-0.62 (m, 6H).

[0563] 실시예 111: (1.0 mg, 3% 수율): LCMS: m/z, 543.3 (M+H); rt 2.20분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분) 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%).

[0564] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06-7.91 (m, 1H), 7.62 (dd, J=6.2, 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.92-5.31 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.96-4.78 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.97-2.75 (m, 2H), 2.27-1.65 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 2H), 1.11-0.97 (m, 2H), 0.94-0.75 (m, 5H), 0.74-0.50 (m, 3H).

[0565] 표 4의 실시예를 실시예 110 및 111에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진을 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

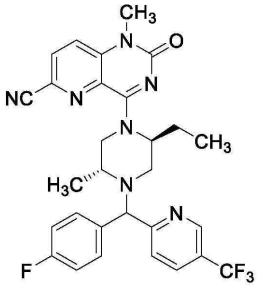
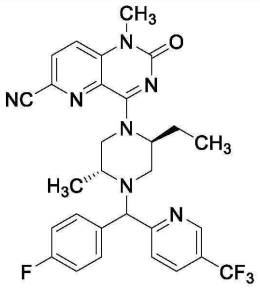
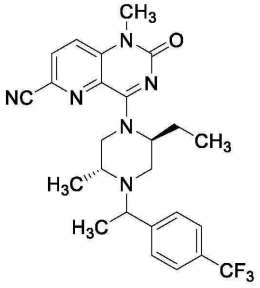
[0566] 표 4

Ex. No.	구조	LCMS 방법	LCMS RT	M+H
112		A	2.75	529.2
113		A	2.75	529.2

[0567]

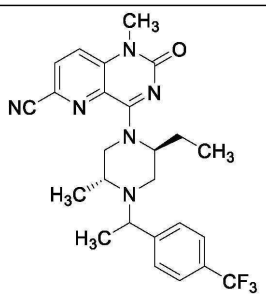
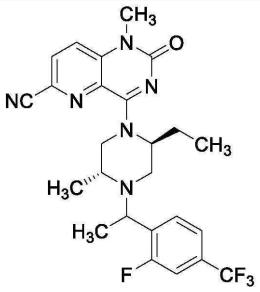
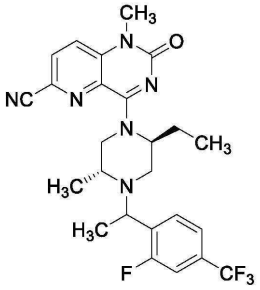
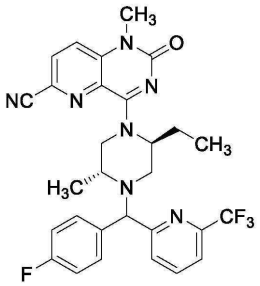
[0568] 표 5의 실시예를 실시예 1 및 2에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

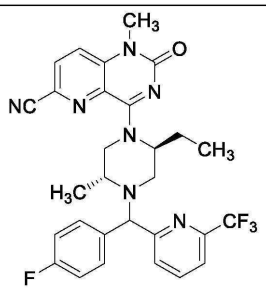
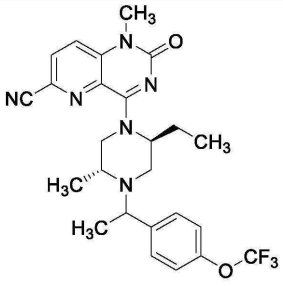
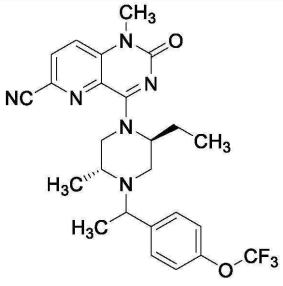
[0569] 표 5

Ex. No.	구조	LCMS 방법	LCMS RT	M+H	커플링 방법
114		A	2.21	566.3	A
115		A	2.22	566.3	A
116		A	2.32	485.3	B

[0570]

[0571]

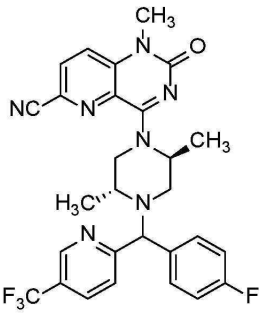
117		A	2.35	485.3	B
118		A	2.37	503.3	A
119		A	2.34	503.2	A
120		A	2.24	566.3	A

121		A	2.23	566.2	A
122		A	2.39	501.3	A
123		A	2.36	501.3	A

[0572]

[0573] 실시예 126 및 127

[0574] 4-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(126-127)

[0575]

[0576] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (1 g, 3.35 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (5.9 mL, 33.5 mmol)에 이어서 2-(브로모(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (2.24 g, 6.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 C18, 150 x19 mm ID, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴:MeOH (1:1); 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분)에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시키고, (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 126 및 실시예 127을 수득하였다.

[0577] 실시예 126: 110 mg, 6% 수율; LCMS: m/z = 552.2 (M+H); rt 3.09분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 20-100%).

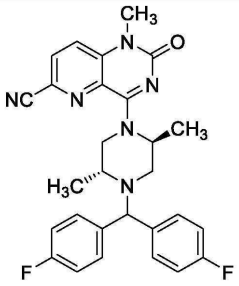
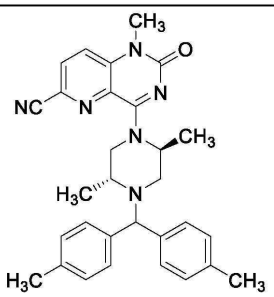
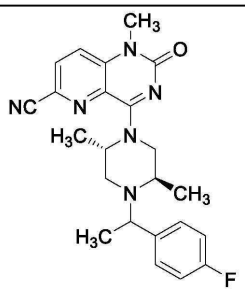
[0578] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.11-7.95 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.25-7.13 (m, 2H), 5.76-5.44 (m, 1H), 5.13-4.67 (m, 2H), 3.86-3.49 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 3.8, 12.3 Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 3H), 1.11-0.86 (m, 3H).

[0579] 실시예 127: 145 mg, 8% 수율; LCMS: m/z = 552.2 (M+H); rt 3.09분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; %B: 0-100%).

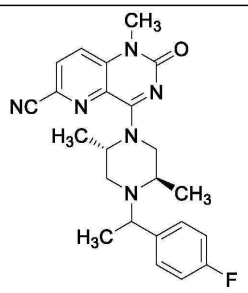
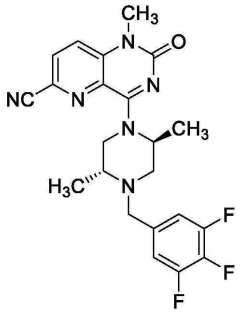
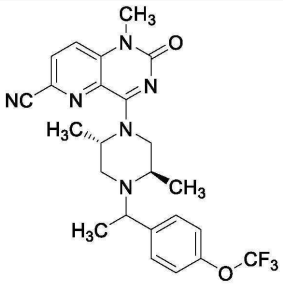
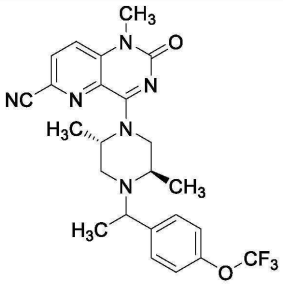
[0580] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.27-8.16 (m, 2H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.77-5.41 (m, 1H), 5.09-4.62 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 3H), 1.10-0.93 (m, 3H) [1H는 용매 피크로 가려짐].

[0581] 표 6의 실시예를 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 실시예 1 및 2에 기재된 일반적 절차로부터 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0582] 표 6

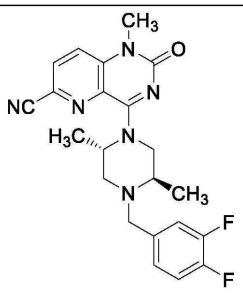
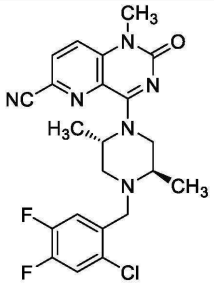
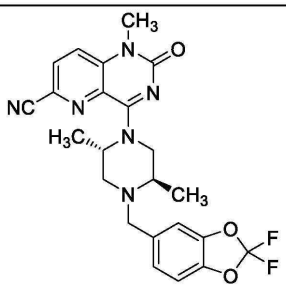
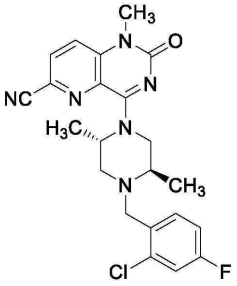
Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS RT	M+H	커플링 방법
124		H	B	3.39	501.2	A
125		H	B	2.93	493.2	A
128		H	A	2.01	421.1	A

[0583]

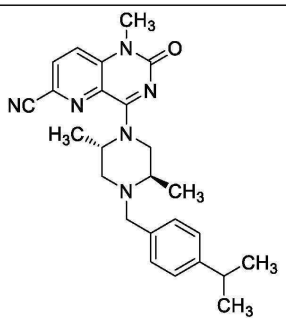
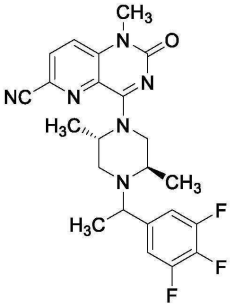
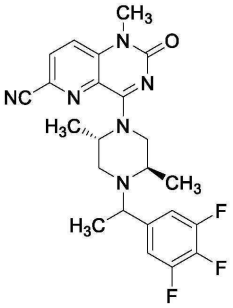
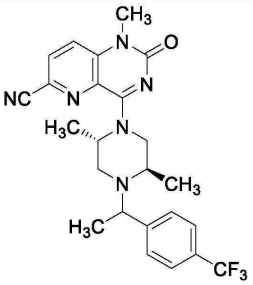
129		H	A	1.99	421.1	A
130		H	A	2.05	443.2	A
131		H	A	1.35	487.2	B
132		H	A	2.28	487.2	B

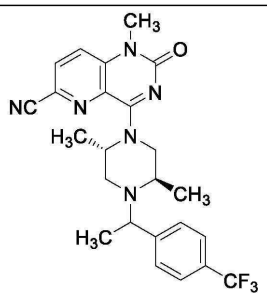
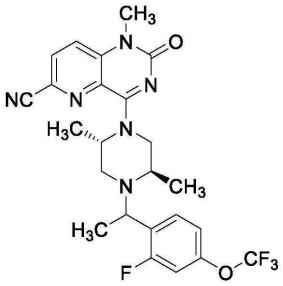
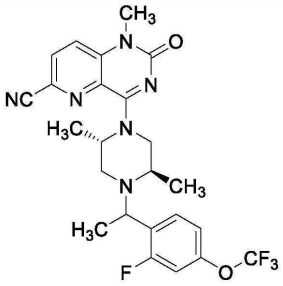
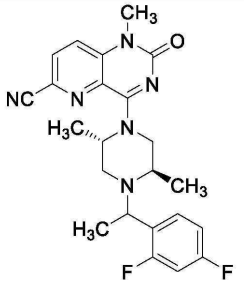
[0584]

[0585]

133		H	A	1.97	425.2	A
134		H	A	2.13	459.1	A
135		H	A	2.13	469.2	A
136		H	A	1.07	441.2	A

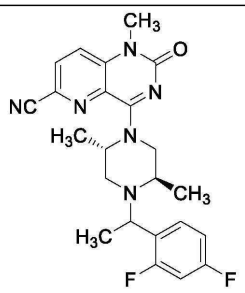
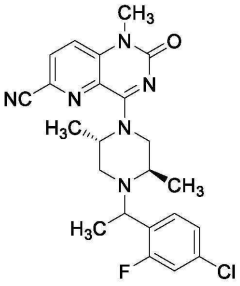
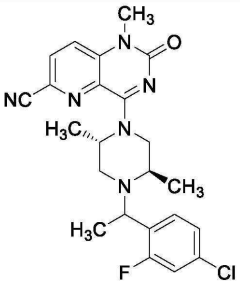
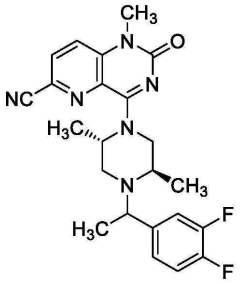
[0586]

137		H	A	2.29	431.2	A
138		H	A	2.14	457.2	A
139		H	A	2.15	457.2	A
140		H	A	2.23	471.2	A

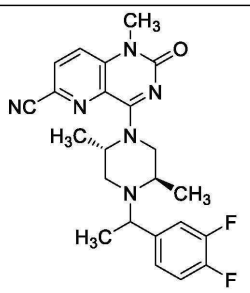
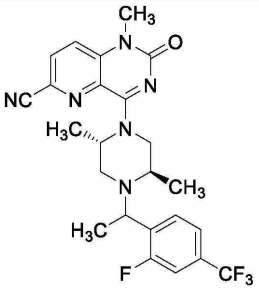
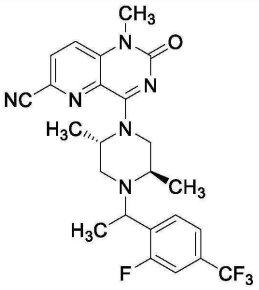
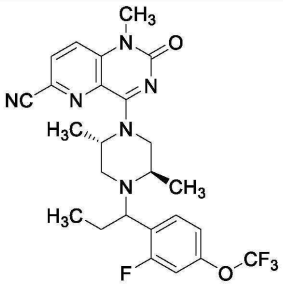
141		H	A	2.23	471.2	A
142		H	A	2.3	505.2	B
143		H	A	2.3	505.2	B
144		H	A	2.06	439.2	A

[0587]

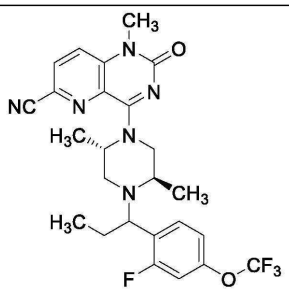
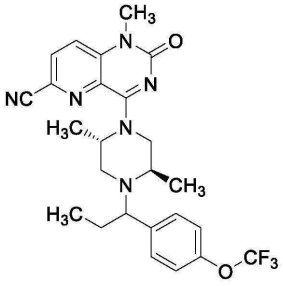
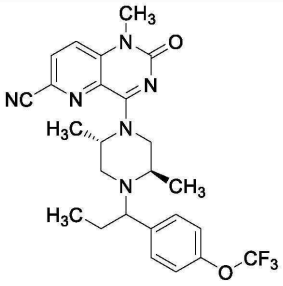
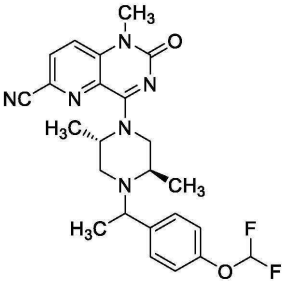
[0588]

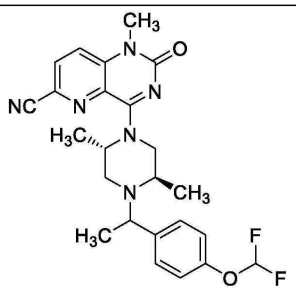
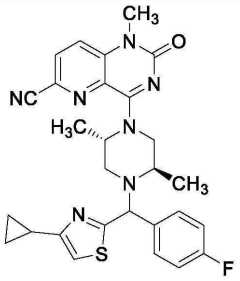
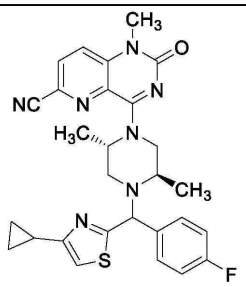
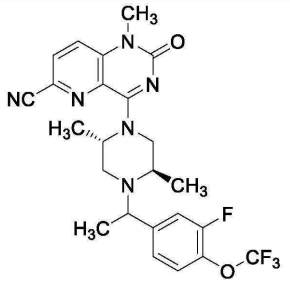
145		H	A	2.06	439.1	A
146		H	A	2.23	455.1	A
147		H	A	2.23	455.2	A
148		H	A	2.07	439.2	A

[0589]

149		H	A	2.08	439.2	A
150		H	A	2.26	489.2	A
151		H	A	2.26	489.2	A
152		H	A	2.45	519.2	A

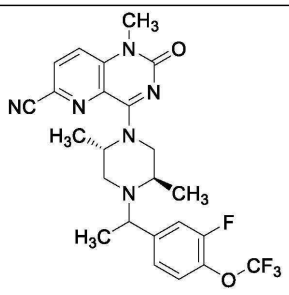
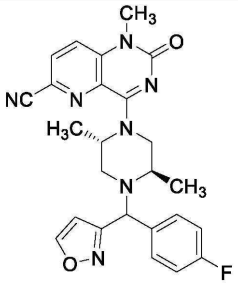
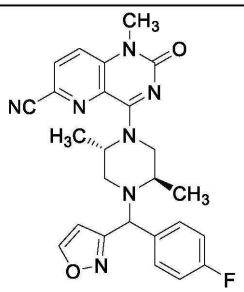
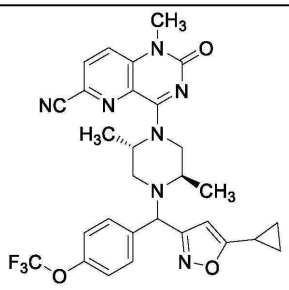
[0590]

153		H	A	2.47	519.2	A
154		H	A	2.36	501.2	A
155		H	A	2.38	501.2	A
156		H	A	2.02	469.2	A

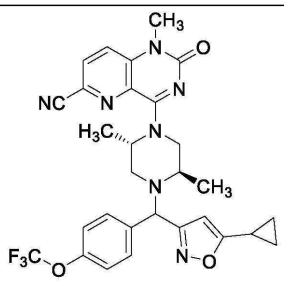
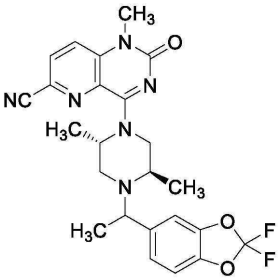
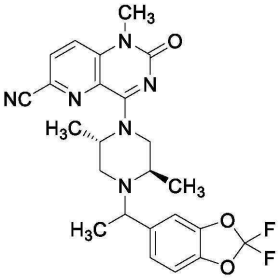
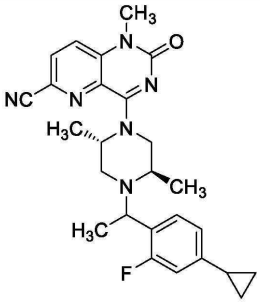
157		H	A	2.05	469.2	A
158		H	A	2.11	530.3	A
159		H	A	2.14	530.3	A
160		H	A	2.28	505.2	A

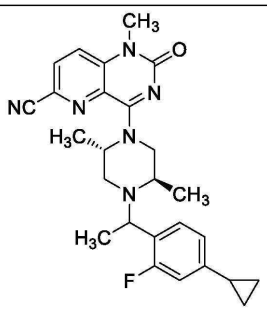
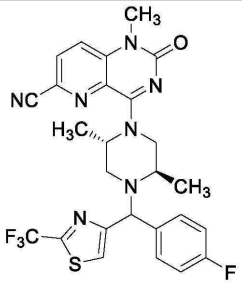
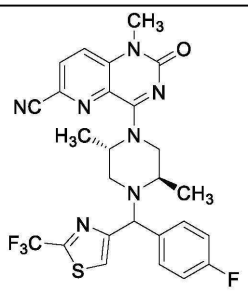
[0591]

[0592]

161		H	A	2.29	505.2	A
162		H	A	1.80	474.2	A
163		H	A	1.79	474.2	A
164		H	A	2.25	580.3	A

[0593]

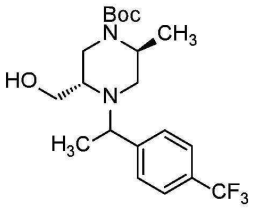
165		H	A	2.24	580.3	A
166		H	A	2.24	483.2	A
167		H	A	2.24	483.3	A
168		H	A	2.27	461.3	B

169		H	A	2.27	461.3	B
170		H	A	2.19	558.2	A
171		H	A	2.2	558.2	A

[0594]

[0595] 중간체 14

[0596] tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)



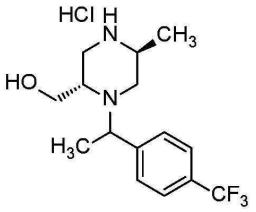
[0597]

[0598] 아세토니트릴 (20 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 8.68 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (7.6 mL, 43.4 mmol) 및 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.8 g, 8.68 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하고, 이어서 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 겔 플래쉬 칼럼을 사용하여 헥산 중 40-60% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.5 g, 61% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0599] LCMS: m/z, 403.2 (M+H); rt 3.48분. (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 검출: UV 220 nm).

[0600] 중간체 15

[0601] ((2S,5S)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-2-일)메탄올.HCl 염 (부분입체이성질체 혼합물)



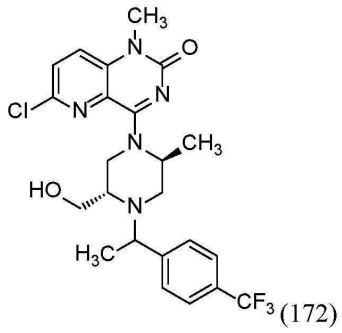
[0602]

[0603] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.7g, 1.74 mmol)의 교반 용액에, HCl (디옥산 중 4 N) (0.53 mL, 17.4 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 고체를 아세토니트릴 (3 X 10 mL)과 공증류시키고, 건조시켜 ((2S,5S)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-2-일)메탄올, HCl 염 (0.5 g, 86% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0604] LCMS: m/z, 303.2 (M+H); rt 1.77 & 2.07분. (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 검출: UV 220 nm).

[0605] 실시예 172

[0606] 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)



(172)

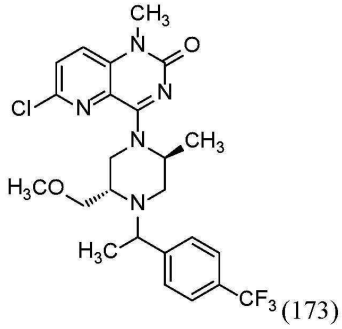
[0607]

[0608] 아세토니트릴 (5 mL) 중 ((2S,5S)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-2-일)메탄올, HCl 염 (150 mg, 0.50 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (0.44 mL, 2.48 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (114 mg, 0.50 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 12 g 플래쉬 칼럼을 사용하여 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (150 mg, 57% 수율)을 수득하였다.

[0609] LCMS: m/z, 496.2 (M+H); rt 1.99분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0610] 실시예 173

[0611] 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)



(173)

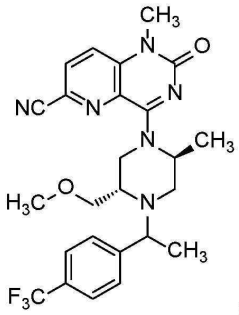
[0612]

[0613] THF (5 mL) 중 NaH (40.3 mg, 1.01 mmol, 60% w/w)의 교반 현탁액에 0℃에서 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (250 mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 5분 후, THF (2 mL) 중 메틸 아이오다이드 (0.06 mL, 1.01 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 빙냉수로 켄칭하고, EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5-10% MeOH; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (200 mg, 78% 수율)을 수득하였다.

[0614] LCMS: m/z, 510.1 (M+H); rt 1.08 및 1.11분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 방법:%B: 0분-20:2분-100:2.3분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0615] 실시예 174 및 175

[0616] 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(174-175)

[0617]

[0618] DMF (5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (140 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 아연 (27 mg, 0.41 mmol) 및 TEA (0.15 mL, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 기체로 5분 동안 탈기하고, 이어서 시안화아연 (97 mg, 0.82 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (21 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250* 19 ID) 5 마이크로미터; 이동상 A: MeOH 중 10 mM NH_4OAc; 유량: 20mL/분; UV 검출: 215 nm).

[0619] 실시예 174: (5 mg, 4% 수율): LCMS: m/z, 501.3 (M+H); rt 2.11분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50° C; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0620] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.28 (m, 1 H), 7.97-8.02 (m, 1 H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.59 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 5.57-6.01 (m, 1 H), 4.80-5.08 (m, 1 H), 3.92-4.11 (m, 1 H), 3.37-3.75 (m, 6 H), 3.07-3.23 (m, 2 H), 2.86-3.01 (m, 2 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 2.61-2.72 (m, 1 H), 1.05-1.68 (m, 6 H).

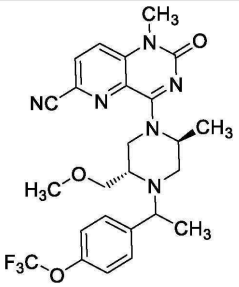
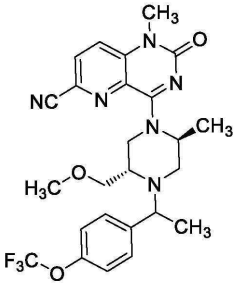
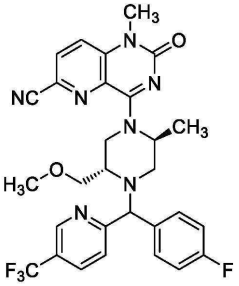
[0621] 실시예 175: (14 mg, 10% 수율): LCMS: m/z, 501.3 (M+H); rt 2.14분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50° C; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0622] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (br d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.70 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 6.00-6.16 (m, 1 H), 4.72-4.88 (m, 1 H), 3.89-3.95 (m, 1 H), 3.70-3.83 (m, 1 H), 3.49-3.65 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.37-3.41 (m, 1 H), 3.23-3.32 (m, 2 H), 3.00-3.13 (m, 2 H), 2.53-2.65 (m, 1 H), 2.35-2.46 (m, 1 H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.16-1.28 (m, 3 H).

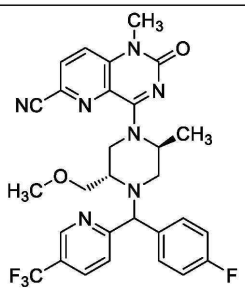
[0623] 표 7의 실시예를 실시예 174 및 175에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0624] 표 7

[0625]

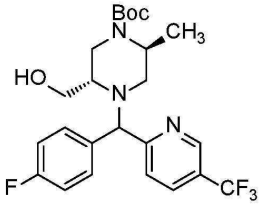
Ex. No.	구조	LCMS 방법	LCMS RT	M+H	입체 화학
176		A	2.15	517.3	H
177		A	2.19	517.3	H
178		A	2.08	582.2	H

[0626]

179		A	2.07	582.1	H

[0627] 중간체 18

[0628] tert-부틸(2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)

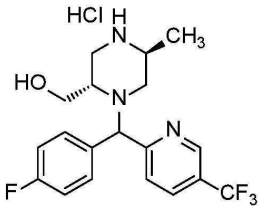
[0629] 

[0630] 아세토니트릴 (20 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 4.34 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (3.0 mL, 17.4 mmol) 및 2-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.75 g, 5.21 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 겔 플래쉬 칼럼을 사용하여 $CHCl_3$ 중 3% MeOH로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.4 g, 67% 수율)을 수득하였다.

[0631] LCMS: m/z, 484.2 (M+H); rt 1.97 및 1.99분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50° C; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0632] 중간체 19

[0633] ((2S,5S)-1-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올, HCl (부분입체이성질체 혼합물)

[0634] 

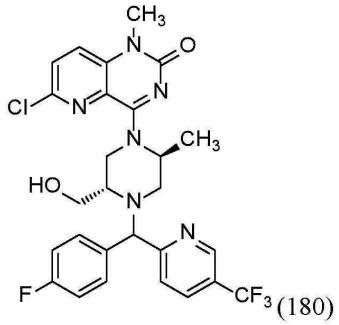
[0635] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.07 mmol)의 교반 용액에, HCl (디옥산 중 4 N) (2.6 mL, 10.4 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 고체를 고체를 아세토니트릴 (3 X 10 mL)과 공증류시키고, 건조시켜 ((2S,5S)-1-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올, HCl (800 mg, 92% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0636] LCMS: m/z, 384.2 (M+H); rt 1.05 & 1.11분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출:

UV 220 nm).

[0637] 실시예 180

[0638] 6-클로로-4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)

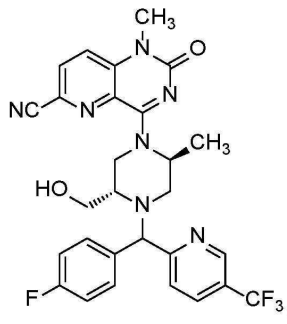
[0639] 
(180)

[0640] 아세토니트릴 (15 mL) 중 ((2S,5S)-1-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올, HCl (400 mg, 0.95 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (0.8 mL, 4.8 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (292 mg, 0.95 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 12 g 플래쉬 칼럼을 사용하여 $CHCl_3$ 중 3-7% MeOH로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (450 mg, 82% 수율)을 수득하였다.

[0641] LCMS: m/z, 577.2 (M+H); rt 1.92 및 1.94분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 3.0 x 50 mm 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0642] 실시예 181 및 182

[0643] 4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴

[0644] 
(181-182)

[0645] DMF (5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 아연 (26 mg, 0.39 mmol) 및 TEA (0.15 mL, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 기체로 5분 동안 탈기하고, 이어서 시안화아연 (92 mg, 0.78 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐] 팔라듐(II) (20 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 * 19 ID) 5 마이크로미터; 이동상 A: MeOH 중 10 mM NH_4OAc; 유량: 20 mL/분; UV 검출: 215 nm)에 의해 정제하였다.

[0646] 실시예 181: (15 mg, 10% 수율): LCMS: m/z, 568.2 (M+H); rt 2.74분; (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산

암모늄:아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 검출: UV 220 nm).

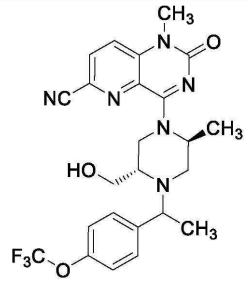
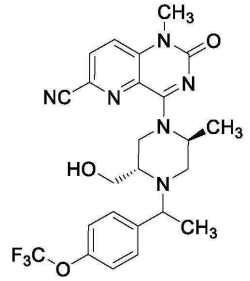
[0647] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1 H), 8.16-8.26 (m, 2 H), 8.00 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.86-7.96 (m, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.10-7.22 (m, 2 H), 5.50-5.86 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 5.02-5.15 (m, 1 H), 4.65-4.89 (m, 1 H), 4.17-4.54 (m, 1 H), 3.56-3.92 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.77-2.92 (m, 2 H), 2.52-2.61 (m, 1 H), 1.31-1.59 (m, 3 H).

[0648] 실시예 182: (17 mg, 11% 수율): LCMS: m/z, 568.2 (M+H); rt 2.72분; (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 검출: UV 220 nm).

[0649] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (br s, 1 H), 8.23 (br d, J=5.5 Hz, 2 H), 7.99 (br d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.50-7.68 (m, 2 H), 7.18 (br t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.48-5.84 (m, 1 H), 5.04-5.27 (m, 2 H), 4.69-4.84 (m, 1 H), 4.20-4.55 (m, 1 H), 3.75-3.87 (m, 1 H), 3.52-3.64 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.85-2.98 (m, 2 H), 1.37-1.62 (m, 3 H).

[0650] 표 8의 실시예를 실시예 181 및 182에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0651] 표 8

Ex. No.	구조	LCMS 방법	LCMS RT	M+H	입체 화학
183		A	1.98	503.3	H
184		A	1.99	503.3	H

[0652]

[0653] LCMS 조건:

[0654] 방법 C: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

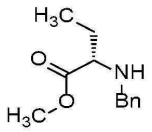
[0655] 방법 D: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 0.1% TFA; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 0.1% TFA; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0656] 방법 E: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (02:98) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 254 nm.

[0657] 방법 F: 칼럼: 엑스브리지 C18 (50x2.1 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 물 중 0.1% TFA, 아세토니트릴 (5:95); 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0658] 중간체 20

[0659] 메틸 (S)-2-(벤질아미노)부타노에이트

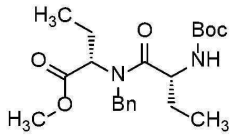
[0660] 

[0661] 건조 DCM (50 mL) 중 H-ABU-OME HCl (5 g, 32.6 mmol)의 교반 용액에 벤즈알데히드 (4.3 mL, 42.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수조로 냉각시키고, 고체 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (10.35 g, 48.8 mmol)를 ~ 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 유백색 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 조 생성물을 EtOAc (~100 mL)와 1 N HCl (~200 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 수성 층을 1 N NaOH (450 mL)를 사용하여 pH ~10으로 조정하고, 우윳빛 수성 층을 EtOAc (3 x 150 mL)로 즉시 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (250 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 (S)-2-(벤질아미노)부타노에이트 (4 g, 56% 수율)을 수득하였다.

[0662] LCMS: m/z = 208.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.28분, LCMS 방법: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분.

[0663] 중간체 21

[0664] 메틸 (S)-2-((R)-N-벤질-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)부타노에이트

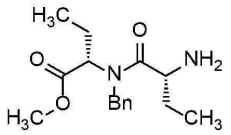
[0665] 

[0666] 건조 DMF (8 mL) 중 BOC-D-ABU-OH (1 g, 4.92 mmol)의 교반 용액에 HATU (3.74 g, 9.84 mmol) 및 DIPEA (2.1 mL, 12.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 메틸 (S)-2-(벤질아미노)부타노에이트 (1.43 g, 6.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (20-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 메틸 (S)-2-((R)-N-벤질- 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)부타노에이트 (1 g, 52% 수율)을 수득하였다.

[0667] LCMS: m/z = 393.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 3.26분, LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 유량: 1.0 mL/분;

[0668] 중간체 22

[0669] 메틸 (S)-2-((R)-2-아미노-N-벤질부탄아미도)부타노에이트

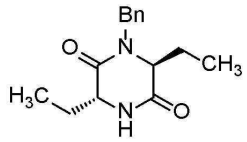
[0670] 

[0671] 건조 DCM (10 mL) 중 메틸 (S)-2-((R)-N-벤질-2-((tert-부톡시카르보닐) 아미노)부탄아미도)부타노에이트 (1 g, 2.55 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 메틸 (S)-2-((R)-2-아미노-N-벤질부탄아미도)부타노에이트, TFA (1 g, 58% 수율)을 수득하였다.

[0672] LCMS: m/z = 293.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.08분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0673] 중간체 23

[0674] (3R,6S)-1-벤질-3,6-디에틸피페라진-2,5-디온

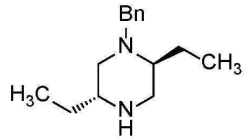
[0675] 

[0676] 메틸 (S)-2-((R)-2-아미노-N-벤질부탄아미도)부타노에이트 TFA (1 g, 3.42 mmol)를 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 화합물을 수득하였으며, 이를 DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (3R,6S)-1-벤질-3,6-디에틸피페라진- 2,5-디온 (0.6 g, 46.0% 수율)을 수득하였다.

[0677] LCMS: m/z = 261.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.08분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0678] 중간체 24

[0679] (2S,5R)-1-벤질-2,5-디에틸피페라진

[0680] 

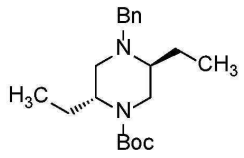
[0681] 건조 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 (3R,6S)-1-벤질-3,6-디에틸피페라진-2,5-디온 (0.63 g, 2.42 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 BH_3.THF (1 M, 12.1 mL, 12.1 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 메탄올 (20 mL) 및 수성 1.5 N HCl (1 mL, 32.9 mmol)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (2S,5R)-1-벤질-2,5-디에틸피페라진 (0.51 g, 86% 수율)을 수득하였다.

[0682] LCMS: m/z = 233.0 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.454분, LCMS 방법: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A:

물 중 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 유량: 1.5 mL/분.

[0683] 중간체 25

[0684] tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트

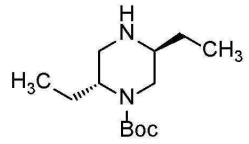
[0685] 

[0686] 건조 DCM (10 mL) 중 (2S,5R)-1-벤질-2,5-디에틸피페라진 (0.51 g, 2.19 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.8 mL, 5.49 mmol) 및 Boc-무수물 (0.8 mL, 3.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2R, 5S)-4- 벤질-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.45 g, 60% 수율)을 수득하였다.

[0687] LCMS: m/z = 333.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.02분, LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 유량: 1.0 mL/분.

[0688] 중간체 26

[0689] tert-부틸 (2R,5S)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트

[0690] 

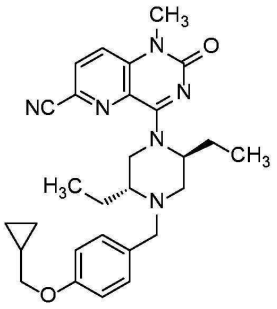
[0691] tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 1.35 mmol)를 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 이 용액에 아세트산 (0.1 mL, 1.35 mmol)에 이어서 Pd/C (10% w/w) (100 mg, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 psi의 H_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)® 패드를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (2R,5S)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트, AcO- (0.32 g, 69% 수율)을 수득하였다.

[0692] LCMS: m/z = 243.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.78분, LCMS 방법: 칼럼-루나(Luna) 3.0 C18 (2) 100 Å LC 칼럼 (20 x 4.0 mm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0693] 실험 방법 C:

[0694] 실시예 185

[0695] 4-((2S,5R)-4-(4-(시클로프로필메톡시)벤질)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(185)

[0696]

[0697] 메탄올 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (0.05 g, 0.15 mmol)의 용액에 4-(시클로프로필메톡시)벤즈알데히드 (0.040 g, 0.23 mmol), 아세트산 (4.38 μL, 0.08 mmol) 및 황산마그네슘 (0.018 g, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (9.6 mg, 0.15 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: 엑스브리지 C18 (19 x 50 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 20-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분), 분획을 감압 하에 농축시키고 (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 185 (6 mg, 8% 수율)을 수득하였다.

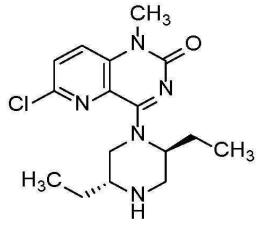
[0698] LCMS: m/z = 487.3 $[M+H]^+$; rt 2.310분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0699] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.99-6.74 (m, 2H), 6.01-5.29 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.46 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.67-2.68 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.12-1.75 (m, 2H), 1.58-1.28 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 1H), 0.99-0.65 (m, 6H), 0.60-0.46 (m, 2H), 0.37-0.25 (m, 2H).

[0700] 실험 방법 D:

[0701] 중간체 27

[0702] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



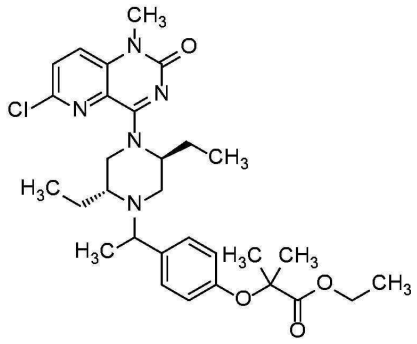
[0703]

[0704] DCM (50 mL) 중 교반 용액 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.30 g, 5.28 mmol)에 TFA (8 mL, 104 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켜 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온의 TFA 염 (1.55 g, 87% 수율)을 수득하였다.

[0705] LCMS: m/z = 336.2 $[M+H]^+$; rt = 0.41분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0706] 중간체 28

[0707] 에틸 2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트



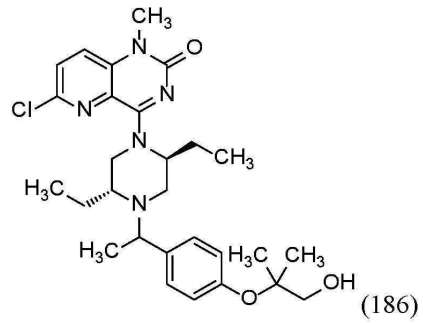
[0708]

[0709] 아세토니트릴 (20 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, HCl (500 mg, 1.34 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.71 mL, 4.03 mmol) 및 에틸 2-(4-(1-클로로에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (436 mg, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc = 45:55)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (0.35 g, 45% 수율)을 수득하였다.

[0710] LCMS: m/z = 556.2 (M-Et+Me-+H); rt 2.38분. LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18 (2) 100Å LC 칼럼 (20x4.0 mm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0711] 실시예 186

[0712] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(186)

[0713]

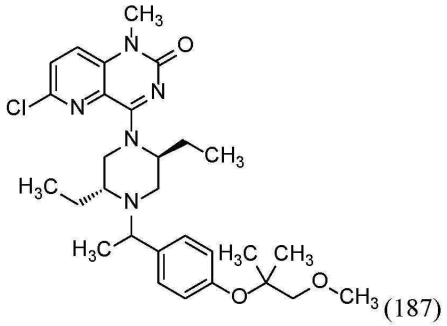
[0714] 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 에틸 2-(4-(1-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (180 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 $LiBH_4$ (2 M, 0.8 mL, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (0.16 g, 97% 수율)을 수득하였다.

[0715] LCMS: m/z = 528.2 $[M+H]^+$; rt 1.98분. LCMS 방법: 칼럼-루나 C18 (20x4.0 mm, 100Å); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-

100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0716] 실시예 187

[0717] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(187)

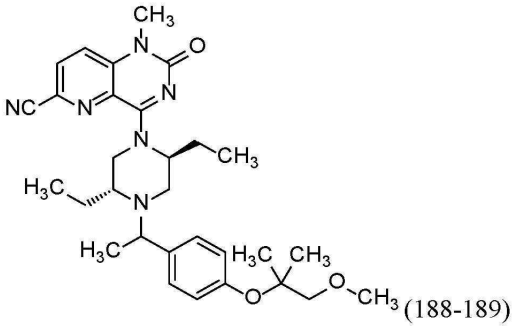
[0718]

[0719] 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (200 mg, 0.379 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaH (22.72 mg, 0.57 mmol, 60% w/w)을 첨가하였다. 10분 후, 메틸 아이오다이드 (0.03 mL, 0.45 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (4 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.16 g, 17% 수율)을 수득하였다.

[0720] LCMS: m/z = 542.5 $[M+H]^+$; rt 1.43분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 2.5 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 2.5 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0721] 실시예 188 및 189

[0722] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(188-189)

[0723]

[0724] DMF (1.5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)옥시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (80 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 아연 (9.7 mg, 0.15 mmol), 시안화아연 (35 mg, 0.295 mmol) 및 트리에틸아민 (0.062 mL, 0.443 mmol)을 첨가하였다. 다음에, 디클로로[9,9-디메틸-4,5- 비스(디페닐포스피노)크산텐] 팔라듐(II) (11.16 mg, 0.015 mmol)을 아르곤 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 16시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 OBD (250 x 30 mm, 5 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 아세토니트릴, 유량 19 mL/분에 의해 정제하여, 실시예 188 및 189를 수득하였다.

[0725] 실시예 188: 분획 1을 감압 하에 농축시키고, 생성물을 (EtOH/H_2O, 1:5)로 희석하고, 동결건조시켜 실시예 188 (6.1 mg, 7.14% 수율)을 수득하였다;

[0726] LCMS: m/z, 533.3 $[M+H]^+$; rt 2.312분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (물 중 10 mM NH_4OAc 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (물 중 10 mM NH_4OAc 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B.

[0727] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.16 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 2H), 5.82-5.41 (m, 1H), 5.00-4.76 (m, 1H), 3.43-3.66 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 4H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.22-1.28 (m, 11H), 0.96-0.84 (m, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H).

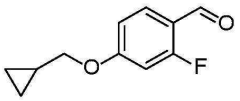
[0728] 실시예 189: 분획 2를 감압 하에 농축시키고, 생성물을 (EtOH/H_2O, 1:5)로 희석하고, 동결건조시켜 실시예 189 (6.0 mg, 6.95% 수율)을 수득하였다;

[0729] LCMS: m/z, 533.3 $[M+H]^+$; rt 2.339분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 물 중 NH_4OAc 함유) 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (물 중 10 mM NH_4OAc 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B).

[0730] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.28-8.16 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.21-5.05 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (s, 5H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.73-1.39 (m, 3H), 1.23-1.25 (m, 3H), 1.20 (s, 7H), 1.03-0.90 (m, 3H), 0.62-0.53 (m, 3H).

[0731] 중간체 135

[0732] 4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤즈알데히드

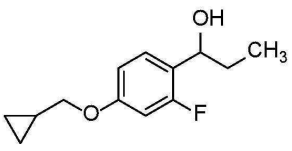
[0733] 

[0734] 아세토니트릴 (50 mL) 중 2-플루오로-4-히드록시벤즈알데히드 (5 g, 7.14 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (2.96 g, 21.41 mmol) 및 (브로모메틸) 시클로프로판 (0.832 mL, 8.56 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 (150 mL) 중에 용해시키고, 에틸 아세테이트 (2 X 40 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10-35% EtOAc 사용)에 의해 정제하여 4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤즈알데히드 (4.2 g, 60.6% 수율)을 수득하였다.

[0735] ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ (ppm) 10.07 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 6.81-7.08 (m, 2H), 3.96 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 0.53-0.69 (m, 2H), 0.23-0.44 (m, 2H).

[0736] 중간체 136

[0737] 1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로판-1-올

[0738] 

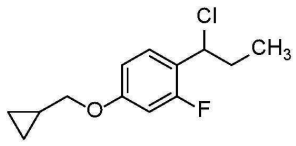
[0739] THF (40 mL) 중 4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤즈알데히드 (4 g, 20.60 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 에틸마그네슘 브로마이드 (13.73 mL, 41.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액 (100 mL)의 첨가로 천천히 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 X 30 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조

물질을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10-45% EtOAc 사용)에 의해 정제하여 1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로판-1-올 (4.0 g, 85% 수율)을 수득하였다.

[0740] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 7.34 (m, 1H), 6.59-6.82 (m, 2H), 5.09 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.80 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.13-1.28 (m, 1H), 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.57 (m, 2H), 0.31 (m, 2H).

[0741] 중간체 137

[0742] 1-(1-클로로프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤젠

[0743] 

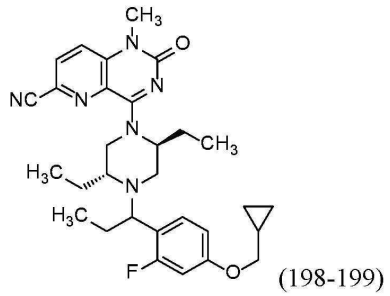
[0744] 디클로로메탄 (10 mL) 중 1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로판-1-올 (1 g, 4.46 mmol)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 (1.627 mL, 22.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 조 1-(1-클로로프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤젠 (1 g, 조 물질)을 수득하였다.

[0745] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ (ppm) 7.44 (m, 1H), 6.73-6.89 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 3.84 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.99-2.24 (m, 2H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.51-0.63 (m, 2H), 0.24-0.37 (m, 2H).

[0746] 표 9의 실시예를 실시예 1 내지 4 및 185-186에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다 (사용된 기질 (벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드/벤즈알데히드)에 따라 적절한 방법 A 내지 D를 사용함). 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0747] 실시예 198 및 199

[0748] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0749] 
(198-199)

[0750] 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, HCl (200 mg, 0.55 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.3 mL, 1.65 mmol), 아이오딘화나트륨 (83 mg, 0.55 mmol) 및 1-(1-클로로프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤젠 (268 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 1-(1-클로로프로필)-4-(시클로프로필메톡시)-2-플루오로벤젠 (268 mg, 1.102 mmol)의 또 다른 로트를 첨가하고, 가열을 추가로 16시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 x 20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: EXRS (20 X 250 mm, 5 μm), 이동상 A-물 중 10 mM 아세트산암모늄 R, 이동상 A-B: 아세토니트릴, 유량: 20 mL/분.

[0751] 분획 1을 감압 하에 농축시키고, 생성물을 (EtOH/H_2O, 1:5)로 희석하고 동결건조시켜 실시예 198 (35 mg, 11.6%

수율)을 수득하였다;

[0752] LCMS: m/z, 533.4 $[M+H]^+$, rt 1.57분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 (pH 3.3), 이동상 B: 아세토니트릴.

[0753] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ (ppm) 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.62-6.92 (m, 2H), 5.29-6.06 (m, 1H), 4.70-5.05 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.74-2.11 (m, 3H), 1.51-1.66 (m, 1H), 1.17-1.46 (m, 3H), 0.84-1.01 (m, 3H), 0.61-0.78 (m, 6H), 0.53-0.61 (m, 2H), 0.29-0.35 (m, 2H).

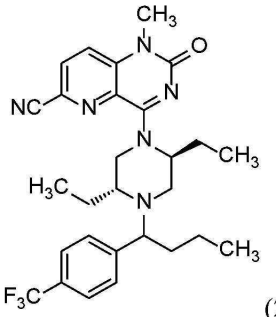
[0754] 분획 2를 감압 하에 농축시키고, 생성물을 (EtOH/H_2O, 1:5)로 희석하고 동결건조시켜 실시예 199 (37 mg, 12.35% 수율)을 수득하였다;

[0755] LCMS: m/z, 533.4 $[M+H]^+$, rt 2.72분; [(LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 (pH 3.3), 이동상 B: 아세토니트릴.

[0756] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ (ppm) 8.13-8.35 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.61-6.89 (m, 2H), 5.18-6.15 (m, 1H), 4.66-5.13 (m, 1H), 3.63-3.90 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.35-1.61 (m, 2H), 1.15-1.26 (m, 2H), 0.88-1.00 (m, 3H), 0.61-0.71 (m, 6H), 0.51-0.59 (m, 2H), 0.32 (m, 2H).

[0757] 실시예 243 및 244

[0758] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0759] 
(243-244)

[0760] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, HCl (0.4 g, 1.1 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.6 mL, 3.31 mmol)에 이어서 1-(1-클로로부틸)-4-트리플루오로메틸)벤젠 (0.783 g, 3.31 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.165 g, 1.102 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC [HPLC 방법: 칼럼: YMC ExRS (250 mm x 21.2 mm, 5 μm) 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄 pH 4.5. 이동상 B = 아세토니트릴 구배: 2분에 걸쳐 80% B, 이어서 100% B에서 16분 유지; 유량: 19 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 243 및 244를 수득하였다.

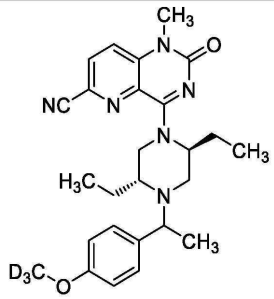
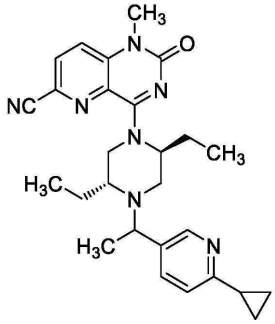
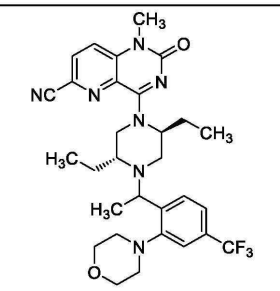
[0761] 실시예 243: (10 mg, 1.7% 수율), LCMS: m/z = 527.4 (M+H); rt 2.626분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAC; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴;10 mM NH_4OAC; 유량: 1.1 mL/분; 온도 :50℃; 시간 (분)].

[0762] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-8.16 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.86-5.44 (m, 1H),5.01-4.77 (m, 1H), 3.730-3.718(m, 1H), 3.46 (s, 3H),3.43-3.35(m, 1H) 3.13-3.01 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.17-1.74 (m, 3H), 1.63-1.22 (m, 3H), 1.01-0.86 (m, 4H), 0.84-0.75 (m, 3H), 0.73-0.54 (m, 3H).

[0763] 실시예 244: (7.2 mg, 1.23% 수율), LCMS: m/z = 527.3 (M+H); rt 2.654분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAC; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAC; 유량: 1.1 mL/분; 온도 :50℃; 시간 (분)].

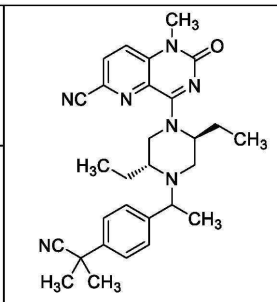
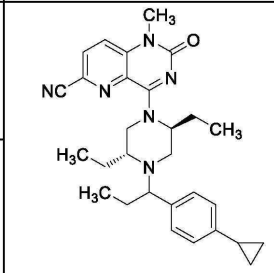
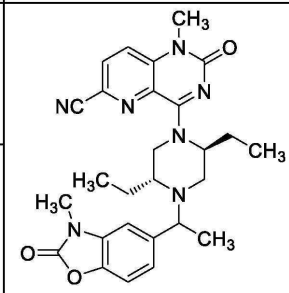
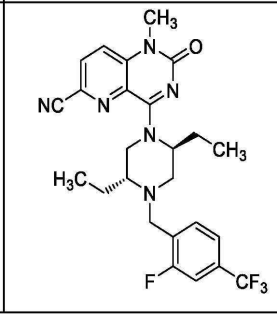
[0764] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.29-8.15 (m, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.09-5.22 (m, ^1H), 5.13-4.66 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.04-1.68 (m, 3H), 1.60-1.29 (m, ^3H), 1.05-0.74 (m, 7H), 0.59 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

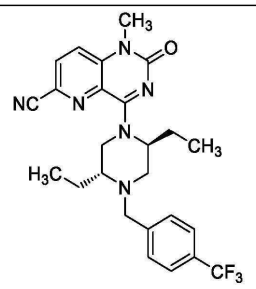
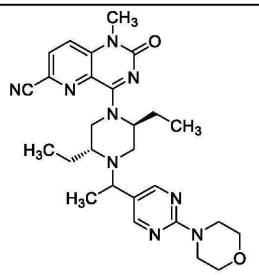
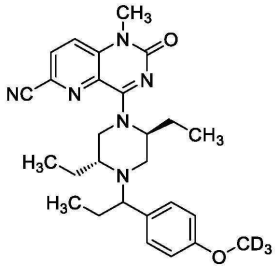
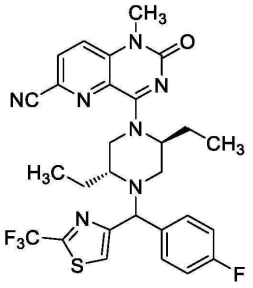
[0765] 표 9

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$	커플링 방법
190		H	C	2.16	464.3	B
191		H	C	2.18	464.3	B
192		H	C	2.01	472.3	B
193		H	C	2.02	472.3	B
194		H	C	2.41	584.4	B
195		H	C	2.40	584.3	B

[0766]

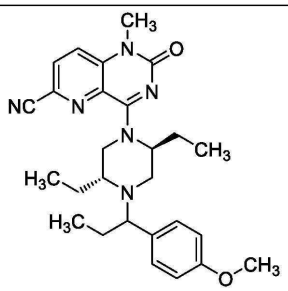
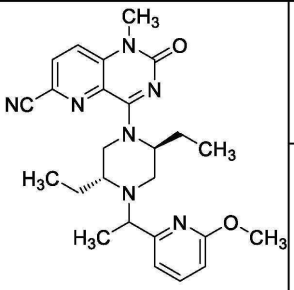
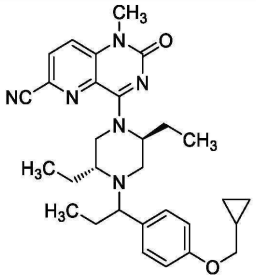
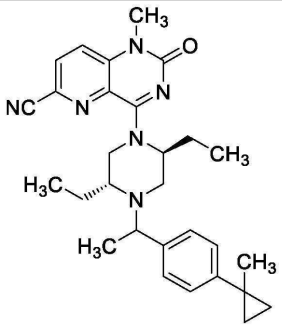
[0767]

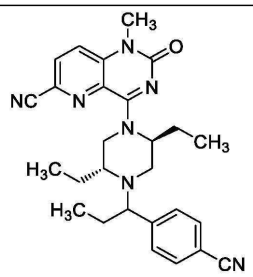
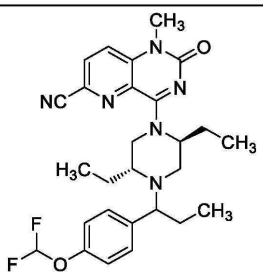
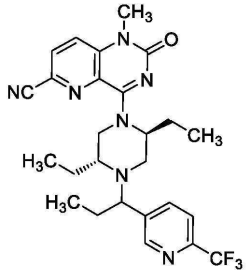
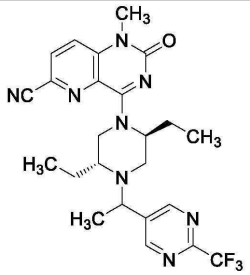
196		H	C	2.13	498.4	B
197		H	C	2.15	498.3	B
200		H	C	2.59	485.4	B
201		H	C	2.62	485.3	B
202		H	C	1.90	502.3	B
203		H	C	1.91	502.3	B
204		H	C	2.35	503.2	A

205		H	C	2.33	485.3	A
206		H	C	1.83	518.3	B
207		H	D	1.11	518.5	B
208		H	C	2.29	478.3	B
209		H	C	2.32	478.4	B
210		H	C	2.35	586.3	A
211		H	C	2.36	586.3	A

[0768]

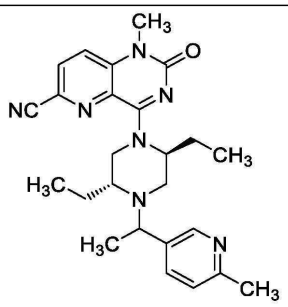
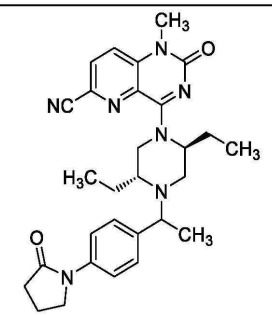
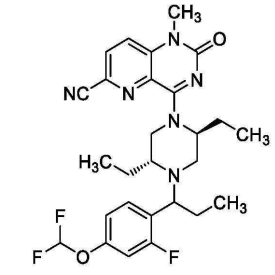
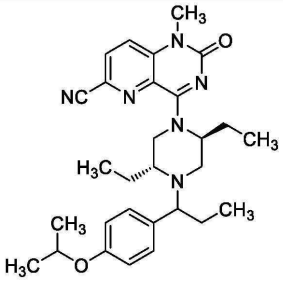
[0769]

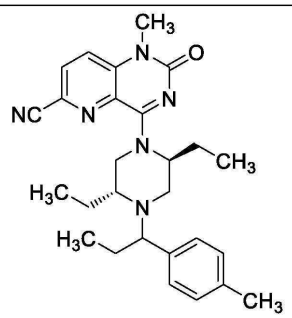
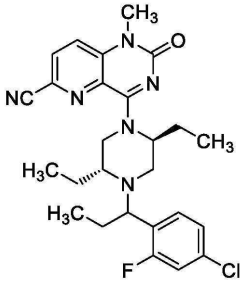
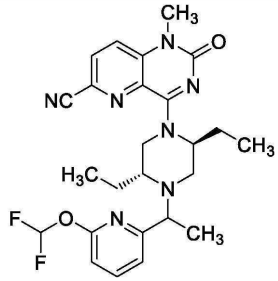
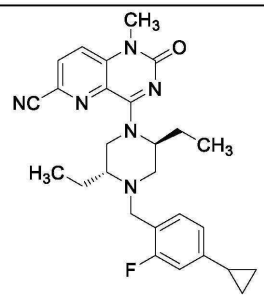
212		H	C	2.29	475.3	B
213		H	C	2.32	475.4	B
214		H	C	2.07	462.3	B
215		H	C	2.08	462.3	B
216		H	D	1.57	515.4	B
217		H	C	2.57	515.3	B
218		H	C	2.62	485.3	B
219		H	C	2.64	485.3	B

220		H	C	2.13	470.3	B
221		H	C	2.15	470.3	B
222		H	C	2.32	511.3	B
223		H	C	2.35	511.3	B
224		H	E	3.24	514.2	B
225		H	E	3.26	514.2	B
226		H	E	2.87	501.2	B
227		H	E	2.86	501.2	B

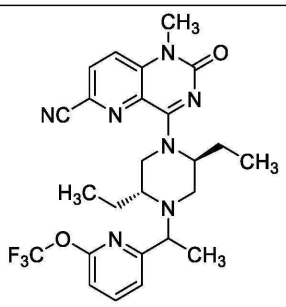
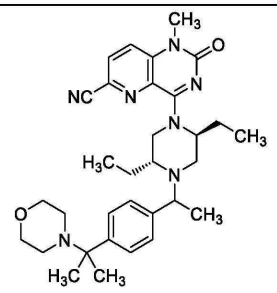
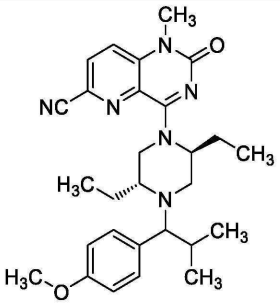
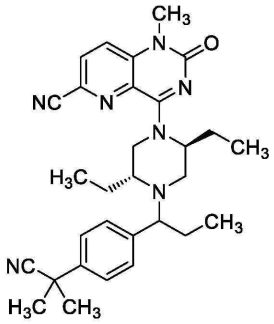
[0770]

[0771]

228		H	C	1.73	446.3	B
229		H	C	1.75	446.3	B
230		H	C	1.85	514.3	B
231		H	C	1.85	514.3	B
232		H	C	2.34	529.3	B
233		H	C	2.37	529.3	B
234		H	F	1.72	503.25	B
235		H	F	1.70	503.27	B

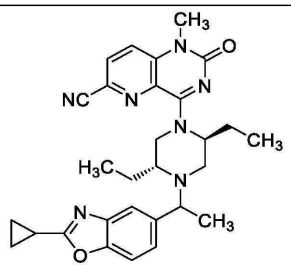
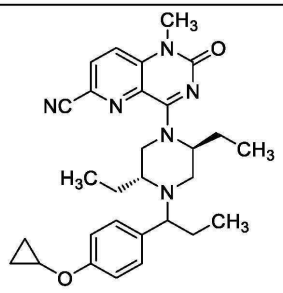
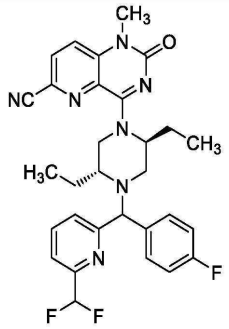
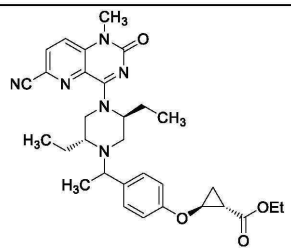
236		H	E	3.86	459.4	B
237		H	E	3.95	459.4	B
238		H	E	3.92	497.2	B
239		H	E	3.98	497.2	B
240		H	C	2.14	498.3	B
241		H	C	2.15	498.3	B
242		H	C	2.37	475.3	B

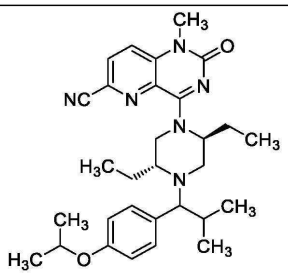
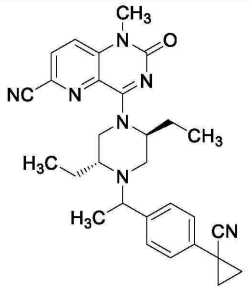
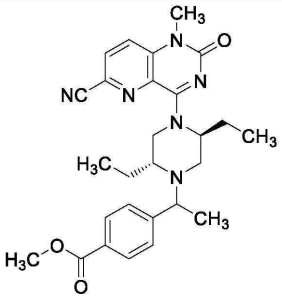
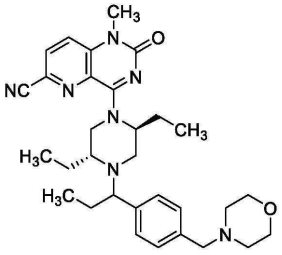
[0772]

245		H	C	2.24	516.3	B
246		H	C	2.24	516.3	B
247		H	E	3.18	558.5	B
248		H	E	3.02	558.5	B
249		H	C	2.40	489.3	B
250		H	C	2.45	489.3	B
251		H	C	2.3	512.3	B
252		H	C	2.33	512.3	B

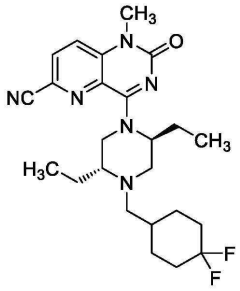
[0773]

[0774]

253		H	E	1.88	512.4	B
254		H	E	1.96	513.4	B
255		H	C	2.47	501.3	B
256		H	C	2.50	501.3	B
257		H	C	2.21	562.3	A
258		H	D	1.72	562.3	A
259		H	C	1.87	559.3	B
260		H	C	1.87	559.3	B

261		H	C	2.72	517.4	B
262		H	C	2.76	517.4	B
263		H	D	1.29	496.4	B
264		H	C	2.23	496.4	B
265		H	C	2.13	489.4	B
266		H	C	2.12	489.4	B
267		H	C	2.13	544.4	B
268		H	C	2.18	544.4	B

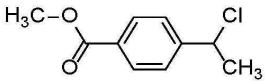
[0775]

269		H	C	2.19	459.3	C

[0776]

[0777] 중간체 29

[0778] 메틸 4-(1-클로로에틸)벤조에이트

[0779] 

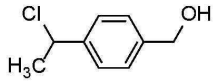
[0780] DCM (20 mL) 중 메틸 4-(1-히드록시에틸)벤조에이트 (2.3 g, 12.76 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0℃에서 티오닐 클로라이드 (4.7 mL, 63.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 교반을 2시간 동안 계속하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 아세토니트릴 (2 x 10 mL)과 공증류시키고, 건조시켜 메틸 4-

(1-클로로에틸)벤조에이트 (2 g, 79% 수율)을 수득하였다.

[0781] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.48-5.37 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0782] 중간체 30

[0783] 4-(1-클로로에틸)페닐)메탄올

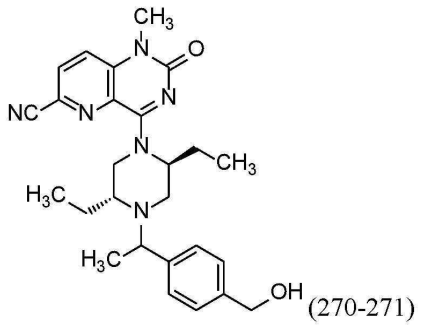
[0784] 

[0785] THF (25 mL) 중 메틸 4-(1-클로로에틸)벤조에이트 (2.5 g, 12.6 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소리튬 (THF 중 2M) (12.6 mL, 25.2 mmol)을 질소 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 (4-(1-클로로에틸)페닐)메탄올 (1.5 g, 49% 수율)을 수득하였다.

[0786] LCMS: m/z, 135.1 [M-Cl]; rt 1.89분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0787] 실시예 270 및 271

[0788] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0789] 
(270-271)

[0790] 아세토니트릴 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 히드로클로라이드 (80 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (0.12 mL, 0.66 mmol), (4-(1- 클로로에틸)페닐)메탄올 (56.4 mg, 0.33 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (33.0 mg, 0.22 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 SFC를 사용하여 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄팩 IG (250 x 30 mm, 5 μm); 이동상: 50% CO_2 /50%의 공-용매: 아세토니트릴: MeOH; 유량: 95 g/분; 검출기 파장: 220 nm; 온도: 40℃.

[0791] 실시예 270 (6.7 mg, 7% 수율). LCMS: m/z = 461.3 $[M+H]^+$; rt 1.71분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50x2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

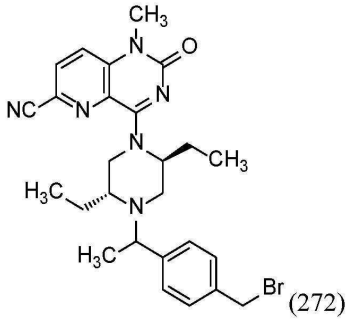
[0792] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.27-8.19 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 5.86-5.46 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 5.05-4.81 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.12-2.88 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.27-1.84 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.03-0.86 (m, 3H), 0.73-0.54 (m, 3H).

[0793] 실시예 271 (8 mg, 8% 수율). LCMS: m/z = 461.3 $[M+H]^+$; rt 1.73분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0794] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.13 (m, 1H), 8.05-7.89 (m, 1H), 7.39-7.16 (m, 4H), 6.10-5.19 (m, 1H), 5.14-4.71 (m, 2H), 4.47 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67-3.50 (m, 2H), 3.43, 3.41 (s, 3H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 2H), 2.10-1.66 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.69-0.55 (m, 3H).

[0795] 실시예 272

[0796] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)


(272)

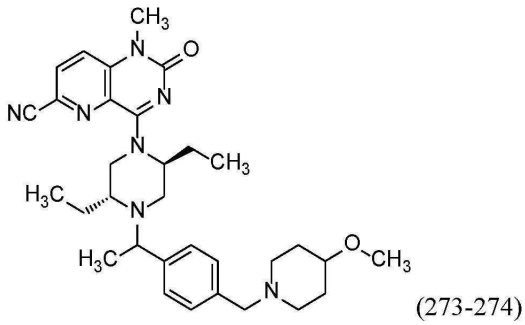
[0797]

[0798] DCM (20 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (1.2 g, 2.61 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시켰다. 결합된 트리페닐포스핀 중합체 (1.3 mmol/g) (0.820 g, 3.13 mmol)을 첨가하고, 이어서 DCM (10 mL) 중 CBr_4 (1.73 g, 5.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 10-12% MeOH을 사용하여 정제하여 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (1g, 0.955 mmol, 36.7% 수율)을 수득하였다.

[0799] LCMS: m/z, 525.1 [M+2]; rt 1.99 및 2.01분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0800] 실시예 273 및 274

[0801] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-((4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴


(273-274)

[0802]

[0803] 아세토니트릴 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol) 및 4-메톡시피페리딘 (44.0 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동

안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 SFC를 사용하여 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄팩 IG (250 x 30 mm, 5 μm); 이동상: 50% CO_2 / 50%의 공-용매: MeOH 중 0.2% 암모니아, 유량: 95 g/분; 검출기 파장: 220 nm; 온도: 40℃.

[0804] 실시예 273: (5.4 mg, 5% 수율). LCMS: m/z = 558.2 $[M+H]^+$; rt 1.91분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

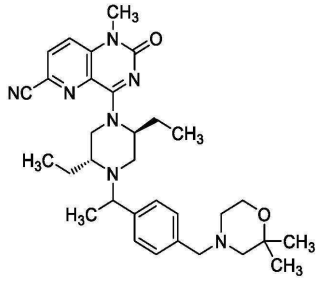
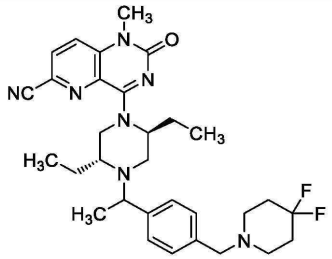
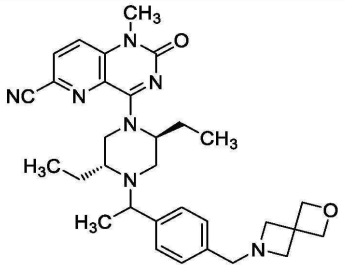
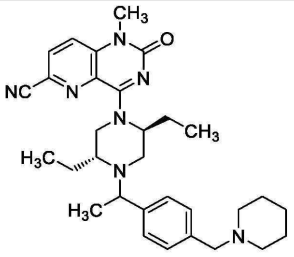
[0805] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24-8.18 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 5.82-5.44 (m, 1H), 5.03-4.78 (m, 1H), 3.66 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.48-1.18 (m, 8H), 0.98-0.86 (m, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H).

[0806] 실시예 274: (3.7 mg, 4% 수율). LCMS: m/z = 558.4 $[M+H]^+$; rt 1.93분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

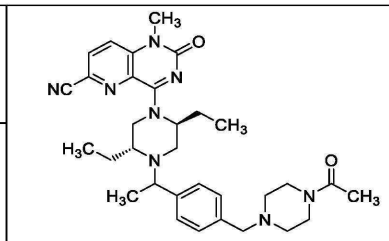
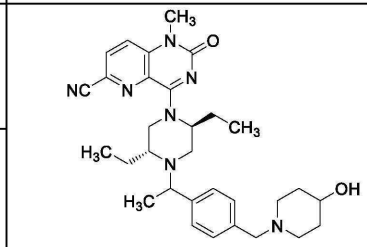
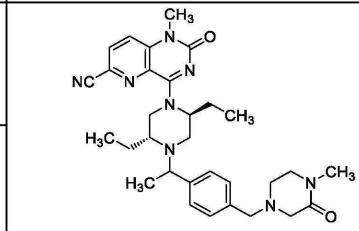
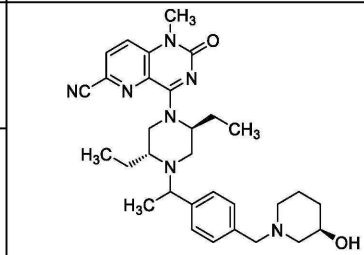
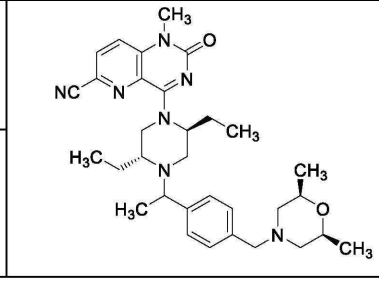
[0807] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.16 (m, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 6.12-5.16 (m, 1H), 5.14-4.67 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.54-1.33 (m, 4H), 1.33-1.15 (m, 5H), 1.03-0.90 (m, 3H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0808] 표 10의 실시예를 실시예 273 및 274에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 아민 및 ((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴을 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 벤질 위치에 할당되지 않았다.

[0809] 표 10

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
275		H	E	3.76	558.4
276		H	E	3.87	558.4
277		H	E	3.76	564.4
278		H	E	3.68	564.4
279		H	C	1.67	542.4
280		H	C	1.68	542.4
281		H	E	2.68	528.4
282		H	E	2.25	528.4

[0810]

283		H	C	1.8	571.4
284		H	C	1.83	571.4
285		H	C	1.52	544.4
286		H	C	1.54	544.4
287		H	C	1.76	557.4
288		H	C	1.77	557.3
289		H	C	1.68	544.4
290		H	C	1.69	544.4
291		H	C	2.27	558.4
292		H	C	2.3	558.4

[0811]

[0812] 중간체 31

[0813] (3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올

[0814] 

[0815] -78℃에서 THF (15 mL) 중 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (1.0 g, 4.15 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (2.5 M, 1.66 mL, 4.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고, 4-플루오로벤즈알데히드 (0.515 g, 4.15 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (25 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (0-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)을 이용하여 정제하여 3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (950 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

[0816] LCMS: m/z, 286.0 [M+2]+; 체류 시간 1.09분; LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm);

이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0817] 중간체 32

[0818] 3-브로모-5-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸

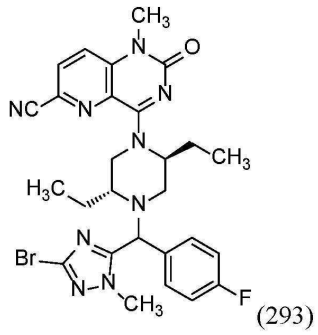
[0819] 

[0820] 건조 DCM (3.0 mL) 중 (3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메탄올 (200 mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (0.37 mL, 2.1 mmol) 및 메실 클로라이드 (0.07 mL, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 조 물질을 DCM (1 x 100 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 3-브로모-5-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (200 mg, 94% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[0821] LCMS: m/z, 304.0 [M +2]; 체류 시간 1.56분; LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0822] 실시예 293

[0823] 4-((2S,5R)-4-((3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

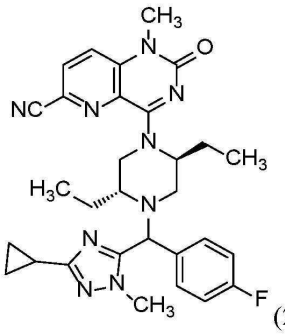
[0824] 
(293)

[0825] 아세토니트릴 (6.0 mL) 중 3-브로모-5-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 (120 mg, 0.39 mmol), 4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (208 mg, 0.473 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.21 mL, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (12g) 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 클로로포름 중 0-10% 메탄올을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 4-((2S,5R)-4-((3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (120 mg, 51% 수율)을 수득하였다.

[0826] LCMS: m/z, 594.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.70분; LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0827] 실시예 294 및 295

[0828] 4-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(294-295)

[0829]

[0830] 건조 디옥산 (2.0 mL) 중 4-((2S,5R)-4-((3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (70 mg, 0.12 mmol), 시클로프로필보론산 (10.11 mg, 0.118 mmol) 및 Cs_2CO_3 (115 mg, 0.35 mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 (9.62 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 퍼징하고, 120℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 키랄 LCMS을 이용하여 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: 엑스브리지 C18 (19 x 150 mm, 5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95); 25분에 걸쳐 15-47%, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 분획을 감압 하에 농축시키고, (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 294 및 295를 수득하였다.

[0831] 실시예 294: (13 mg, 19% 수율); LCMS: m/z, 556.6 $[M+H]^+$; rt 1.85분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50x2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

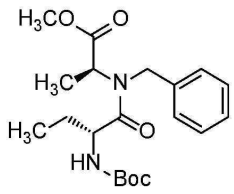
[0832] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.31-8.18 (m, 1H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.69-7.54 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.97-5.35 (m, 1H), 5.1 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.62 (ddd, J = 1.3, 2.0, 14.2 Hz, 2H), 2.22-1.75 (m, 3H), 1.52-1.30 (m, 2H), 0.87 (dd, J = 2.9, 8.3 Hz, 2H), 0.80-0.57 (m, 9H).

[0833] 실시예 295: (21 mg, 30% 수율); LCMS: m/z, 556.4 $[M+H]^+$; rt 1.85분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0834] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 2H), 5.96-5.32 (m, 1H), 5.29-4.81 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.31-2.00 (m, 3H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.62-1.33 (m, 2H), 0.94-0.58 (m, 10H).

[0835] 중간체 33

[0836] 메틸 N-벤질-N-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노일)-L-알라니네이트



[0837]

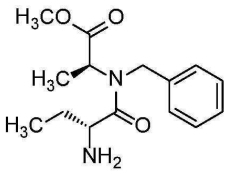
[0838] 실온에서 DMF (2 mL) 중 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산 (6.31 g, 31.0 mmol)의 용액에 HATU (8.85 g, 23.29 mmol), DIPEA (8.13 mL, 46.6 mmol), 및 메틸 벤질-L-알라니네이트 (3 g, 15.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아

세테이트 (2x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 정제된 메틸 N-벤질-N-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노일)-L-알라니네이트 (5g, 13.21 mmol, 85% 수율)을 수득하였다.

[0839] LCMS: m/z = 379.4 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.80분. LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0840] 중간체 34

[0841] 메틸 N-((R)-2-아미노부타노일)-N-벤질-L-알라니네이트

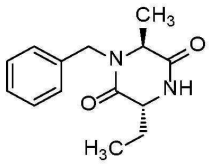
[0842] 

[0843] 0℃에서 DCM (10 mL) 중 메틸 N-벤질-N-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노일)-L-알라니네이트 (5 g, 13.21 mmol)의 용액에 TFA (15.27 mL, 198 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 1:1 디에틸 에테르 및 석유 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 메틸 N-((R)-2-아미노부타노일)-N-벤질-L-알라니네이트, TFA (5g, 10.96 mmol, 83% 수율))을 수득하였다.

[0844] LCMS: m/z = 279.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.96분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0845] 중간체 35

[0846] (3R,6S)-1-벤질-3-에틸-6-메틸피페라진-2,5-디온

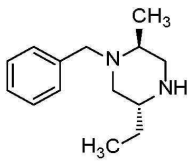
[0847] 

[0848] 메탄올 (5 mL) 중 메틸 N-((R)-2-아미노부타노일)-N-벤질-L-알라니네이트, TFA (5 g, 12.74 mmol)의 용액을 65℃에서 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 (3R,6S)-1-벤질-3-에틸-6-메틸피페라진-2,5-디온 (2.5 g, 10.15 mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

[0849] LCMS: m/z = 247.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.46분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0850] 중간체 36

[0851] (2S,5R)-1-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진

[0852] 

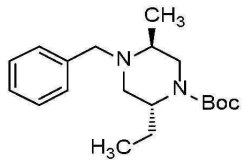
[0853] 0℃에서 THF (10 mL) 중 (3R,6S)-1-벤질-3-에틸-6-메틸피페라진-2,5-디온 (2.5 g, 10.15 mmol)의 교반 용액에

THF 중 보란 테트라히드로푸란 착물 (50.7 mL, 50.7 mmol)의 1 M 용액을 적가하였다. 혼합물을 밤새 환류하고 냉각시켰다. 반응물을 메탄올의 첨가로 천천히 켄칭하였다. 이 반응 혼합물에 진한 HCl (0.5 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 환류하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (2S,5R)-1-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진 (2.0 g, 7.33 mmol, 72.2% 수율)을 수득하였다.

[0854] LCMS: m/z = 219.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.33분. 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm) 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4OAc 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4OAc.

[0855] 중간체 37

[0856] tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

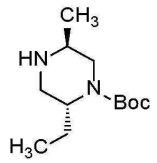
[0857] 

[0858] DCM (5 mL) 중 (2S,5R)-1-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진 (2.3 g, 10.53 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (2.202 mL, 15.80 mmol), Boc-무수물 (2.446 mL, 10.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 40% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 정제된 tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 5.53 mmol, 52.5% 수율)을 수득하였다.

[0859] LCMS: m/z = 319.4 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.69분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[0860] 중간체 38

[0861] tert-부틸 (2R,5S)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

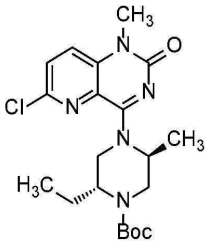
[0862] 

[0863] 100 mL 오토클레이브에서, 실온에서 메탄올 (5 mL) 및 아세트산 (0.413 mL, 7.22 mmol) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.1g, 6.59 mmol)의 용액을 질소로 퍼징하였다. 탄소 상 팔라듐 (0.211 g, 1.978 mmol, 10% w/w)을 첨가하고, 반응 혼합물을 배기시켰다. 반응 혼합물을 수소 하에 두고, 수소 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 층을 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 고진공 하에 건조시켜 tert-부틸 (2R,5S)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트, AcOH (1.5 g, 5.20 mmol, 79% 수율)을 수득하였다.

[0864] LCMS: m/z = 229.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.90분. 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4OAc.

[0865] 중간체 39

[0866] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트



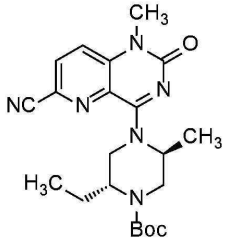
[0867]

[0868] 아세토니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.6 g, 2.63 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (1.37 mL, 7.88 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.907 g, 3.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (60-70% EtOAc/석유 에테르)을 이용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.5g, 0.797 mmol, 30.3% 수율)을 수득하였다.

[0869] LCMS: m/z = 422.3 $[M+H]^+$; rt 1.76분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 2200 nm.

[0870] 중간체 40

[0871] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트



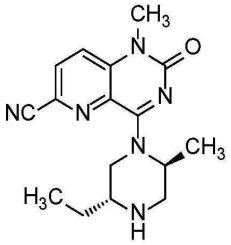
[0872]

[0873] NMP (2 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.55 g, 1.304 mmol)의 교반 용액에 dppf (0.145 g, 0.261 mmol), 아연 (0.085 g, 1.304 mmol) 및 시안화아연 (0.306 g, 2.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 탈기시킨 후, $Pd_2(dba)_3$ (0.119 g, 0.130 mmol)를 첨가하고, 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (70-80% EtOAc/석유 에테르)을 이용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.3g, 0.473 mmol, 36.3% 수율)을 수득하였다.

[0874] LCMS: m/z = 413.1 $[M+H]^+$; rt 1.50분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 110 nm.

[0875] 중간체 41

[0876] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴



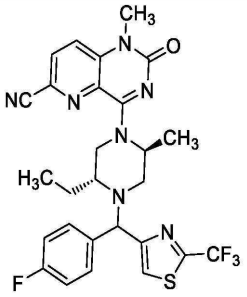
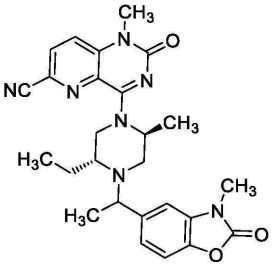
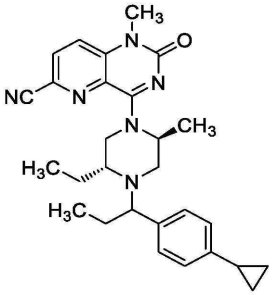
[0877]

[0878] 건조 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.485 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA (0.560 mL, 7.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (0.15 g, 0.392 mmol, 81% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다.

[0879] LCMS: m/z = 313.1 $[M+H]^+$; rt 0.63분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 110 nm.

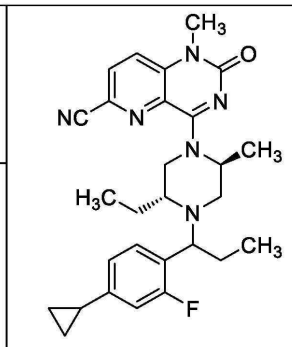
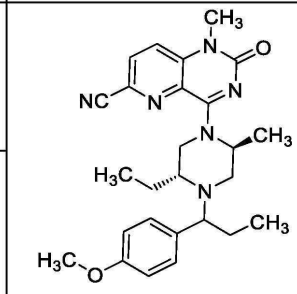
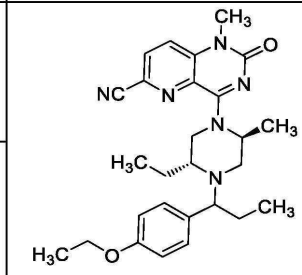
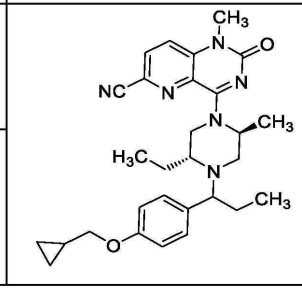
[0880] 표 11의 실시예를 실시예 152 및 153에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0881] 표 11

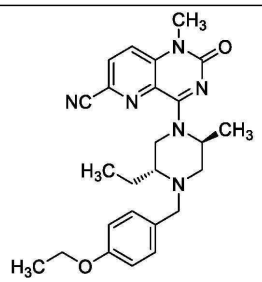
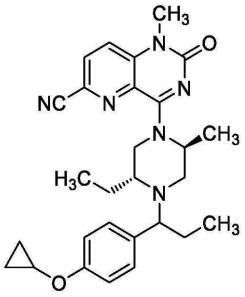
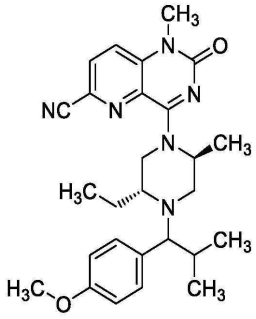
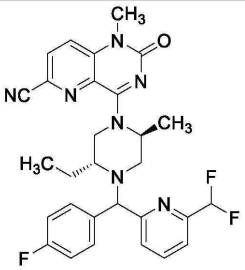
Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$	커플링 방법
296		H	C	2.27	572.3	A
297		H	C	2.28	572.3	
298		H	C	1.753	488.3	B
299		H	C	1.833	488.3	B
300		H	C	2.46	471.3	B
301		H	C	2.53	471.3	B

[0882]

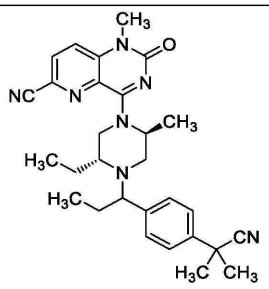
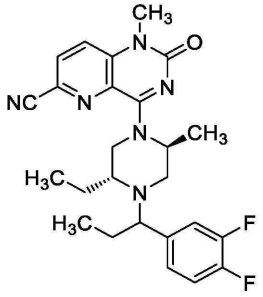
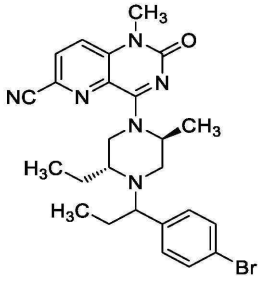
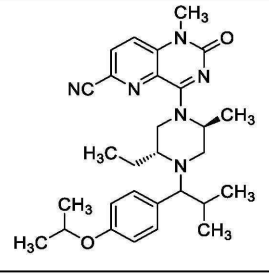
[0883]

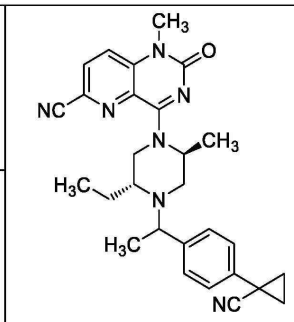
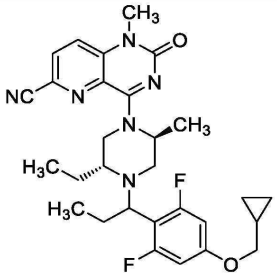
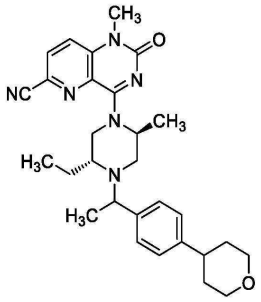
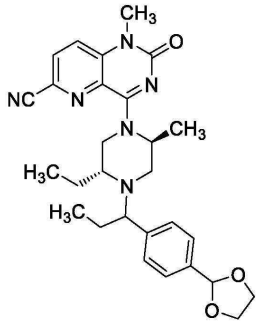
302		H	C	2.45	489.3	B
303		H	C	2.52	489.3	B
304		H	C	2.146	461.3	B
305		H	C	2.23	461.3	B
306		H	C	2.29	475.3	B
307		H	C	2.36	475.3	B
308		H	F	1.73	500.9	B
309		H	F	1.6	500.9	B

[0884]

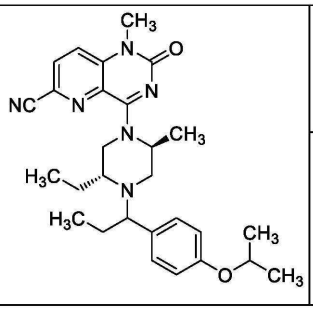
310		H	C	2.07	447.3	B
311		H	C	2.33	487.2	B
312		H	C	2.40	487.2	B
313		H	C	2.35	475.3	B
314		H	C	2.26	475.4	B
315		H	C	2.092	548.3	A
316		H	C	2.087	548.3	A

[0885]

317		H	C	2.145	498.3	B
318		H	C	2.22	498.3	B
319		H	C	2.28	467.3	B
320		H	C	2.34	467.3	B
321		H	C	2.464	511.2	B
322		H	C	2.521	511.2	B
323		H	C	2.60	503.4	B
324		H	C	2.64	503.3	B

325		H	C	2.085	482.3	B
326		H	C	2.159	482.4	B
327		H	C	2.54	537.3	B
328		H	C	2.59	537.3	B
329		H	C	2.17	501.3	B
330		H	C	2.09	501.3	B
331		H	F	1.37	503.21	B
332		H	F	1.36	503.15	B

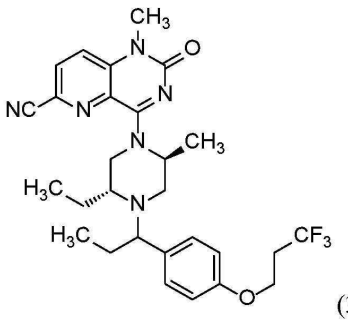
[0886]

333		H	F	1.65	489.16	B
334		H	F	1.57	489.22	B

[0887]

[0888] 실시예 335 및 336

[0889] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(335-336)

[0890]

[0891] 톨루엔 (5 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(4-브로모페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (100 mg, 0.20 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판-1-올 (45 mg, 0.39 mmol), Cs_2CO_3 (192 mg, 0.59 mmol), 2-디-tert-부틸포스피노-3-메톡시-6-메틸-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐, 97% (9.20 mg, 0.02 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 10분 동안 플러싱하였다. 이어서, $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 9.81 μmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 110℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 ® 패드를 통해 여과하고, DCM 중 과량의 10% MeOH (20 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 ($CHCl_3$ 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)프로필) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 제미니 NX (250 x 21.2 mm, 5 μm; 이동상 A = MeOH 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B = 아세토니트릴; 유량 20 mL/분. 구배: 20분에 걸쳐 10-90% B)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시키고, (EtOH/H_2O, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 335 및 336을 수득하였다.

[0892] 실시예 335 (18 mg, 16% 수율). LCMS: m/z, 543.3 $[M+H]^+$; rt 2.03분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

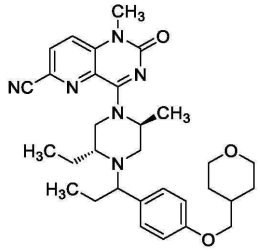
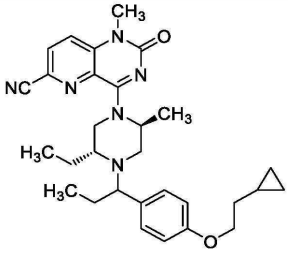
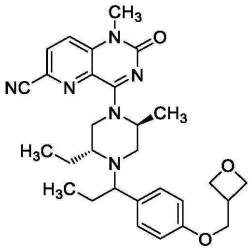
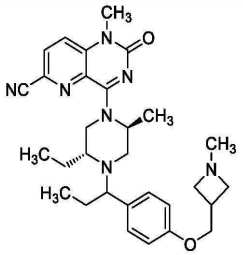
[0893] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.26-8.16 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 5.95-5.55 (m, 1H), 5.04-4.81 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 5H), 2.91-2.69 (m, 3H), 1.91-1.20 (m, 9H), 0.76-0.56 (m, 6H).

[0894] 실시예 336 (14 mg, 13% 수율). LCMS: m/z, 543.3 $[M+H]^+$; rt 2.09분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

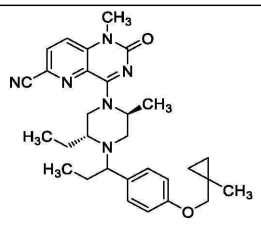
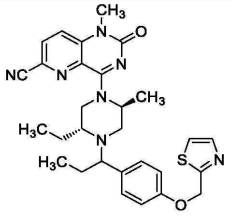
[0895] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.31-8.17 (m, 1H), 8.08-7.91 (m, 1H), 7.26 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16-5.36 (m, 1H), 5.04-4.75 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.61-1.41 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 3H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0896] 표 12의 실시예를 실시예 335 및 336에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 알콜 및 4-((2S,5R)-4-(1-(4-브로모페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴을 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[0897] 표 12

Ex. No.	구조	입체화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
337		H	E	1.74	545.4
338		H	E	1.83	545.4
339		H	E	2.22	515.4
340		H	E	2.28	515.4
341		H	E	1.38	517.4
342		H	E	1.38	518.4
343		H	E	2.5	530.4
344		H	E	2.68	530.4

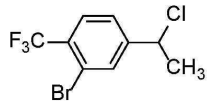
[0898]

345		H	E	2.27	515.4
346		H	E	2.27	515.3
347		H	E	1.65	544.3
348		H	E	1.61	544.3

[0899]

[0900] 중간체 42

[0901] 2-브로모-4-(1-클로로에틸)-1-(트리플루오로메틸)벤젠

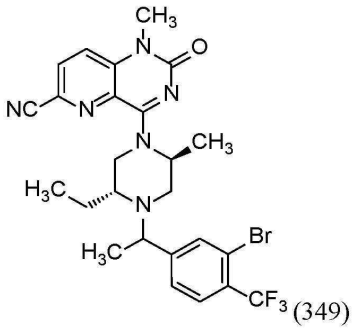
[0902] 

[0903] DCM (10 mL) 중 1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올 (600 mg, 2.23 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.16 mL, 2.23 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 16시간에 걸쳐 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-브로모-4-(1-클로로에틸)-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (640 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

[0904] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.78 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0905] 실시예 349

[0906] 4-((2S,5R)-4-(1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0907] 

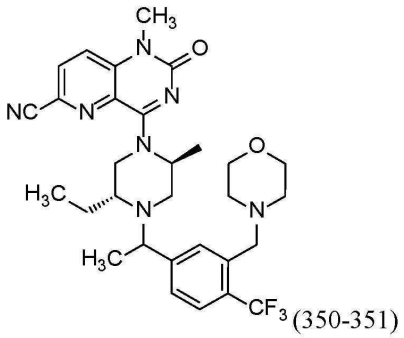
(349)

[0908] 아세토니트릴 (6.0 mL) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (600 mg, 1.41 mmol), 2-브로모-4-(1-클로로에틸)-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (809 mg, 2.81 mmol), 아이오딘화나트륨 (211 mg, 1.41 mmol)의 교반 현탁액에 DIPEA (0.74 mL, 4.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고, 3시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (24 g) 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 클로로포름 중 0-10% 메탄올을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 4-((2S,5R)-4-(1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (750 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

[0909] LCMS: m/z, 563.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.12분; LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[0910] 실시예 350 및 351

[0911] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(3-(모르폴리노메틸)-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴



(350-351)

[0912]

[0913] THF (1.0 mL) 및 물 (0.1 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (50 mg, 0.09 mmol), 트리플루오로(모르폴리노메틸)보레이트 (17.88 mg, 0.106 mmol), Cs_2CO_3 (87 mg, 0.27 mmol)의 현탁액을 아르곤 기체로 10분 동안 퍼징하고, 이어서 XPhos (8.46 mg, 0.02 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (1.992 mg, 8.87 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고, 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 SFC에 의해 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄셀 OJ-H (250 x 21 mm, 5 μm); 이동상: 90% CO_2 / 10% 공용매, 메탄올 중 0.2% DEA, 유량: 100 g/분; 검출기 파장: 230 nm. 실시예 350: 단리물 1: 제1 용리 피크, rt = 2.69분. 실시예 351: 단리물 2: 제2 용리 피크, rt = 4.03분.

[0914] 실시예 350: (20.6 mg, 39% 수율); LCMS: m/z, 584.2 $[M+H]^+$; rt 2.32분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

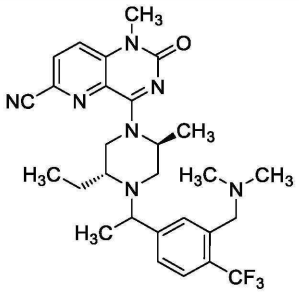
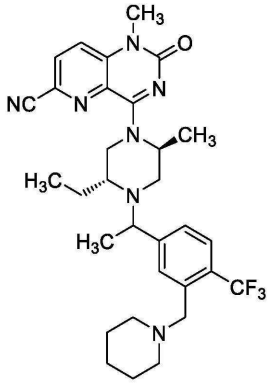
[0915] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) =8.38-8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (br d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.51-7.37 (m, 1H), 5.86-5.61 (m, 1H), 5.10-4.78 (m, 1H), 3.83 (ddd, J = 1.7, 5.6, 6.9 Hz, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.64-1.34 (m, 3H), 1.29 (br dd, J = 1.8, 4.8 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 7H), 0.69 (br t, J = 5.5 Hz, 3H).

[0916] 실시예 351: (18.4 mg, 35% 수율); LCMS: m/z, 584.2 $[M+H]^+$; rt 2.32분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50x2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0917] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.43-8.15 (m, 3H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.83 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 6.08-5.52 (m, 1H), 5.08-4.83 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.13 (m, 3H), 1.62-1.36 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.07-0.91 (m, 3H).

[0918] 표 13의 실시예를 실시예 350 및 351에 기재된 일반적 절차에 따라 합성 순서에서 암모니아를 적절한 트리플루오로보레이트로 대체하여 제조하였다. 합성이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다.

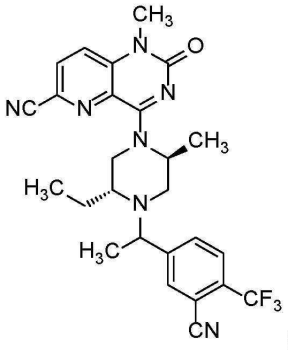
[0919] 표 13

Ex. No.	구조	입체-화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
352		H	C	2.32	542.4
353		H	C	2.37	542.4
354		H	C	2.73	582.3
355		H	C	2.77	582.3

[0920]

[0921] 실시예 356 및 357

[0922] 4-((2S,5R)-4-(1-(3-시아노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(356-357)

[0923]

[0924] DMF (2.0 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (50 mg, 0.089 mmol)의 교반 용액에 실온에서 시안화구리(I) (15.90 mg, 0.177 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 셀라이트 ® 패드를 통해 여과한 다음, 이를 DCM으로 세척하였다. 여과물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 SFC를 사용하여 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄팩 IG (250 x 30 mm, 5 μm); 이동상: 65% CO_2 / 35% 메탄올, 80 g/분; 검출기 파장: 230 nm. 실시예 356: 단리물 1: 제1 용리 피크, rt = 7.5분, 실시예 357: 단리물 2: 제2 용리 피크, rt = 8.8분.

[0925] 실시예 356: (1.7 mg, 4% 수율); LCMS: m/z, 510.3 $[M+H]^+$; rt 2.14분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴

(5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

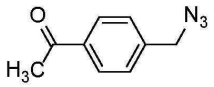
[0926] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.26-8.20 (m, 1H), 8.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.97 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 6H), 1.33-1.28 (m, 4H), 1.24 (m, 2H), 0.80-0.68 (m, 3H).

[0927] 실시예 357: (2.0 mg, 4% 수율); LCMS: m/z, 510.3 $[M+H]^+$; rt 2.14분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0928] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.32-8.21 (m, 1H), 8.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.97 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 6H), 1.33-1.28 (m, 4H), 1.24 (m, 2H), 01.00-0.98 (m, 3H).

[0929] 중간체 43

[0930] 1-(4-(아지도메틸)페닐)에탄-1-온

[0931] 

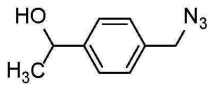
[0932] DMF (20 mL) 중 1-(4-(브로모메틸)페닐)에탄-1-온 (2 g, 9.39 mmol)의 교반 용액에 실온에서 아지드화나트륨 (0.91 g, 14.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 냉수 (2 x100 mL), 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 n-헥산 중 20-30% EtOAc를 사용하여 정제하여 1-(4-(아지도메틸)페닐)에탄-1-온 (1.4 g, 51% 수율)을 수득하였다.

[0933] LCMS: m/z, 176.1 $[M+H]^+$; rt 1.35분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0934] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

[0935] 중간체 44

[0936] 1-(4-(아지도메틸)페닐)에탄-1-올 (라세미체)

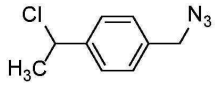
[0937] 

[0938] 메탄올 (20 mL) 중 1-(4-(아지도메틸)페닐)에탄-1-온 (1.3 g, 7.42 mmol)의 용액에 질소 하에 0℃에서 2개의 동일한 부분으로 $NaBH_4$ (0.56 g, 14.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 물로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 1-(4-(아지도메틸)페닐)에탄-1-올 (1 g, 62% 수율)을 수득하였다.

[0939] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.34 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0940] 중간체 45

[0941] 1-(아지도메틸)-4-(1-클로로에틸)벤젠 (라세미체)

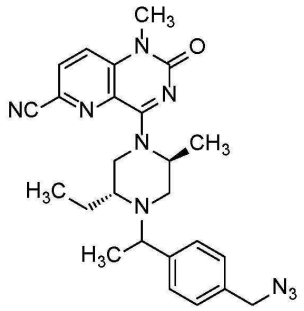
[0942] 

[0943] 디클로로메탄 (10.0 mL) 중 1-(4-(아지도메틸)페닐)에탄-1-올 (0.6 g, 3.39 mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (1.25 mL, 16.93 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하고, 아세토니트릴 (2 x10 mL)과 공증류시키고, 건조시켜 1-(아지도메틸)-4-(1-클로로에틸)벤젠 (0.5 g, 75% 수율)을 수득하였다.

[0944] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 5.46-5.29 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0945] 중간체 46

[0946] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아지도메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)

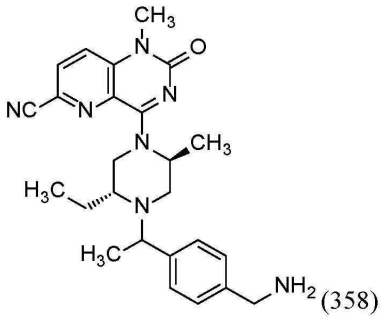
[0947] 

[0948] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (0.6 g, 1.921 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (1 mL, 5.76 mmol), 1-(아지도메틸)-4-(1-클로로에틸)벤젠 (0.56 g, 2.88 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.29 g, 1.92 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 10-15% MeOH을 사용하여 정제하여 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아지도메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (0.5 g, 0.944 mmol, 49.1% 수율)을 수득하였다.

[0949] LCMS: m/z, 472.2 $[M+H]^+$; rt: 3.21 및 3.35분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 0.1% 포름산 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0950] 실시예 358

[0951] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)

[0952] 
(358)

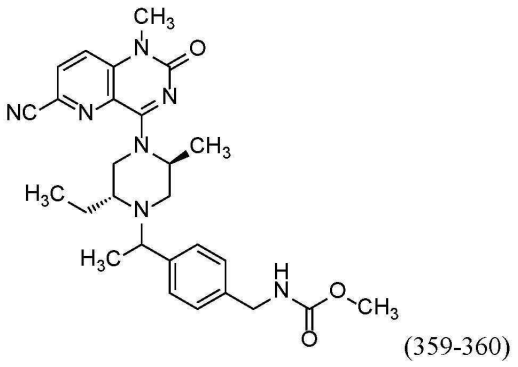
[0953] THF (6 mL) 및 물 (3 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아지도메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸

-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (500 mg, 1.060 mmol)의 교반 용액에 실온에서 트리페닐포스핀 (556 mg, 2.121 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 8-10% MeOH을 사용하여 정제하여 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아미노메틸) 페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴 (0.3 g, 50% 수율)을 수득하였다.

[0954] LCMS: m/z, 446.4 $[M+H]^+$; rt: 1.22 및 1.31분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0955] 실시예 359 및 360

[0956] 메틸 (4-(1-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)에틸)벤질)카르바메이트



(359-360)

[0957]

[0958] 디클로로메탄 (5 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(아미노메틸)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (60 mg, 0.14 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시키고, 질소 하에 TEA (0.04 mL, 0.269 mmol)에 이어서 메틸 클로로포르메이트 (0.02 mL, 0.269 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC [방법: 칼럼: 선파이어 C18 (150 x 19 mm, 5 μm); 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄 pH ~4.5; 이동상 B = MeOH; 구배: 22분에 걸쳐 50-80% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분]에 의해 정제하고, 분획을 감압 하에 농축시키고, ($EtOH/H_2O$, 1:5)로부터 동결건조시켜 실시예 359 및 360을 수득하였다.

[0959] 실시예 359: (5 mg, 7% 수율), LCMS: m/z, 504.2 (($[M+H]^+$; rt 1.14분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄 (pH ~3.3), 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0960] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.91-5.57 (m, 1H), 5.12-4.72 (m, 1H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.58-1.30 (m, 5H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.73-0.66 (m, 3H).

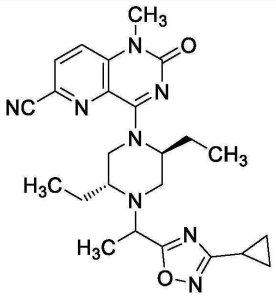
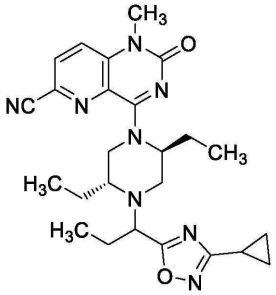
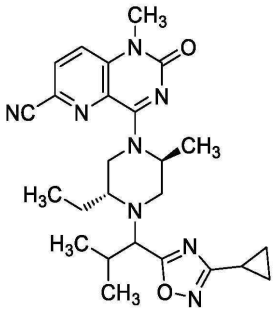
[0961] 실시예 360: (5 mg, 7% 수율), LCMS: m/z, 504.2 $[M+H]^+$; rt 1.22분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄 (pH ~3.3), 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[0962] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.31-8.17 (m, 1H), 8.04-7.92 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.34 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.13-5.35 (m, 1H), 5.16-4.75 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.53 (m, 5H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 2H),

1.41-1.32 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 5H), 0.99 (br t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0963] 표 14의 실시예를 실시예 110 및 111에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진을 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

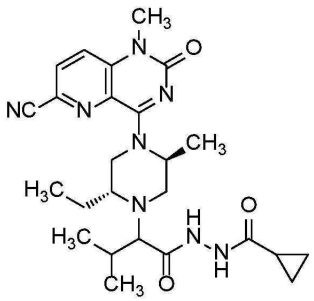
[0964] 표 14

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
361		H	C	1.86	463.3
362		H	C	1.84	463.3
363		H	C	2.01	477.3
364		H	C	2.02	477.3
365		H	C	2.02	477.3
366		H	C	2.06	477.3

[0965]

[0966] 중간체 46

[0967] N'-(2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)-3-메틸부타노일)시클로프로판카르보히드라지드



[0968]

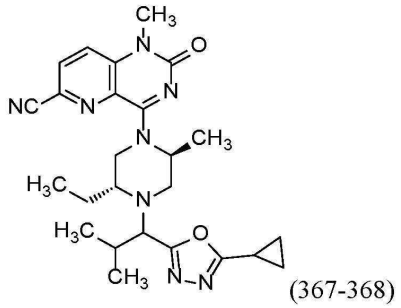
[0969] DMF (3 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)-3-메틸부탄산 (500 mg, 1.21 mmol)의 용액에 HATU (922 mg, 2.42 mmol) 및 DIPEA (0.42 mL,

2.42 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 다음에, 시클로프로판카르보히드라지드 (182 mg, 1.82 mmol)를 첨가하고, 교반을 16시간 동안 계속하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g)에 의해 용리액으로서 0-10% MeOH/$CHCl_3$을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 N'-(2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)-3-메틸부타노일)시클로프로판카르보히드라지드 (350 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

[0970] LCMS: m/z = 495.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.05 및 1.11분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[0971] 실시예 367 및 368

[0972] 4-((2S,5R)-4-(1-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-2-메틸프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[0973] 
(367-368)

[0974] 아세토니트릴 (3 mL) 중 N'-(2-((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)-3-에틸부타노일)시클로프로판카르보히드라지드 (50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 $POCl_3$ (0.02 mL, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: 엑스브리지 C18 (19 x 50 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 23분에 걸쳐 15-50% B, 이어서 100 B에서 5분 유지, 유량 20 mL/분.

[0975] 실시예 367: (제1 용리 이성질체, 2 mg, 2% 수율); LCMS: m/z, 477.3 $[M+H]^+$; rt 1.82분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

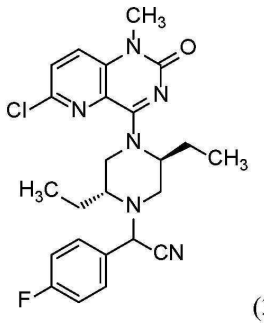
[0976] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.12-5.79 (m, 1H), 5.01-4.76 (m, 1H), 3.56 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 6H), 1.06-0.88 (m, 6H), 0.84-0.70 (m, 6H).

[0977] 실시예 368: (제2 용리 이성질체, 1.8 mg, 2% 수율); LCMS: m/z, 477.3 $[M+H]^+$; rt 2.02분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[0978] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 5.94-5.56 (m, 1H), 5.05-4.86 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.46- 3.41 (m, 3H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.22 (br dd, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.58-1.25 (m, 4H), 1.20 -1.02 (m, 6H), 1.00-0.81 (m, 6H), 0.72 (br d, J = 5.5 Hz, 3H).

[0979] 실시예 369

[0980] 2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세토니트릴

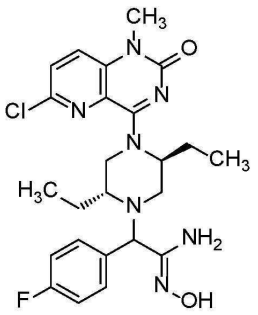
[0981] 
(369)

[0982] 아세토니트릴 (2 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.85 g, 2.53 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (1.33 mL, 7.59 mmol) 및 2-브로모-2-(4-플루오로페닐)아세토니트릴 (1.27 g, 5.06 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐) 아세토니트릴 (550 mg, 29% 수율)을 수득하였다.

[0983] LCMS: m/z = 469.4 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.92분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[0984] 중간체 47

[0985] (Z)-2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-N'-히드록시아세트이미드아미드

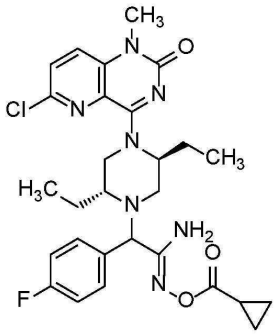
[0986] 

[0987] 에탄올 (5 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세토니트릴 (0.320 g, 0.68 mmol)의 용액에, 히드록실아민 용액 (0.046 mL, 0.751 mmol)을 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물 (10 mL) 중에 현탁시키고, EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-N-히드록시아세트이미드아미드 (200 mg, 43% 수율)을 수득하였다.

[0988] LCMS: m/z = 502.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.41분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[0989] 중간체 48

[0990] (Z)-2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-N'-((시클로프로판카르보닐)옥시)-2-(4-플루오로페닐)아세트이미드아미드



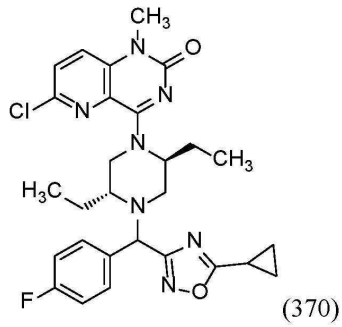
[0991]

[0992] DMF (2 mL), 트리에틸아민 (0.14 mL, 0.97 mmol) 중 2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-N-히드록시아세트이미드아미드 (0.200 g, 0.32 mmol)의 교반 용액에, BOP (0.36 g, 0.81 mmol) 및 시클로프로판카르복실산 (0.034 g, 0.39 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 (5 mL)으로 세척하고, 에틸 아세테이트 (3 x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 N-((E)-2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-1-(히드록시이미노)에틸)시클로프로판카르복스아미드 (180 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

[0993] LCMS: m/z = 570.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.59 및 1.61분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[0994] 실시예 370

[0995] 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(370)

[0996]

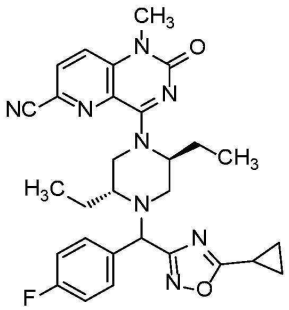
[0997] THF (3 mL) 중 N-((E)-2-((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)-1-(히드록시이미노)에틸)시클로프로판카르복스아미드, TFA (0.180 g, 0.263 mmol)의 교반 용액에, TBAF (1.316 mL, 1.316 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 물 (10 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액으로서 DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메

틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (130 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

[0998] LCMS: m/z = 552.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.04 및 2.06분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴(5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[0999] 실시예 371 및 372

[1000] 4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(371-372)

[1001]

[1002] THF (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.06 g, 0.11 mmol)의 용액에 시안화아연 (0.03 g, 0.22 mmol), t-BuXPhos (4.62 mg, 10.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 이어서 t-BuXPhos-Pd-G1 (0.043 mg, 1.087 μmol)을 첨가하고, 질소로 1분 동안 다시 플러싱하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 mL) 및 EtOAc (3 mL)로 처리하였다. 2상 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc (3 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스-2 (250 x 21 mm, 5 μm); 이동상 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 유량: 19 mL/분). 실시예 371: 단리물 1: 제1 용리 피크, rt = 9.54분. 실시예 372: 단리물 2: 제2 용리 피크, rt = 12.04분.

[1003] 실시예 371: (2.3 mg, 4% 수율); LCMS: m/z, 543.3 $[M+H]^+$; rt 2.13분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1004] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.16 (m, 1H), 8.04-7.92 (m, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.99-5.25 (m, 1H), 5.02-4.80 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.12-1.40 (m, 3H), 1.23 (br s, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.81-0.64 (m, 6H), (2H는 용매 피크 하에 가려짐).

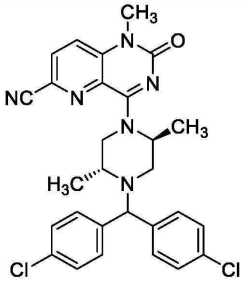
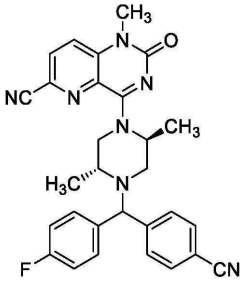
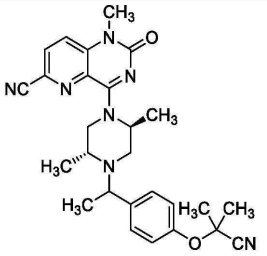
[1005] 실시예 372: (2.2 mg, 4% 수율); LCMS: m/z, 543.3 $[M+H]^+$; rt 2.15분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1006] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05-7.91 (m, 1H), 7.66 (br dd, J = 5.8, 8.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.92-5.31 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.08-1.70 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 1.17-0.98 (m, 3H), 0.92-0.76 (m, 4H), 0.74-0.55 (m, 3H).

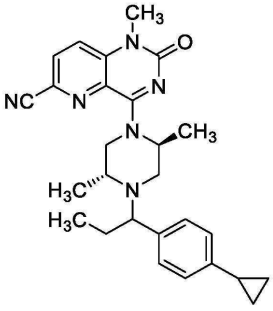
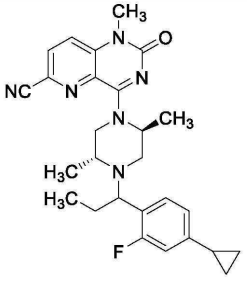
[1007] 표 15의 실시예를 적절한 벤즈히드릴/α-치환된 벤질/벤질 할라이드를 사용하여 실시예 371 및 372에 기재된 일반적 절차로부터 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서

정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[1008] 표 15

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$	합성 경로 (A 또는 B)
373		H	D	1.53	533.25	D
374		H	F	1.89	508.33	B
375		H	F	1.87	508.08	B
376		H	E	2.83	486.2	D
377		H	E	3.02	486.2	D

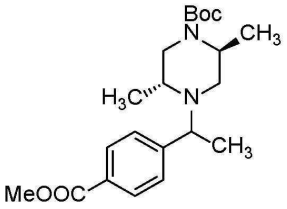
[1009]

378		H	C	2.38	457.3	B
379		H	C	2.4	457.3	B
380		H	C	2.39	475.3	B
381		H	C	2.4	475.3	B

[1010]

[1011] 중간체 49

[1012] tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-(메톡시카르보닐)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

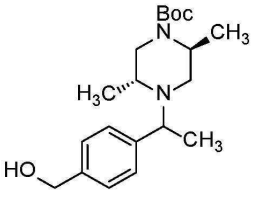
[1013] 

[1014] 아세토니트릴 (30 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.5 g, 11.67 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (6.1 mL, 35.0 mmol), 아이오딘화칼륨 (1.94 g, 11.67 mmol) 및 메틸 4-(1-클로로에틸)벤조에이트 (2.32 g, 11.67 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열한 다음, 이것을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 n-헥산 중 20-30% EtOAc을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-(메톡시카르보닐)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3.5 g, 62% 수율)을 수득하였다.

[1015] LCMS: m/z, 377.3 $[M+H]^+$; rt 1.39분 rt (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1016] 중간체 50

[1017] tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

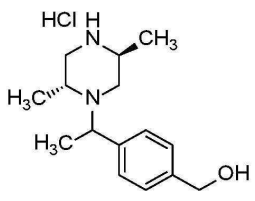
[1018] 

[1019] THF (20 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-(메톡시카르보닐)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.8 g, 4.78 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소리튬 (THF 중 2 M) (24 mL, 47.8 mmol)을 질소 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.3 g, 76% 수율)을 수득하였다.

[1020] LCMS: m/z, 349.3 $[M+H]^+$; rt 3.05분. (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75x3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 검출: UV 220 nm).

[1021] 중간체 51

[1022] (4-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)페닐)메탄올, HCl 염 (부분입체이성질체 혼합물)

[1023] 

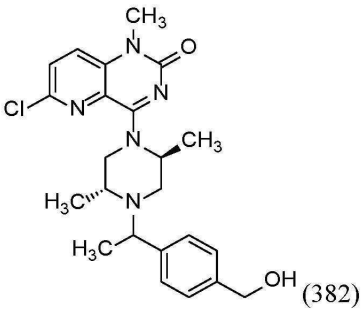
[1024] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.8 g, 2.30 mmol)의 교반 용액에, HCl (디옥산 중 4 N) (2.9 mL, 11.5 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 고체를 아세토니트릴 (3 x 10 mL)과 공증류시키고,

건조시켜 (4-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)페닐)메탄올 HCl 염 (0.4 g, 45% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1025] LCMS: m/z, 249.2 $[M+H]^+$; rt 0.51 및 0.55분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1026] 실시예 382

[1027] 6-클로로-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)

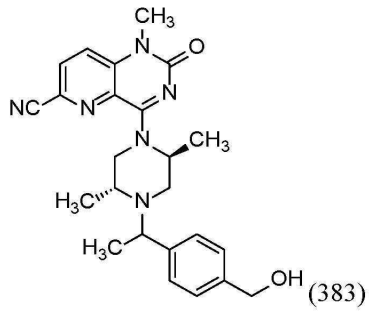
[1028] 
(382)

[1029] 아세토니트릴 (10 mL) 중 (4-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)페닐) 메탄올 HCl 염 (600 mg, 2.416 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (2.1 mL, 12.1 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (560 mg, 2.42 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH을 사용하여 정제하여 6-클로로-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (0.6 g, 51% 수율)을 수득하였다.

[1030] LCMS: m/z, 442.3 $[M+H]^+$; rt 1.48분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1031] 실시예 383

[1032] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)

[1033] 
(383)

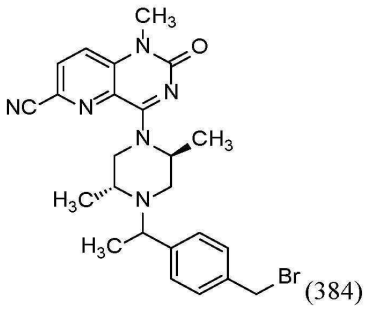
[1034] DMF (10.0 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (400 mg, 0.905 mmol)의 교반 용액에 아연 (89 mg, 1.36 mmol) 및 TEA (0.5 mL, 3.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 플러싱하고, 이어서 시안화아연 (320 mg, 2.72 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (68.4 mg, 0.091 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 EtOAc (40 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며,

이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH을 사용하여 정제하여 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (260 mg, 57% 수율)을 수득하였다.

[1035] LCMS: m/z, 433.2 $[M+H]^+$; rt 1.22 및 1.23분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1036] 실시예 384

[1037] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)

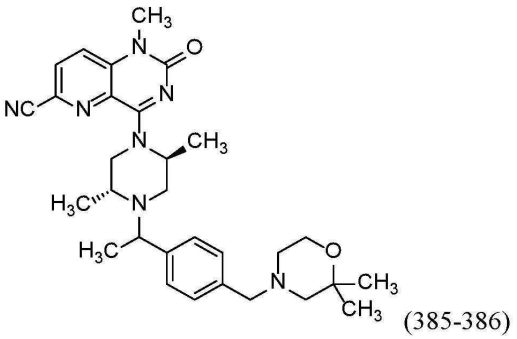
[1038] 
(384)

[1039] DCM (10 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (300 mg, 0.69 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시키고, 결합된 트리페닐포스핀 중합체 (1.3 mmol/g) (1.5 g, 5.55 mmol)에 이어서 DCM (5 mL) 중 CBr_4 (460 mg, 1.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 n-헥산 중 80-100% EtOAc을 사용하여 정제하여 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (360 mg, 49% 수율)을 수득하였다.

[1040] LCMS: m/z, 495.2 $[M+H]^+$; rt 1.89분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1041] 실시예 385 및 386

[1042] 4-((2S,5R)-4-(1-(4-((2,2-디메틸모르폴리노)메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[1043] 
(385-386)

[1044] 아세토니트릴 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (80 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에, 탄산칼륨 (89 mg, 0.65 mmol) 및 2,2-디메틸모르폴린 (37.2 mg, 0.32 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가하고, 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 아세토니트릴

(10 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 x 21.2 mm, 5 μm); 이동상: MeOH 중 0.3% DEA; 유량: 20 mL/분; UV 검출: 215 nm)를 사용하여 정제하였다.

[1045] 실시예 385: (2 mg, 2% 수율). LCMS: m/z = 530.4 $[M+H]^+$; rt 2.19분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50x2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

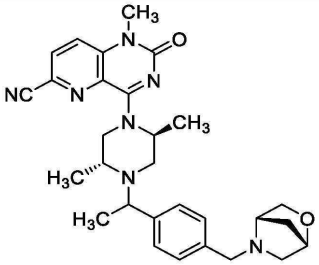
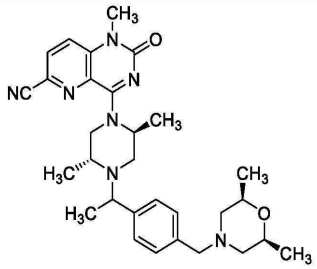
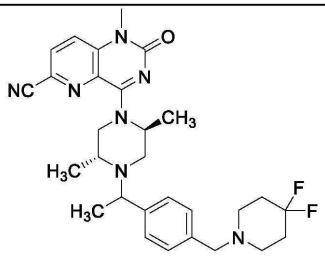
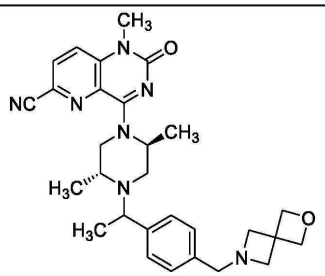
[1046] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.22 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 5.81-5.32 (m, 1H), 5.19-4.53 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 5H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.28 (br s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.57-1.36 (m, 3H), 1.24 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H), 0.93-0.86 (m, 3H), (^1H might be 모호한 용매 피크 포함).

[1047] 실시예 386: (2.0 mg, 2% 수율). LCMS: m/z = 530.4 $[M+H]^+$; rt 2.15분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1048] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 4H), 5.78-5.46 (m, 1H), 4.97-4.72 (m, 1H), 3.75-3.53 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 6H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.28 (br d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.21-2.12 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.10-0.99 (m, 3H).

[1049] 표 16의 실시예를 적절한 아민 및 4-((2S,5R)-4-(1-(4-(브로모메틸) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물)을 사용하여 실시예 385 및 386에 기재된 일반적 절차로부터 제조하였다. 부분입체이성질체를 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

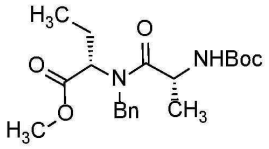
[1050] 표 16

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
387		H	C	1.53	514.3
388		H	C	1.55	514.3
389		H	C	2.04	530.4
390		H	C	2.18	536.3
391		H	C	2.2	536.3
392		H	C	1.43	514.3
393		H	C	1.43	514.4

[1051]

[1052] 중간체 52

[1053] 메틸 (S)-2-((R)-N-벤질-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판아미도)부타노에이트

[1054] 

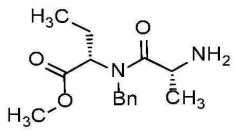
[1055] DMF (30 mL) 중 메틸 (S)-2-(벤질아미노) 부타노에이트 (3.0 g, 14.47 mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐)-D-알라닌 (4.11 g, 21.71 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (7.58 mL, 43.4 mmol) 및 HATU (11.01 g, 28.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 0.5 N 수성 HCl, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 메틸 (S)-2-((R)-N-벤질-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판아미도)부타노에이트 (4.0 g, 10.57 mmol, 73.0% 수율)을 수득하였다.

[1056] LCMS: m/z = 379.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.95분. (칼럼: 키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A:

물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4OAc, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4OAc. 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1057] 중간체 53

[1058] 메틸 (S)-2-((R)-2-아미노-n-벤질프로판아미도)부타노에이트, TFA

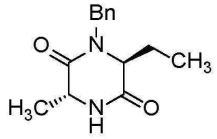
[1059] 

[1060] DCM (30 mL) 중 메틸 (S)-2-((R)-N-벤질-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 프로판아미도)부타노에이트 (4.0 g, 10.57 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (10 mL, 130 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 (S)-2-((R)-2-아미노-N-벤질프로판아미도)부타노에이트, TFA (4.15 g, 10.58 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[1061] LCMS: m/z = 279.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.75분, LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18 (2) 100Å LC 칼럼 (20x4.0 mm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA. 구배 = 2.5분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.8분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1062] 중간체 54

[1063] (3R,6S)-1-벤질-6-에틸-3-메틸피페라진-2,5-디온

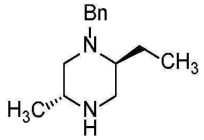
[1064] 

[1065] 메탄올 (5 mL) 중 메틸 (S)-2-((R)-2-아미노-N-벤질프로판아미도)부타노에이트, TFA (4.0 g, 10.19 mmol)의 용액을 65℃에서 24시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 (3R,6S)-1-벤질-6-에틸-3-메틸피페라진-2,5-디온 (2.2 g, 8.93 mmol, 88% 수율)을 수득하였다.

[1066] LCMS: m/z = 247.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.41분. 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1067] 중간체 55

[1068] (2S,5R)-1-벤질-2-에틸-5-메틸피페라진

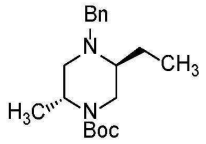
[1069] 

[1070] 0℃에서 THF (30 mL) 중 (3R,6S)-1-벤질-6-에틸-3-메틸피페라진-2,5-디온 (2.2 g, 8.93 mmol)의 용액에 THF 중 보란 테트라히드로푸란 착물의 1 M 용액 (26.8 mL, 26.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 반응을 메탄올의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물에 진한 HCl (5.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물, 염수으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 (2S,5R)-1-벤질-2-에틸-5-메틸피페라진 (1.90 g, 8.70 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.

[1071] LCMS: m/z = 219.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.43분, LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18 (2) 100Å LC 칼럼 (20 x 4.0 mm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA. 구배 = 2.5분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1072] 중간체 56

[1073] tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

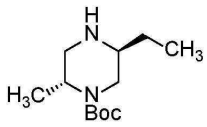
[1074] 

[1075] DCM (20 mL) 중 (2S,5R)-1-벤질-2-에틸-5-메틸피페라진 (1.9 g, 8.70 mmol)의 용액에 TEA (2.43 mL, 17.40 mmol) 및 Boc-무수물 (4.04 mL, 17.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 20% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 순수 생성물 tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.0 g, 6.28 mmol, 72.2% 수율)을 수득하였다.

[1076] LCMS: m/z = 319.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 4.2분. 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1077] 중간체 57

[1078] tert-부틸 (2R,5S)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

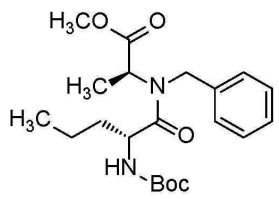
[1079] 

[1080] 100 mL 오토클레이브에서, 내지 메탄올 (40 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.0 g, 6.28 mmol)의 용액에, 아세트산 (0.360 mL, 6.28 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 퍼징하고, 탄소 상 10% 팔라듐 (200 mg, 0.188 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 배기시키고, 수소 (70 psi) 분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 tert-부틸 (2R,5S)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트, AcOH (1.4 g, 4.85 mmol, 77% 수율)을 수득하였다.

[1081] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 0.79-0.91 (m, 3 H) 1.13 (d, J = 6.53 Hz, 3 H) 1.23-1.35 (m, 9 H) 1.37-1.40 (m, 2 H), 2.28-2.45 (m, 2 H) 2.90 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H) 3.91-4.13 (m, 1H).

[1082] 중간체 58

[1083] 메틸 N-벤질-N-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜타노일)-L-알라니네이트

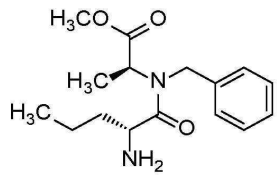
[1084] 

[1085] 실온에서 DMF (50 mL) 중 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄산 (13.49 g, 62.1 mmol)의 용액에 HATU (18.89 g, 49.7 mmol) 및 DIPEA (21.7 mL, 124 mmol)에 이어서 메틸 벤질-L-알라니네이트 (8 g, 41.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 메틸 N-벤질-N-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜타노일)-L-알라니네이트 (11g, 68% 수율)을 수득하였다.

[1086] LCMS: m/z = 393.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.84분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1087] 중간체 59

[1088] 메틸 N-((R)-2-아미노펜타노일)-N-벤질-L-알라니네이트

[1089] 

[1090] 0℃에서 DCM (15 mL) 중 메틸 N-벤질-N-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 펜타노일)-L-알라니네이트 (3.5g, 8.92 mmol)의 용액에 TFA (0.7 mL, 8.92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 1:1 디에틸 에테르: 석유 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 메틸 N-((R)-2-아미노펜타노일)-N-벤질-L-알라니네이트, TFA (3g, 7.38 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[1091] LCMS: m/z = 293.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.08분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1092] 중간체 60

[1093] (3R,6S)-1-벤질-6-메틸-3-프로필피페라진-2,5-디온

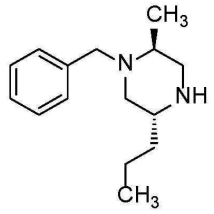
[1094] 

[1095] 메탄올 (15 mL) 중 메틸 N-((R)-2-아미노펜타노일)-N-벤질-L-알라니네이트, TFA (3 g, 10.26 mmol)의 교반 용액을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 (3R,6S)-1-벤질-6-메틸-3-프로필피페라진-2,5-디온 (2 g, 23% 수율)을 수득하였다.

[1096] LCMS: m/z = 261.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.06분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1097] 중간체 61

[1098] (2S,5R)-1-벤질-2-메틸-5-프로필피페라진

[1099] 

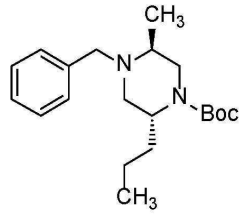
[1100] 0℃에서 THF (25 mL) 중 (3R,6S)-1-벤질-6-메틸-3-프로필피페라진-2,5-디온 (0.5 g, 1.92 mmol)의 교반 용액에 보란 테트라히드로푸란 착물 (9.6 mL, 9.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응을 메탄올의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물에 수성 진한 HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포

화 수성 $NaHCO_3$ 용액, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 (2S,5R)-1-벤질-2-메틸-5-프로필피페라진 (0.3 g, 59% 수율)을 수득하였다.

[1101] LCMS: m/z = 233.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.7분. LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA, 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA.

[1102] 중간체 62

[1103] tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트

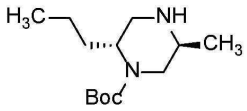
[1104] 

[1105] DCM (10 mL) 중 (2S,5R)-1-벤질-2-메틸-5-프로필피페라진 (0.35 g, 1.51 mmol)의 용액에 실온에서 트리에틸아민 (0.6 mL, 4.52 mmol)에 이어서 Boc-무수물 (0.5 mL, 2.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 40% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 균질한 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물 tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트 (0.3 g, 60% 수율)을 수득하였다.

[1106] LCMS: m/z = 333.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 4.26분 LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4OAc.

[1107] 중간체 63

[1108] tert-부틸 (2R,5S)-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트

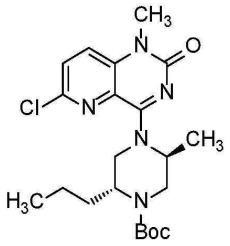
[1109] 

[1110] 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-벤질-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트 (0.4g, 1.2 mmol)의 용액에 실온에서 아세트산 (0.07 mL, 1.2 mmol) 및 탄소 상 10% Pd (0.333 g, 1.564 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 tert-부틸 (2R,5S)-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트 AcO- (0.2g, 0.584 mmol, 48.5% 수율)을 수득하였다.

[1111] LCMS: m/z = 243.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.50분. (칼럼: 키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4OAc, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4OAc.

[1112] 중간체 64

[1113] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트



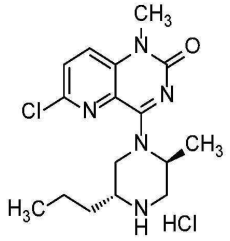
[1114]

[1115] 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트 AcO- (0.45g, 1.493 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.97 mL, 5.6 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.427 g, 1.86 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 50% EtOAc을 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트 (0.3 g, 25% 수율)을 수득하였다.

[1116] LCMS: m/z = 436.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.87분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1117] 중간체 65

[1118] 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필피페라진-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



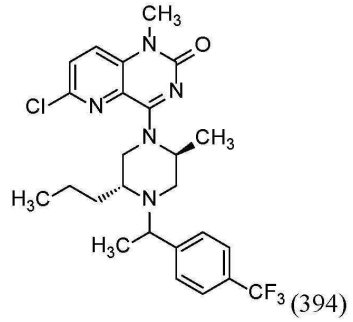
[1119]

[1120] 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-2-프로필피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.34 mmol)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 중 4 N HCl (4 M, 0.9 mL, 3.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필피페라진-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 HCl 염 (수율: 0.12 g, 79%)을 수득하였다.

[1121] LCMS: m/z = 336.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.88분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1122] 실시예 394

[1123] 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(394)

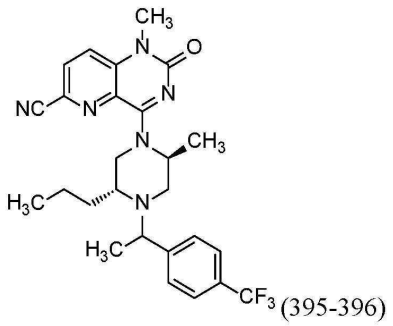
[1124]

[1125] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필피페라진-1-일)피리도[3,2- d]피리미딘-2(1H)-온 HCl 염 (0.15 g, 0.333 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.2 mL, 1.0 mmol), 1-(1- 클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸) 벤젠 (0.139 g, 0.67 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.05 g, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시킴)을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸) 피페라진-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.1g, 22% 수율)을 수득하였다.

[1126] LCMS: m/z = 508.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.59분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1127] 실시예 395 및 396

[1128] 1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(395-396)

[1129]

[1130] DMF (2 mL) 중 6-클로로-1-메틸-4-((2S,5R)-2-메틸-5-프로필-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.1 g, 0.19 mmol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 실온에서 시안화아연 (0.046 g, 0.39 mmol), 아연 (0.7 mg, 9.8 μmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.59 mmol)에 이어서 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (0.015 g, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 추가의 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (50 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: YMC EXRS (250 x 19 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 pH ~4.5; 이동상 B: 아세토니트릴 유량: 20mL/분)에 의해 정제하여 실시예 395 및 실시예 396을 수득하였다.

[1131] 실시예 395: (13 mg, 14% 수율). LCMS: m/z = 499.3 $[M+H]^+$; rt 2.376분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50x2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴;10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAC; 유량: 1.1 ml/분; 온도: 50℃).

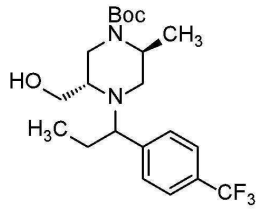
[1132] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.22 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 2H), 5.84-5.59 (m, 1H), 5.10-4.67 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 4H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.47-1.18 (m, 8H), 0.9-0.99 (m, 1H), 0.75-0.59 (m, 3H).

[1133] 실시예 396: (13 mg, 13% 수율); LCMS: m/z = 499.3 $[M+H]^+$; rt 2.436분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴;10 mM NH_4OAC; 유량: 1.1 mL/분; 온도:50℃).

[1134] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.25 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 6.09-5.44 (m, 1H), 5.04-4.68 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.28-3.13 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.47-1.15 (m, 8H), 0.98-0.75 (m, 3H).

[1135] 중간체 66

[1136] tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)

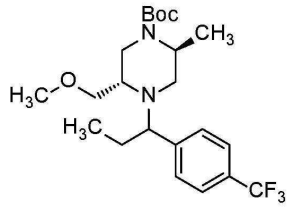
[1137] 

[1138] 아세토니트릴 (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 4.34 mmol)의 교반 용액에, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (3.7 mL, 21.7 mmol), 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필 메탄술포네이트 (1.84 g, 6.51 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.65 g, 4.34 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 14시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 30-50% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 44% 수율)을 수득하였다.

[1139] LCMS: m/z, 417.3 $[M+H]^+$; rt 3.68분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1140] 중간체 67

[1141] tert-부틸 (2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)

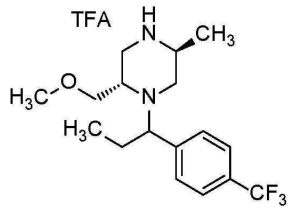
[1142] 

[1143] THF (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.480 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0℃에서 NaH (58 mg, 1.44 mmol, 60% w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (0.15 mL, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 15-20% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 63% 수율)을 수득하였다.

[1144] LCMS: m/z, 431.3 $[M+H]^+$; rt 1.55 및 1.59분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1145] 중간체 68

[1146] (2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진, TFA (부분입체이성질체 혼합물)

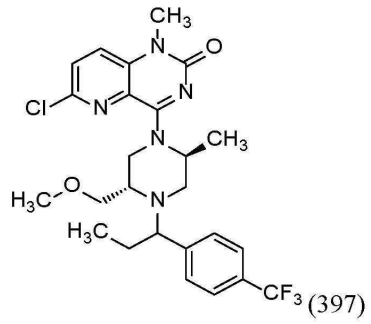
[1147] 

[1148] 건조 DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TFA (0.3 mL, 3.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)프로필)피페라진, TFA (120 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

[1149] LCMS: m/z = 331.3 $[M+H]^+$; rt 1.36 및 1.38분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1150] 실시예 397

[1151] 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)

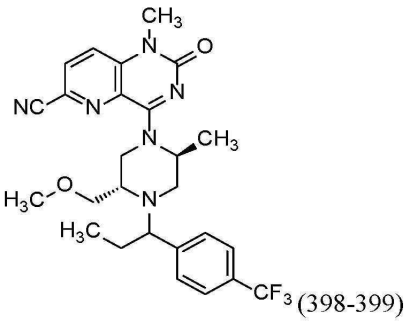
[1152]  (397)

[1153] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진, TFA (130 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (0.5 mL, 2.93 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (101 mg, 0.44 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가하고, 이어서 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH을 사용하여 정제하여 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (120 mg, 78% 수율)을 수득하였다.

[1154] LCMS: m/z, 524.3 $[M+H]^+$; rt 1.28 및 1.34분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1155] 실시예 398 및 399

[1156] 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(398-399)

[1157]

[1158] DMF (5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (120 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 아연 (20 mg, 0.30 mmol) 및 TEA (0.16 mL, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 플러싱하고, 이어서 시안화아연 (81 mg, 0.69 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (17.3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 C18 (150 x 19 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 18분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분)를 이용하여 정제하였다.

[1159] 실시예 398: (11.6 mg, 10% 수율): LCMS: m/z, 515.3 $[M+H]^+$; rt 2.22분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

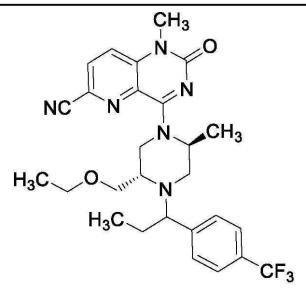
[1160] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.10-5.37 (m, 1H), 5.01-4.75 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.23-2.86 (m, 6H), 2.82-2.72 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.44-1.11 (m, 3H), 0.83-0.61 (m, 3H).

[1161] 실시예 399: (10.5 mg, 9% 수율): LCMS: m/z, 515.3 $[M+H]^+$; rt 2.26분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1162] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.05-5.40 (m, 1H), 5.05-4.74 (m, 1H), 3.79-3.49 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 3H), 0.66-0.63 (m, 3H).

[1163] 표 17의 실시예를 실시예 398 및 399에 기재된 일반적 절차에 따라 합성 순서로 메틸 아이오다이드 대신에 에틸 아이오다이드를 사용하여 제조하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

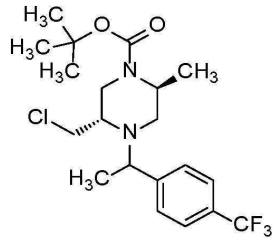
[1164] 표 17

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
400		H	C	2.32	529.3
401		H	C	2.36	529.3

[1165]

[1166] 중간체 69

[1167] tert-부틸 (2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트



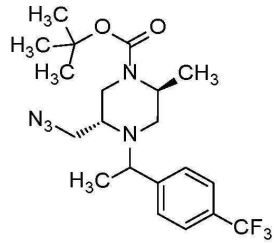
[1168]

[1169] DCM (25 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.3 g, 5.71 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 Et_3N (2.4 mL, 17.14 mmol) 및 DMAP (0.035 g, 0.286 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.9 mL, 11.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 81% 수율)을 수득하였다.

[1170] LCMS: m/z, 421.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 4.17 및 4.26분 [LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스-18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm].

[1171] 중간체 70

[1172] tert-부틸 (2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트



[1173]

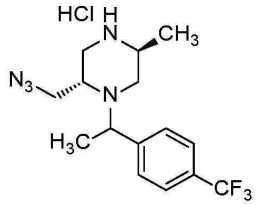
[1174] DMF (40 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 3.56 mmol)의 교반 용액에 실온에서 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.13 g, 0.36 mmol) 및 아지드화나트륨 (0.7 g, 10.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 물 및 염수 용액으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 50-60% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 73% 수율)를 수득하였

다.

[1175] LCMS: m/z, 428.2 $[M+H]^+$; rt 4.16 & 4.23분 [LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스-18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm].

[1176] 중간체 71

[1177] (2S,5S)-2-(아지도메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진.HCl 염 (부분입체이성질체 혼합물)

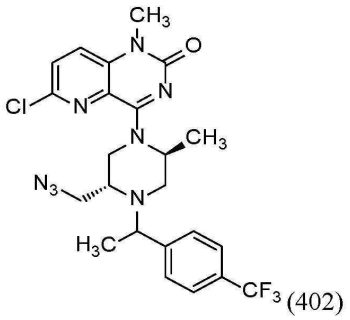
[1178] 

[1179] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6 g, 1.40 mmol)의 교반 용액에, HCl (디옥산 중 4 N) (0.43 mL, 14.0 mmol)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 아세토니트릴 (3 x 10 mL)과 공증류시키고, 건조시켜 (2S,5S)-2-(아지도메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진, HCl 염 (0.42 g, 81% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1180] LCMS: m/z, 328.2 $[M+H]^+$; rt 2.07 및 2.19분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스-18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1181] 실시예 402

[1182] 4-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)

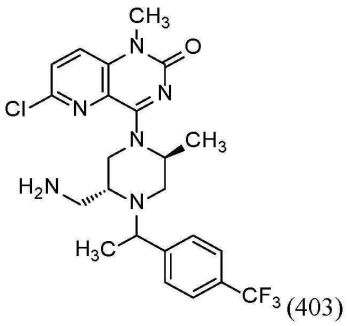
[1183] 
(402)

[1184] 아세토니트릴 (10 mL) 중 (2S,5S)-2-(아지도메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진.HCl 염 (400 mg, 1.22 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (1.1 mL, 6.11 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (281 mg, 1.22 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH을 사용하여 정제하여 4-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (420 mg, 43% 수율)을 수득하였다.

[1185] LCMS: m/z, 521.3 $[M+H]^+$; rt 3.59 및 3.66분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스-18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1186] 실시예 403

[1187] 4-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)



(403)

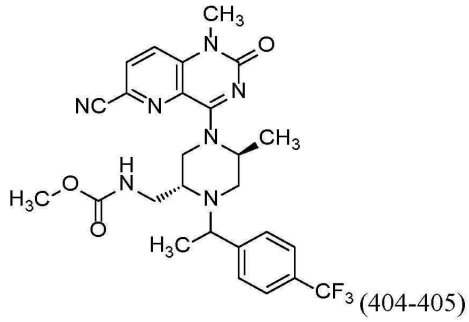
[1188]

[1189] THF (7 mL) 및 물 (3 mL) 중 4-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (200 mg, 0.38 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중합체 결합된 트리페닐포스핀 (1.4 mmol 내지 2 mmol/g) (302 mg, 1.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (150 mg, 41% 수율)을 수득하였다.

[1190] LCMS: m/z, 495.1 $[M+H]^+$; rt 1.38분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1191] 실시예 404 및 405

[1192] 4-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(404-405)

[1193]

[1194] DCM (5 mL) 중 4-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (200 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.11 mL, 0.61 mmol) 및 메틸 클로로포르메이트 (0.1 mL, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 아세토니트릴 (2 x 5 mL)과 공증류시켜 메틸 ((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-2-일)메틸)카르바메이트 (170 mg, 76% 수율)를 수득하였다.

[1195] DMF (5 mL) 중 메틸 (((2R,5S)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-2-일)메틸)카르바메이트 (140 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 아연 (25 mg, 0.38 mmol) 및 TEA (0.15 mL, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 플러싱하고, 이어서 시안화아연 (89 mg, 0.76 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐] 팔라듐(II) (19mg, 0.025 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC를 이용하여 정제하였다. (칼럼: 선파이어 C18 (150mmx19 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐

50-75% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분; UV 검출: 220 nm).

[1196] 실시예 404: (40 mg, 28% 수율): LCMS: m/z, 544.3 $[M+H]^+$; rt 3.08분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스-18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

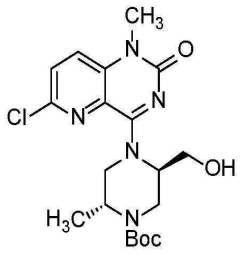
[1197] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01-6.76 (m, 1H), 5.96-5.27 (m, 1H), 5.12-4.65 (m, 1H), 3.91-3.51 (m, 3H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H).

[1198] 실시예 405: (50 mg, 35% 수율): LCMS: m/z, 544.4 $[M+H]^+$; rt 3.01분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스-18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1199] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.30-8.19 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (br s, 1H), 5.72-5.46 (m, 1H), 5.13-4.54 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.08-2.83 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 1.56-1.26 (m, 6H).

[1200] 중간체 72

[1201] tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (호모키랄)

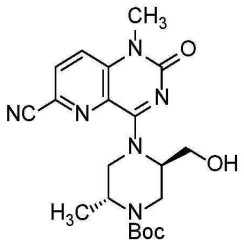
[1202] 

[1203] 아세토니트릴 (8 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.60 g, 2.61 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (3.8 mL, 21.7 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.5 g, 2.17 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 7-10% MeOH을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.7 g, 76% 수율)을 수득하였다.

[1204] LCMS: m/z, 424.2 $[M+H]^+$; rt 2.08분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1205] 중간체 73

[1206] tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (호모키랄)



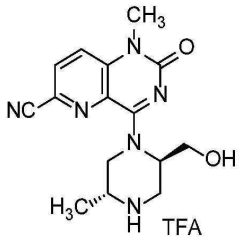
[1207]

[1208] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.71 mmol)의 교반 용액에 아연 (5 mg, 0.07 mmol) 및 TEA (0.5 mL, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 플러싱하고, 이어서 시안화아연 (250 mg, 2.12 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (53.5 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, DCM (50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (220 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

[1209] LCMS: m/z, 415.2 $[M+H]^+$; rt 1.84분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1210] 중간체 74

[1211] 4-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA



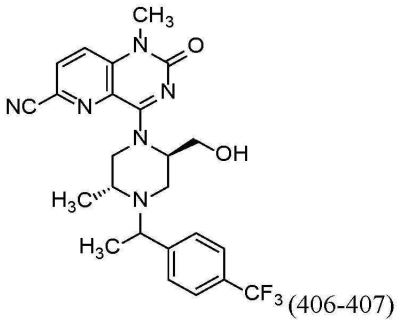
[1212]

[1213] 건조 DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TFA (0.2 mL, 3.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (200 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

[1214] LCMS: m/z = 315.2 $[M+H]^+$; rt 0.47분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1215] 실시예 406 및 407

[1216] 4-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(406-407)

[1217]

[1218] 아세토니트릴 (4mL) 중 4-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (80 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.33 mL, 1.87 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (31 mg, 0.19 mmol)에 이어서 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (78 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 선파이어 OBD (250 x 30 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 16분에 걸쳐 65-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하였다.

[1219] 실시예 406 (18.6 mg, 20% 수율); LCMS: m/z = 487.2 $[M+H]^+$; rt 2.76분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 ml/분; 검출: UV 220 nm).

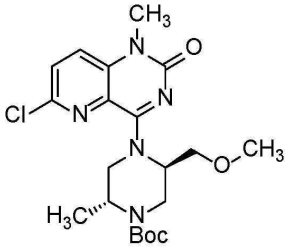
[1220] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.06-5.28 (m, 1H), 5.14-4.87 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.99-2.71 (m, 2H), 1.27 (br d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (br d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1221] 실시예 407 (23 mg, 25% 수율); LCMS: m/z = 487.2 $[M+H]^+$; rt 2.81분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1222] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.28-8.19 (m, 1H), 8.00 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 5.85-5.60 (m, 1H), 4.93-4.78 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.06-2.70 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1223] 중간체 75

[1224] tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (호모키랄)



[1225]

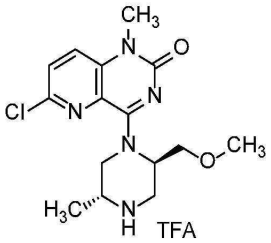
[1226] THF (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0℃에서 NaH (57 mg, 1.42 mmol, 60% w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 다음에, 아이오도메탄 (0.06

mL, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 빙냉수의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 68% 수율)을 수득하였다.

[1227] LCMS: m/z, 438.2 $[M+H]^+$; rt 2.56분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1228] 중간체 76

[1229] 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온, TFA

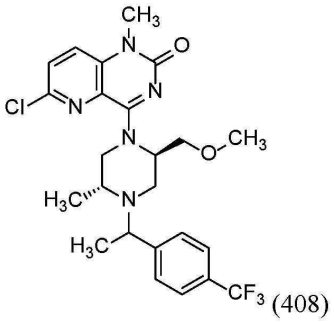
[1230] 

[1231] 건조 DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (190 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TFA (0.17 mL, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, TFA (150 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

[1232] LCMS: m/z = 338.2 $[M+H]^+$; rt 0.57분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1233] 실시예 408

[1234] 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온

[1235] 
(408)

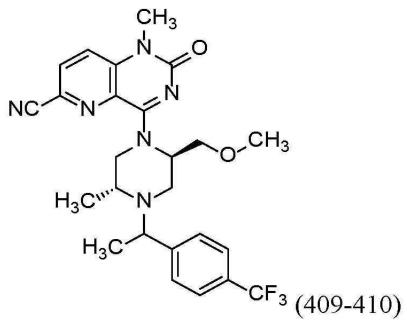
[1236] 아세토니트릴 (4 mL) 중 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, TFA (100 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.4 mL, 2.21 mmol)에 이어서 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (92 mg, 0.44 mmol) 및 NaI (33.2 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피

리미딘-2(1H)-온 (65 mg, 58% 수율)을 수득하였다.

[1237] LCMS: m/z = 510.2 $[M+H]^+$; rt 2.11분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1238] 실시예 409 및 410

[1239] 4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(409-410)

[1240]

[1241] DMF (10 mL) 중 6-클로로-4-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (80 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 아연 (10 mg, 0.16 mmol) 및 TEA (0.11 mL, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 기체로 5분 동안 탈기하고, 이어서 시안화아연 (92 mg, 0.78 mmol) 및 디클로로 [9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐 (II) (12 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 DCM (50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SFC에 의해 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄팩 IC (250 x 4.6 mm, 5 μm); 이동상: % CO_2 = 80%; 공-용매: 아세토니트릴: 메탄올 (50:50) 중 20%의 NH_4OAc, 총 유량: 80.0 g/분. 배압: 100 bar; 온도: 30℃; UV 검출: 215 nm. 실시예 409; 단리물 1: 제1 용리 피크, rt = 3.09분; 실시예 410 단리물 2: 제2 용리 피크, rt = 3.62분.

[1242] 실시예 409: (10.2 mg, 13% 수율); LCMS: m/z = 501.3 $[M+H]^+$; rt 3.28분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

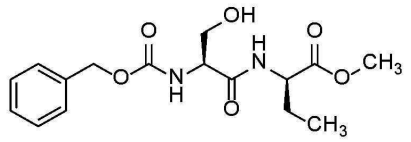
[1243] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.20 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 2H), 5.61-5.10 (m, 1H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 1.26 (br d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (br d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1244] 실시예 410: (9.1 mg, 12% 수율); LCMS: m/z = 501.3 $[M+H]^+$; rt 3.26분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1245] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.29-8.21 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.85-5.60 (m, 1H), 5.05-4.64 (m, 1H), 3.77-3.57 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.39 (br dd, J = 3.3, 8.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (br d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1246] 중간체 77

[1247] 메틸 (R)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시프로판아미도)부타노에이트

[1248] 

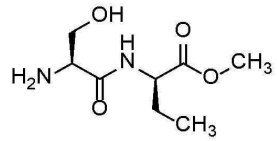
[1249] 디클로로메탄 (50 mL) 중 (R)-2-아미노부타노에이트 히드로클로라이드 (4.82 g, 31.4 mmol), EDC (4.81 g, 25.1 mmol) 및 ((벤질옥시)카르보닐)-L-세린 (5.0 g, 21.0 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (11 mL, 62.7 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 진공 하에 40℃에서 용매를 제거한 후, 조 생성물을 포화 탄산나트륨 (20 mL), 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1.5 M 염산, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 메틸 (R)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시프로판아미도)부타노에이트 (5.0 g, 71% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1250] LCMS: m/z, 339.2 $[M+H]^+$; rt 1.12분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1251] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.20 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.13 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 5H), 1.76-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1252] 중간체 78

[1253] 메틸 (R)-2-((S)-2-아미노-3-히드록시프로판아미도)부타노에이트

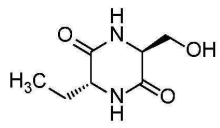
[1254] 

[1255] MeOH (40 mL) 중 메틸 (R)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-히드록시프로판아미도)부타노에이트 (4.0 g, 11.8 mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10% 팔라듐 (1.26 g, 1.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 1 atm에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 MeOH (50 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 제거하여 메틸 (R)-2-((S)-2-아미노-3-히드록시프로판아미도)부타노에이트 (2.3 g, 95% 수율)을 수득하였다.

[1256] LCMS: m/z, 205.2 $[M+H]^+$; rt 1.19분. LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: ELSD 검출기.

[1257] 중간체 79

[1258] (3R,6S)-3-에틸-6-(히드록시메틸)피페라진-2,5-디온

[1259] 

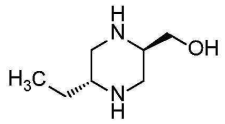
[1260] 메틸 (R)-2-((S)-2-아미노-3-히드록시프로판아미도)부타노에이트 (1.0 g, 4.90 mmol)를 MeOH (8 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 (3R,6S)-3-에틸-6-(히드록시메틸)피페라진-2,5-디온 (0.7 g, 83% 수율)을 수득하였다.

[1261] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 3.86 (t, J = 4.5 Hz,

1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1262] 중간체 80

[1263] ((2R,5R)-5-에틸피페라진-2-일)메탄올, 2 HCl

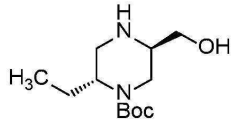
[1264] 

[1265] (3R,6S)-3-에틸-6-(히드록시메틸)피페라진-2,5-디온 (0.8 g, 4.65 mmol)에 THF 중 1 M 보란의 용액 (35 mL, 34.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 0℃로 냉각시켰다. 다음에, MeOH (10 mL)를 서서히 첨가하고, 이어서 5 M 염산 (5 mL)의 첨가를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 환류한 다음, 주위 온도로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, THF (20 mL)로 연화처리하고, 건조시켜 ((2R,5R)-5-에틸피페라진-2-일) 메탄올, 2 HCl (700 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

[1266] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10.19-9.87 (m, 1H), 9.84-9.60 (m, 1H), 3.76-3.55 (m, 3H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1267] 중간체 81

[1268] tert-부틸 (2R,5R)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

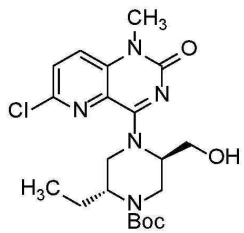
[1269] 

[1270] MeOH (10 mL) 중 ((2R,5R)-5-에틸피페라진-2-일)메탄올, 2 HCl (2.0 g, 9.21 mmol)의 빙냉된 교반 용액에, TEA (12.8 mL, 92 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, MeOH (10 mL) 중 Boc-무수물 (8.6 mL, 36.8 mmol)을 15분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 EtOH (10 mL) 중에 용해시켰다. 물 (5 mL) 중 NaOH (1.0 g, 25.0 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 다음 , 실온으로 냉각시키고, pH를 수성 1.5 N HCl에 의해 ~9로 조정하고, 클로로포름 (3 x 80 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (2R,5R)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.8 g, 80% 수율)을 수득하였다.

[1271] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ (ppm) = 3.97-3.90 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 5.0, 13.1 Hz, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1272] 중간체 82

[1273] tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (호모키랄)

[1274] 

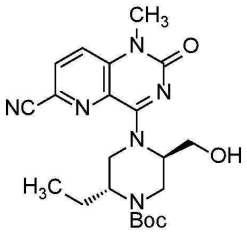
[1275] 아세토니트릴 (8 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (300 mg, 1.30 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (2.3 mL, 13.04 mmol) 및 4 tert-부틸 (2R,5R)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이

트 (382 mg, 1.57 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가하고, 이어서 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 7-10% MeOH을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 35% 수율)을 수득하였다.

[1276] LCMS: m/z, 438.3 $[M+H]^+$; rt 1.43분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1277] 중간체 83

[1278] tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (호모키랄)

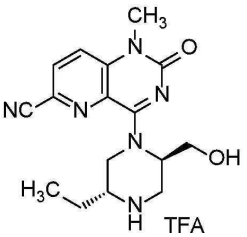
[1279] 

[1280] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.46 mmol)의 교반 용액에 아연 (30 mg, 0.46 mmol) 및 TEA (0.32 mL, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 플러싱하고, 이어서 시안화아연 (161 mg, 1.37 mmol) 및 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐]팔라듐(II) (35 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 DCM (50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 $CHCl_3$ 중 7-10% MeOH을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

[1281] LCMS: m/z, 429.3 $[M+H]^+$; rt 1.25분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1282] 중간체 84

[1283] 4-((2R,5R)-5-에틸-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA

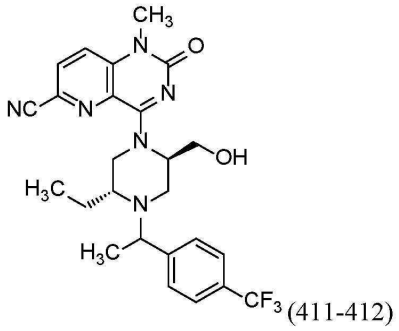
[1284] 

[1285] 건조 DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TFA (0.3 mL, 3.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-((2R,5R)-5-에틸-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (120 mg, 77% 수율)을 수득하였다.

[1286] LCMS: m/z = 329.2 $[M+H]^+$; rt 0.56분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1287] 실시예 411 및 412

[1288] 4-((2R,5R)-5-에틸-2-(히드록시메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[1289] 
(411-412)

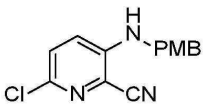
[1290] 아세토니트릴 (4mL) 중 4-((2R,5R)-5-에틸-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, TFA (80 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.32 mL, 1.81 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (27.1 mg, 0.18 mmol)에 이어서 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸) 벤젠 (45 mg, 0.22 mmol)의 첨가를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 제미니 NX C18 (250 x 21.2 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH 4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 40-58% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다.

[1291] 실시예 411: (4.1 mg, 5% 수율); LCMS: m/z = 501.4 $[M+H]^+$; rt 1.98분; (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄 (pH ~3.3), 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1292] 실시예 412: (4.8 mg, 5% 수율); LCMS: m/z = 501.3 $[M+H]^+$; rt 2.13분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄 (pH ~3.3), 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1293] 중간체 85

[1294] 6-클로로-3-((4-메톡시벤질)아미노)피콜리노니트릴

[1295] 

[1296] 실온에서 에틸 아세테이트 (60 mL) 중 3-아미노-6-클로로피콜리노니트릴 (3 g, 19.54 mmol)의 용액에 4-메톡시벤즈알데히드 (2.66 g, 19.54 mmol) 및 TFA (1.505 mL, 19.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (6.21 g, 29.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물 6-클로로-3-((4-메톡시벤질)아미노) 피콜리노니트릴 (2 g, 30% 수율)을 수득하였다.

[1297] LCMS: m/z = 274.2 $[M+H]^+$; rt 2.69분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에

걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1298] 중간체 86

[1299] 6-클로로-3-((4-메톡시벤질)아미노)피콜린아미드

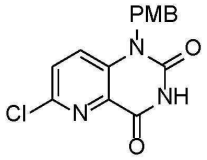
[1300] 

[1301] DMSO (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 6-클로로-3-((4-메톡시벤질)아미노)피콜리노니트릴 (2g, 7.31 mmol)의 용액에 실온에서 K_2CO_3 (2.020 g, 14.61 mmol) 및 H_2O_2 (1.493 mL, 14.61 mmol, 30% 물)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 6-클로로-3-((4-메톡시벤질)아미노)피콜린아미드 (1.5g, 42. % 수율)을 수득하였다.

[1302] LCMS: m/z = 292.1 $[M+H]^+$; rt 1.58분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1303] 중간체 87

[1304] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

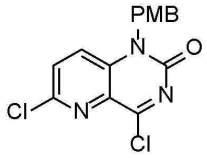
[1305] 

[1306] DMF (15 mL) 중 6-클로로-3-((4-메톡시벤질)아미노)피콜린아미드 (1.3 g, 4.46 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (0.356 g, 8.91 mmol, 60% w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. CDI (1.084 g, 6.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉수를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 형성된 황색 고체를 여과하고, 감압 하에 건조시켜 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d] 피리미딘-2,4 (1H,3H)-디온 (0.8 g, 57% 수율)을 수득하였다.

[1307] LCMS: m/z = 318.1 $[M+H]^+$; rt 1.06분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1308] 중간체 88

[1309] 4,6-디클로로-1-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온

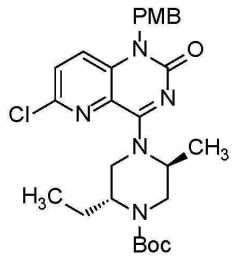
[1310] 

[1311] 실온에서 톨루엔 (50 mL) 중 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1.5 g, 4.72 mmol)의 용액에 DIPEA (2.061 mL, 11.80 mmol) 및 포스포릴 클로라이드 (2.2 mL, 23.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4,6-디클로로-1-(4-메톡시벤질)피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (1.5 g, 94% 수율)을 수득하였다.

[1312] LCMS: m/z = 336.0 $[M+H]^+$; rt 2.2분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1313] 중간체 89

[1314] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

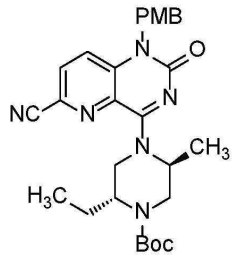
[1315] 

[1316] 아세토니트릴 (20 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 1.74 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (3.04 mL, 17.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 4,6-디클로로-1-(4- 메톡시벤질)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.585 g, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.55g, 51% 수율)을 수득하였다.

[1317] LCMS: m/z = 528.2 $[M+H]^+$; rt 3.4분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1318] 중간체 90

[1319] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1320] 

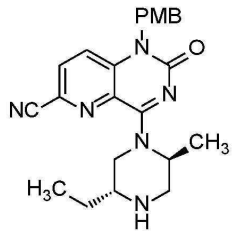
[1321] 실온에서 NMP (2 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 0.95 mmol)의 교반 용액에 시안화아연 (0.222 g, 1.89 mmol), 아연 (0.062 g, 0.95 mmol), 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.087 g, 0.1 mmol), dppf (0.105 g, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 80% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1- 카르복실레이트 (0.43 g, 28% 수율)을 수득하였다.

[1322] LCMS: m/z = 519.4 $[M+H]^+$; rt 1.83분; LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc, 구배 =

1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1323] 중간체 91

[1324] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴.HCl

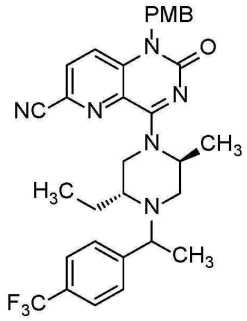
[1325] 

[1326] 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.77 mmol)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 중 HCl (4M, 1.9 mL, 7.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, HCl (250 mg, 수율 77%)을 수득하였다.

[1327] LCMS: m/z = 419.2 $[M+H]^+$; rt 1.76분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1328] 중간체 92

[1329] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[1330] 

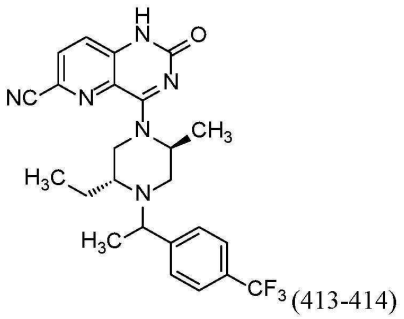
[1331] 아세토니트릴 (20 mL) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴, HCl (0.4 g, 0.879 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.768 mL, 4.4 mmol), 1-(1-클로로에틸)-4 (트리플루오로메틸)벤젠 (0.55 g, 2.64 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (0.132 g, 0.879 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (0.2 g, 35% 수율)을 수득하였다.

[1332] LCMS: m/z = 591.2 $[M+H]^+$; rt 3.77분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1333] 실시예 413 및 414

[1334] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,

2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(413-414)

[1335]

[1336] 0℃에서 TFA (1.5 mL, 19.47 mmol) 중 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (150 mg, 0.25 mmol)의 용액에 트리플루오로메탄 술폰산 (0.75 mL, 8.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 [정제용 HPLC 방법: 칼럼: YMC 트리아트(TRIART) C18 EXRS (250 x 20 mm, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 20mL/분]에 의해 정제하여 실시예 413 및 414를 수득하였다.

[1337] 실시예 413: (30 mg, 25% 수율), LCMS: m/z = 469.2 [M-H]; rt 3.19분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄 (pH ~3.3); 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

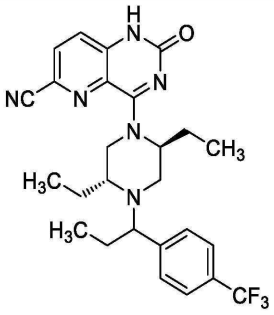
[1338] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) = 10.9-11.2 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 5.62-5.97(m, 1H), 4.86-5.29(m, 1H), 3.82-3.85(m, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1339] 실시예 414: (30 mg, 25% 수율), LCMS: m/z = 471.2 $[M+H]^+$; rt 3.33분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄 (pH 3.3); 이동상 B: 아세토니트릴, 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1340] ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) = 10.8-11.7(m, 1H), (8.08 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.7-7.7 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 4.6-6.3(m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.09-3.11 (m, 1H), 3.1-3.1 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 6H), 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz).

[1341] 표 18의 실시예를 실시예 413 및 414에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[1342] 표 18

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	[M+H]+
415		H	E	3.19	499.3
416		H	E	2.70	499.2

[1343]

[1344] 중간체 93

[1345] 6-클로로-3-((메틸-d_3)아미노)피콜리노니트릴

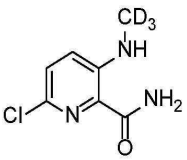
[1346] 

[1347] 실온에서 DMF (15 mL) 중 N-(6-클로로-2-시아노피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (3g, 12.02 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (4.15 g, 30.1 mmol)에 이어서 아이오도메탄-d_3 (3.9 mL, 60.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 N-(6-클로로-2-시아노피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로-N-(메틸-d_3) 아세트아미드 (1.5 g, 47% 수율)을 수득하였다.

[1348] LCMS: m/z = 171.1 $[M+H]^+$; rt 1.19분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1349] 중간체 94

[1350] 6-클로로-3-((메틸-d_3)아미노)피콜린아미드

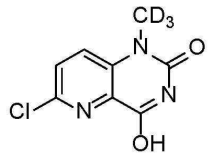
[1351] 

[1352] DMSO (100 mL) 및 물 (50 mL) 중 6-클로로-3-((메틸-d_3)아미노)피콜리노니트릴 (2 g, 11.72 mmol)의 용액에 0℃에서 탄산칼륨 (3.24 g, 23.44 mmol) 및 과산화수소 (2.4 mL, 23.44 mmol, 물 중 30%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 형성된 침전물을 여과하고, 감압 하에 건조시켜 6-클로로-3-((메틸-d_3)아미노)피콜린아미드 (1 g, 45% 수율)을 수득하였다.

[1353] LCMS: m/z = 189.1 $[M+H]^+$; rt 1.06분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1354] 중간체 95

[1355] 6-클로로-4-히드록시-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온

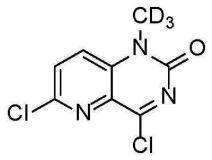
[1356] 

[1357] 0℃에서 DMF (10 mL) 중 6-클로로-3-((메틸-d_3)아미노)피콜린아미드 (1.4 g, 7.42 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (0.594 g, 14.84 mmol, 60% w/w) 및 CDI (1.805 g, 11.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 1.5 N HCl을 사용하여 산성화하였다. 혼합물을 여과하여 황색 고체를 분리하고, 이를 감압하에 건조시켜 6-클로로-1-(메틸-d_3) 피리도[3,2-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1.0 g, 62% 수율)을 수득하였다.

[1358] LCMS: m/z = 215.1 $[M+H]^+$; rt 0.50분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1359] 중간체 96

[1360] 4,6-디클로로-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온

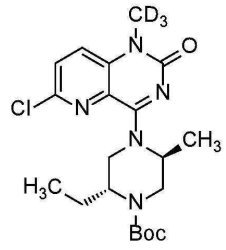
[1361] 

[1362] 실온에서 톨루엔 (30 mL) 중 6-클로로-4-히드록시-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.5 g, 2.33 mmol)의 용액에 DIPEA (1.0 mL, 5.82 mmol) 및 포스포릴 클로라이드 (1.1 mL, 11.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4,6-디클로로-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.4 g, 74% 수율)을 수득하였다.

[1363] LCMS: m/z = 232.9 (M+H); 체류 시간 0.84분. (칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1364] 중간체 97

[1365] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-(메틸-d_3)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1366] 

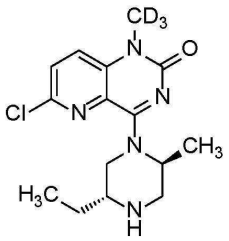
[1367] 실온에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 2.190 mmol)의 용액에 DIPEA (3.8 mL, 21.90 mmol)에 이어서 4,6-디클로로-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.510 g, 2.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고,

황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 90% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-(메틸-d_3)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 41% 수율)을 수득하였다.

[1368] LCMS: m/z = 425.2 $[M+H]^+$; rt 2.77분; LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm, 2.6 μm); 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1369] 중간체 98

[1370] 6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온.TFA



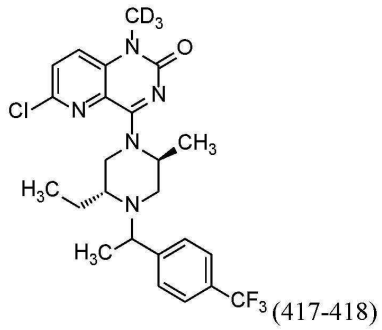
[1371]

[1372] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-클로로-1-(메틸-d_3)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.42 g, 0.988 mmol)의 용액에 TFA (1.2 mL, 14.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, TFA (0.4g, 76% 수율)을 수득하였다.

[1373] LCMS: m/z = 325.2 $[M+H]^+$; rt 0.67분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1374] 실시예 417 및 418

[1375] 6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(417-418)

[1376]

[1377] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, TFA (0.4 g, 0.911 mmol)의 용액에 DIPEA (0.5 mL, 2.73 mmol)에 이어서 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.570 g, 2.73 mmol), 아이오딘화나트륨 (0.137 g, 0.911 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 추가의 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 414 및 415를 수득하였다. HPLC 방법: 칼럼: HPLC 방법: 칼럼: YMC 트리아트 C18 EXRS (250x4.6 mm, 5 μm); 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B = 아세토니트릴, 구배: 20분에 걸쳐

0-20% B: 20.0 mL/분.

[1378] 실시예 417: (13 mg, 3% 수율), LCMS: m/z = 497.3 $[M+H]^+$; rt 2.52분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

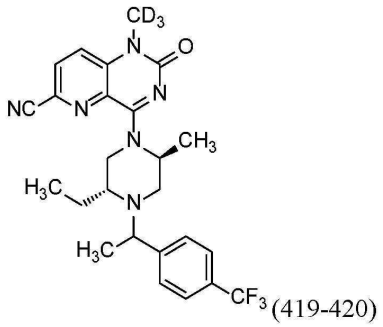
[1379] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 5.99-5.73 (m, 1H), 5.17-4.70 (m, 1H), 3.84 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.61-1.22 (m, 8H), 0.69 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1380] 실시예 418: (13 mg, 3% 수율), LCMS: m/z = 497.3 $[M+H]^+$; rt 2.58분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1381] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 6.23-5.47 (m, 1H), 5.06-4.73 (m, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.36-1.08 (m, 5H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz 3H).

[1382] 실시예 419 및 420

[1383] 4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴



(419-420)

[1384]

[1385] 실온에서 NMP (2 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-(메틸-d_3)피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 시안화아연 (70.9 mg, 0.604 mmol), 아연 (19.73 mg, 0.30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27.6 mg, 0.030 mmol) 및 dppf (33.5 mg, 0.060 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 추가의 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 C18 (150 x 19 mm, 5 μm); 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B = 아세토니트릴; 유량 19 mL/분; 구배: 0-22분에 걸쳐 10-85% B]에 의해 정제하여 실시예 419 및 420을 수득하였다.

[1386] 실시예 419: (25 mg, 17% 수율), LCMS: m/z = 488.3 $[M+H]^+$; rt 2.31분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1387] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 5.85-5.63 (m, 1H), 5.10-4.77 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H),

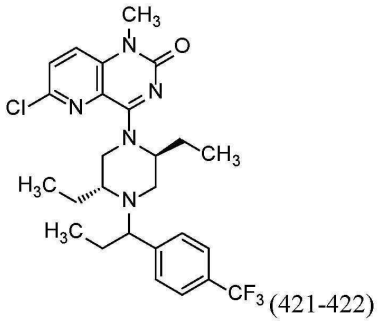
2.89-2.71 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.68-1.00 (m, 8H), 0.79-0.59 (m, 3H).

[1388] 실시예 420: (30 mg, 20% 수율), LCMS: m/z = 488.3 $[M+H]^+$; rt 2.36분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1389] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.33-8.15 (m, 1H), 8.06-7.90 (m, 1H), 7.77-7.51 (m, 4H), 6.06-5.43 (m, 1H), 5.10-4.71 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.26-2.02 (m, 1H), 1.61-1.11 (m, 8H), 1.00 (br t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1390] 실시예 421 및 422

[1391] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(421-422)

[1392]

[1393] 아세토니트릴 (15 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, TFA (500 mg, 1.111 mmol), 1-(1-클로로프로필)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (297 mg, 1.334 mmol)의 교반 현탁액에 아이오딘화나트륨 (333 mg, 2.223 mmol) 및 DIPEA (1.165 mL, 6.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (24 g) 크로마토그래피를 사용하여 용리액으로서 클로로포름 중 0-10% 메탄올을 사용함으로써 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐) 프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (255 mg, 38% 수율)을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다.

[1394] LCMS: m/z = 522.3 $[M+H]^+$; rt 1.59 및 1.62분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1395] 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 SFC에 의해 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄팩 IG (250 x 30 mm, 5 μm); 이동상: 80% CO_2 / 20%의 4 M 메탄올성 암모니아; 유량: 90 g/분; 검출기 파장: 260 nm; 온도: 40℃. 실시예 421; 단리물 1: 제1 용리 피크, rt = 3.09분; 실시예 422 단리물 2: 제2 용리 피크, rt = 3.62분.

[1396] 실시예 421: LCMS: m/z, 522.3 $[M+H]^+$; rt 2.77분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1397] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.99 - 5.56 (s, 1H), 5.06-4.78 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.08-2.74 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 2H), 1.03-0.86 (m, 3H), 0.71-0.47 (m, 6H).

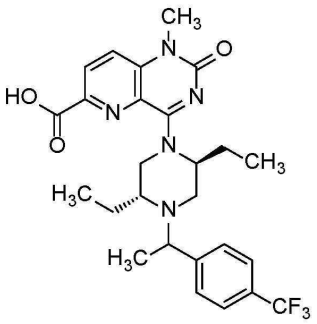
[1398] 실시예 422: LCMS: m/z, 522.3 $[M+H]^+$; rt 2.78분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm,

2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1399] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.98-7.86 (m, 1H), 7.85-7.65 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.20-5.32 (m, 1H), 5.11-4.66 (m, 1H), 3.66-3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.28-3.00 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.99-1.69 (m, 3H), 1.59-1.35 (m, 3H), 1.02-0.86 (m, 3H), 0.61-0.57 (m, 6H).

[1400] 중간체 99

[1401] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르복실산



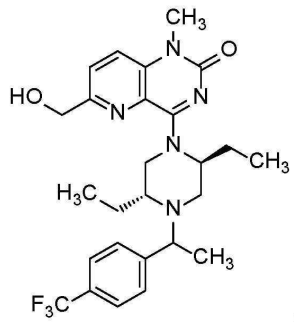
[1402]

[1403] 에탄올 (2.5 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (350 mg, 0.70 mmol)의 용액에 H_2O (2.5 mL) 중 NaOH (281 mg, 7.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 사용하여 pH ~ 3으로 산성화시키고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d] 피리미딘-6-카르복실산 (300 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

[1404] LCMS: m/z = 518.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.13 및 1.14분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1405] 실시예 423

[1406] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(히드록시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(423)

[1407]

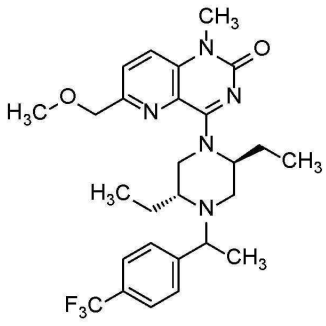
[1408] THF (5 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르복실산 (150 mg, 0.29 mmol)의 용액에 BH_3.디메틸 술피드 (0.08 mL, 0.87 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 주위 온도로 가온한 후, 교반을 추가로 24시간 동안 계속하였다. 용액을 0℃로 다시 냉각시켰다. 반응물을 MeOH로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 휘발성 물질을

감압 하에 제거하고, 반응 혼합물을 물로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(히드록시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (100 mg, 69% 수율)을 수득하였다.

[1409] LCMS: m/z = 504.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.78분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 2.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1410] 실시예 424 및 425

[1411] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(메톡시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(424-425)

[1412]

[1413] DMF (3 mL) 중 NaH (17 mg, 0.42 mmol, 60% w/w)의 교반 현탁액에 0℃에서 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(히드록시메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (70 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 5분 후, DMF (1 mL) 중 메틸 아이오다이드 (0.02 mL, 0.28 mmol)의 용액을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 빙냉수의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 SFC를 사용하여 정제하였다. SFC 방법: 칼럼: 키랄팩 IG (250 x 30 mm, 5 μm); 이동상: 70% CO_2 / 30%의 MeOH; 유량: 80 g/분; 검출기 파장: 220 nm; 온도: 35℃. 실시예 424: 단리물 1: 제1 용리 피크, rt = 2.96분. 실시예 425: 단리물 2: 제2 용리 피크, rt = 4.01분.

[1414] 실시예 424: (5.1 mg, 7% 수율): LCMS: m/z, 518.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.48분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1415] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.60 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.28-5.87 (m, 1H), 5.18-4.80 (m, 1H), 4.60-4.34 (m, 2H), 3.91-3.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (br s, 2H), 3.11-2.85 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.40-2.18 (m, 1H), 2.14-1.83 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 3H), 0.89 (br t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.36 (m, 3H).

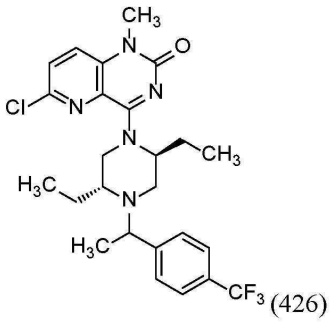
[1416] 실시예 425: (2.2 mg, 3% 수율)): LCMS: m/z, 518.3 $[M+H]^+$; 체류 시간 2.49분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1417] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.92-7.83 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91-5.73 (m, 1H), 5.15-4.84 (m, 1H), 4.60-4.35 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.19-2.96 (m, 2H),

2.26-2.08 (m, 2H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.25 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.03-0.73 (m, 3H), 0.67-0.47 (m, 3H).

[1418] 실시예 426

[1419] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(426)

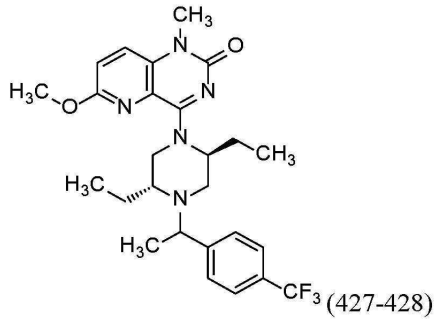
[1420]

[1421] 아세토니트릴 (15 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온, TFA (1.0 g, 2.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (1.165 mL, 6.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.556 g, 2.67 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (24 g) 크로마토그래피를 사용하여 용리액으로서 클로로포름 중 0-10% 메탄올을 사용함으로써 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (750 mg, 58% 수율)을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다.

[1422] LCMS: m/z = 508.3 $[M+H]^+$; rt 1.50 및 1.53분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1423] 실시예 427 및 428

[1424] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(427-428)

[1425]

[1426] MeOH (2.0 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.2 mmol)의 용액에 소듐 메톡시드 (0.23 mL, 0.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 키랄 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (150 x 19 mm, 5 μm); 이동상: MeOH 중 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 22 mL/분). 피크 1 (부분입체이성질체 1): rt = 10.04분 및 피크 2 (부분입체이성질체 2), rt = 11.53분.

[1427] 실시예 427: (17 mg, 23% 수율); LCMS: m/z, 504.3 $[M+H]^+$; rt 2.48분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP

C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

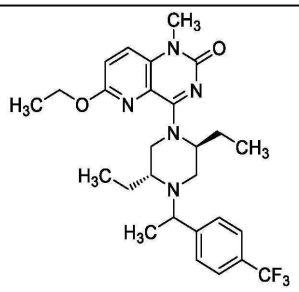
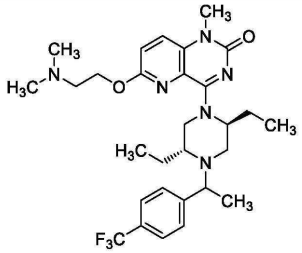
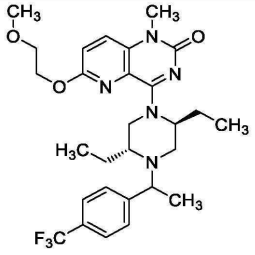
[1428] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31-5.91 (m, 1H), 5.23-4.69 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.13 - 2.71 (m, 3H), 2.98-2.73 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 3H), 0.93-0.71 (m, 3H), 0.68-0.36 (m, 3H).

[1429] 실시예 428: (14 mg, 18% 수율); LCMS: m/z, 504.3 $[M+H]^+$; rt 2.49분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm, 2.5 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

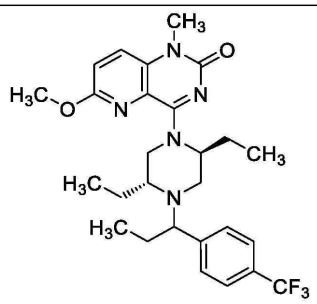
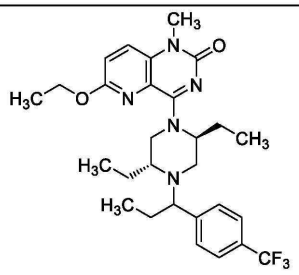
[1430] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.31-7.14 (m, 1H), 6.32-6.01 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.58-1.32 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00-0.43 (m, 6H).

[1431] 표 19의 실시예를 실시예 427 및 428에 기재된 일반적 절차에 따라 합성 순서로 적절한 알콜 및 클로로 유도체를 사용하여 제조하였다. 합성이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다.

[1432] 표 19

Ex. No.	구조	입체-화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
429		H	C	2.60	518.3
430		H	C	2.61	518.3
431		H	C	2.08	561.4
432		H	C	2.10	561.4
433		H	C	2.37	548.4
434		H	C	2.38	548.4

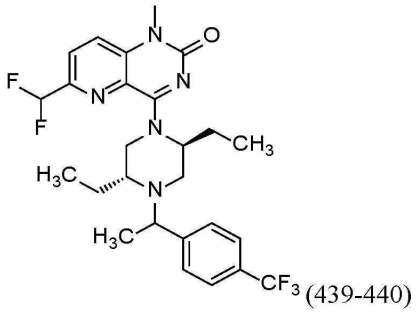
[1433]

435		H	C	2.61	518.3
436		H	C	2.61	518.3
437		H	C	2.72	532.4
438		H	C	2.72	532.4

[1434]

[1435] 실시예 439 및 440

[1436] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(디플루오로메틸)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온


(439-440)

[1437]

[1438] 톨루엔 (5 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (80 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 (1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸리딘-2-일리덴)(디플루오로메틸)은 (87 mg, 0.16 mmol), 비스(2-디페닐포스피노페닐) 에테르 (9.0 mg, 0.016 mmol) 및 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (4.53 mg, 7.87 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분에 걸쳐 퍼징하고, 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (20 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼: 제미니 NX (250 x 21.2 mm, 5 μm); 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH 4.5, 이동상 B = 아세토니트릴, 유량 20 mL/분: 실시예 439 및 실시예 440을 수득하였다.

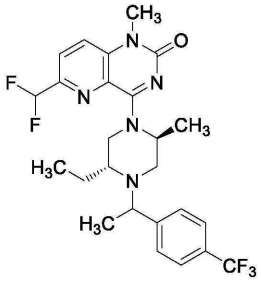
[1439] 실시예 439: (2 mg, 3.0% 수율). LCMS: m/z = 524.3 $[M+H]^+$; rt 2.67분; LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 (50 x 2.1 mm, 2.7μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1440] ^1H NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.03-7.92 (m, 2H), 7.71-7.71 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.19-6.80 (m, 1H), 6.18-5.87 (m, 1H), 5.21 -4.80 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.29-1.84, (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.99-0.82 (m, 3H), 0.77-0.31 (m, 3H).

[1441] 실시예 440: (2.3 mg, 4.39 μmol, 2.79% 수율). LCMS: m/z = 524.3 $[M+H]^+$; rt 2.68분; LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm, 2.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1442] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.95-7.95 (m, 1H), 8.09-7.86 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.25-6.75 (m, 1H), 6.42-5.72 (m, 1H), 5.21-4.80 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.29-2.92 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.61-1.34 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.04-0.71 (m, 3H), 0.68-0.45 (m, 3H).

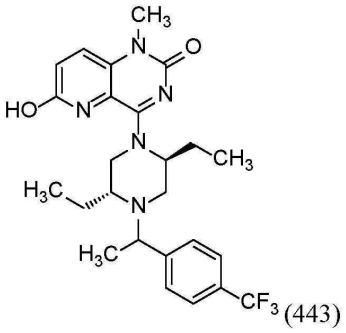
[1443] 표 20

Ex. No.	구조	입체-화학	LCMS 방법	LCMS rt	[M+H]+
441		H	C	2.46	510.3
442		H	C	2.42	510.3

[1444]

[1445] 실시예 443

[1446] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(443)

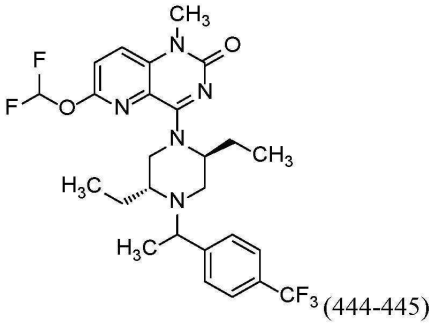
[1447]

[1448] DMF (4 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.3 mmol)의 용액에 염화리튬 (63.1 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 180℃에서 6시간 동안 가열하였다. 물 (50 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (90 mg, 61.7% 수율)을 수득하였다.

[1449] LCMS: m/z = 490.2 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.79분; LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc/HCO_2H (pH:5); 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc/HCO_2H (pH:5); 구배 = 1.1분에 걸쳐 0-5% B, 이어서 95% B에서 1.7분 유지, 유량: 0.8 mL/분, 온도: 27℃; 검출: UV 220 nm.

[1450] 실시예 444 및 445

[1451] 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-(디플루오로메톡시)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온



(444-445)

[1452]

[1453] 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-히드록시-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (90 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaH (18 mg, 0.46 mmol, 60% w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 2 2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산 (0.03 mL, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 물 (20 mL)을 사용하여 현탁시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC [방법 정보: 정제용 칼럼: ACE C18 (250 x 21.2 mm, 5 μm), 이동상 A = 물 중 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B = 아세토니트릴:MeOH (1:1), 유량 19 mL/분, 구배: 25분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지]에 의해 정제하였다.

[1454] 실시예 444: (1.0 mg, 1.853 μmol, 1.0% 수율). LCMS: m/z = 540.3 $[M+H]^+$; rt 2.48분; LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm, 2.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

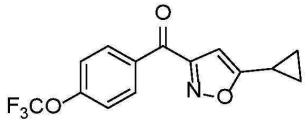
[1455] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.36-7.55(m, ^2H), 6.00-5.34 (m, 1H), 5.25-4.64 (m, 1H), 3.91 -3.75 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.98-2.72 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 2H), 1.32-1.20, (m, 3H), 1.54-1.11 (m, 2H), 0.92-0.71 (m, 3H), 0.94-0.25 (m, 1H).

[1456] 실시예 445: (1.0 mg, 1.86 μmol, 1% 수율). LCMS: m/z = 540.3 $[M+H]^+$; rt 2.49분; LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm, 2.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 3분에 걸쳐 0-100% B; 온도: 50℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: UV 220 nm.

[1457] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 5.80-5.59 (m, 1H), 5.04 -4.89 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.63-1.70 (m,1H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.78 (m, 2H), 0.73-0.39 (m, 4H).

[1458] 중간체 100

[1459] (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메타논



[1460]

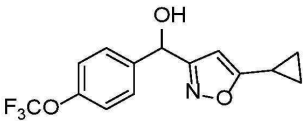
[1461] 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 5-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸이속사졸-3-카르복스아미드 (250 mg, 1.27 mmol)의

교반 용액에 0℃에서 (4-(트리플루오로메톡시)페닐)브로민화마그네슘 (0.5 M, 12.7 mL, 6.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메타논 (250 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

[1462] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ (ppm) = 8.38-8.43 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H).

[1463] 중간체 101

[1464] (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올

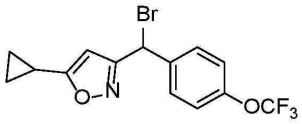
[1465] 

[1466] MeOH (10 mL) 중 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 메타논 (800 mg, 2.69 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (204 mg, 5.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (710 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

[1467] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ (ppm) = 7.44-7.49 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 5.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.98 (tt, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 2H).

[1468] 중간체 102

[1469] 3-(브로모(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-5-시클로프로필이속사졸

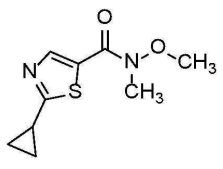
[1470] 

[1471] 디클로로메탄 (5 mL) 중 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 메탄올 (300 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 BBr_3 (2.005 mL, 2.005 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 3-(브로모(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 메틸)-5-시클로프로필이속사졸 (240 mg, 66% 수율)을 수득하였다.

[1472] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ (ppm) = 7.54-7.59 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.05 (tt, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.07-1.13 (m, 2H), 0.99-1.05 (m, 2H).

[1473] 중간체 103

[1474] 2-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드

[1475] 

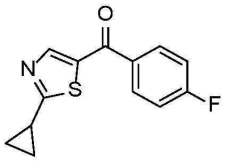
[1476] 실온에서 DMF (5 mL) 중 2-시클로프로필티아졸-5-카르복실산 (0.4g, 2.36 mmol)의 용액에 HATU (1.348 g, 3.55 mmol), DIPEA (1.2 mL, 7.09 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (0.346 g, 3.55 mmol)를 첨가

하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물 (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (0.15g, 46% 수율을 수득하였다.

[1477] LCMS: m/z = 213.2 $[M+H]^+$; rt 0.91분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1478] 중간체 104

[1479] (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메타논

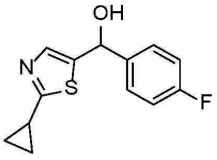
[1480] 

[1481] 0℃에서 THF (10 mL) 중 2-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (0.2 g, 0.94 mmol)의 용액에 (4-플루오로페닐)브로민화마그네슘 (1 M, 1.8 mL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 목적 생성물 (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (0.15g, 48% 수율)을 수득하였다.

[1482] LCMS: m/z = 248.1 $[M+H]^+$; rt 1.56분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1483] 중간체 105

[1484] (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올

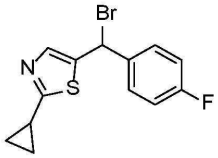
[1485] 

[1486] 0℃에서 메탄올 (5 mL) 중 (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메타논 (0.2 g, 0.81 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.046 g, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 염화암모늄 용액의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (0.15 g, 48% 수율)을 수득하였다.

[1487] LCMS: m/z = 250.2 $[M+H]^+$; rt 1.22분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1488] 중간체 106

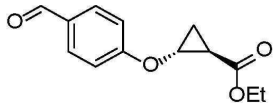
[1489] 5-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-2-시클로프로필티아졸

[1490] 

[1491] 0℃에서 DCM (10 mL) 중 (2-시클로프로필티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (0.2 g, 0.8 mmol)의 용액에 삼브로민화붕소 (1.2 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 5-(브로모(4-플루오로페닐) 메틸)-2-시클로프로필티아졸 (0.18g, 0.577 mmol, 71.9% 수율)을 수득하였다.

[1492] 중간체 107

[1493] 에틸 (1R,2R)-2-(4-포르밀페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트

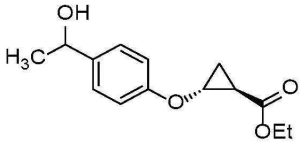
[1494] 

[1495] DMSO (12 mL) 중 KOH (1.378 g, 24.57 mmol)의 교반 현탁액에 4-히드록시벤즈알데히드 (0.75 g, 6.14 mmol) 및 에틸 (1S,2R)-2-아이오도시클로프로판-1-카르복실레이트 (1.769 g, 7.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물 (350 mg, 24%)을 수득하였다.

[1496] LCMS: m/z = 235.1 $[M+H]^+$; 체류 시간 1.49 & 1.51분 (부분입체이성질체 혼합물), LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1497] 중간체 108

[1498] 에틸 (1R,2R)-2-(4-(1-히드록시에틸)페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트

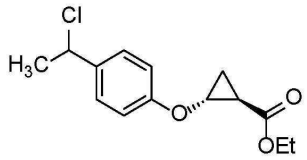
[1499] 

[1500] 0℃에서 테트라히드로푸란 (3 mL) 중 에틸 (1R,2R)-2-(4-포르밀페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 디에틸 에테르 중 메틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 0.1 mL, 0.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 염화암모늄 용액 (10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다.

[1501] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.25-7.19 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 3H).

[1502] 중간체 109

[1503] 에틸 (1S,2R)-2-(4-(1-클로로에틸)페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1504] 

[1505] DCM (2 mL) 중 에틸 (1R,2R)-2-(4-(1-히드록시에틸)페녹시) 시클로프로판-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 $SOCl_2$ (0.16 mL, 2.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 (1R,2R)-2-(4-(1- 클로로에틸) 페녹시)시클로프로판-1-카르복실레이트 (68 mg, 0.25 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

[1506] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40-7.20 (m, 2H), 6.97-6.74 (m, 2H), 5.17-4.89 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 2.00-1.77, (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.34-1.14 (m, 4H).

[1507] 중간체 110

[1508] 4-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)모르폴린

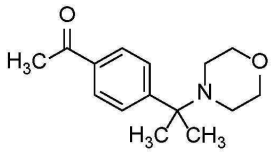
[1509] 

[1510] 아세토니트릴 (8 mL) 중 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민 (1 g, 4.67 mmol)의 교반 용액에 실온에서 K_2CO_3 (1.94 g, 14.01 mmol) 및 2-브로모에틸 에테르 (1.63 g, 7.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 n-헥산 중 70-80% EtOAc을 사용하여 정제하여 4-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)모르폴린 (1 g, 62% 수율)을 수득하였다.

[1511] LCMS: m/z, 285.1 [M+2]; rt 2.05분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.3분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1512] 중간체 111

[1513] 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에탄-1-온

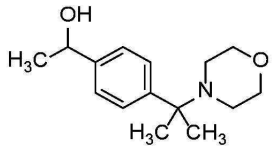
[1514] 

[1515] DMF (5 mL) 중 4-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)모르폴린 (0.5 g, 1.759 mmol)의 교반 용액에 실온에서 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 (0.83 g, 2.29 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (0.12 g, 0.176 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 수성 5 N HCl 1 mL 중에 용해시키고, 15분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 40-50% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일) 페닐)에탄-1-온 (0.3 g, 69% 수율)을 수득하였다.

[1516] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.97-7.90 (m, 2H), 3.89 (br d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).

[1517] 중간체 112

[1518] 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에탄-1-올 (라세미체)



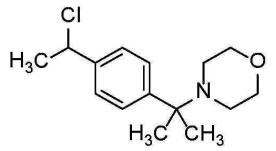
[1519]

[1520] 메탄올 (10 mL) 중 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에탄-1-온 (0.3 g, 1.21 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 $NaBH_4$ (0.09 g, 2.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐) 에탄-1-올 (250 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

[1521] LCMS: m/z, 250.2 $[M+H]^+$; rt 1.07분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1522] 중간체 113

[1523] 4-(2-(4-(1-클로로에틸)페닐)프로판-2-일)모르폴린 (라세미체)



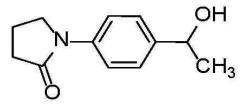
[1524]

[1525] 디클로로메탄 (5.0 mL) 중 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에탄-1-올 (0.1 g, 0.40 mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (0.15 mL, 2.00 mmol))을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하여 4-(2-(4-(1-클로로에틸)페닐)프로판-2-일)모르폴린 (0.1g, 0.273 mmol, 68% 수율)을 수득하였다.

[1526] LCMS: m/z, 268.1 $[M+H]^+$; rt 1.89분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1527] 중간체 114

[1528] 1-(4-(1-히드록시에틸)페닐)피롤리딘-2-온



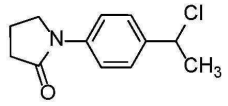
[1529]

[1530] 0℃에서 건조 MeOH (5.0 mL) 중 1-(4-아세틸페닐)피롤리딘-2-온 (250 mg, 1.23 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (140 mg, 3.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1-(4-(1-히드록시에틸)페닐)피롤리딘-2-온 (250 mg, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1531] LCMS: m/z = 206.1 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.76분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1532] 중간체 115

[1533] 1-(4-(1-클로로에틸)페닐)피롤리딘-2-온



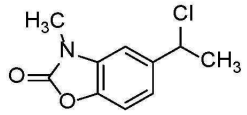
[1534]

[1535] DCM (2.0 mL) 중 1-(4-(1-히드록시에틸)페닐)피롤리딘-2-온 (100 mg, 0.49 mmol)의 용액에, 티오닐 클로라이드 (0.053 mL, 0.731 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM (50 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1-(4-(1-클로로에틸)페닐)피롤리딘-2-온 (100 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

[1536] LCMS: m/z = 242.1 [M+NH4+]; 체류 시간 1.11분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1537] 중간체 116

[1538] 5-(1-클로로에틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



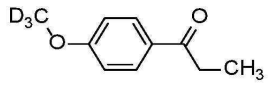
[1539]

[1540] DCM (5 mL) 중 5-(1-히드록시에틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (0.2g, 1.04 mmol)의 용액에 0℃에서 티오닐 클로라이드 (0.1 mL, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 5-(1-클로로에틸)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (0.2g, 59% 수율)을 수득하였다.

[1541] LCMS: m/z = 212.1 $[M+H]^+$; 체류 시간 0.60분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1542] 중간체 117

[1543] 1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로판-1-온



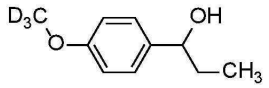
[1544]

[1545] DMF (10 mL) 중 1-(4-히드록시페닐)프로판-1-온 (0.5 g, 3.33 mmol)의 교반 용액에 실온에서 K_2CO_3 (0.92 g, 6.66 mmol) 및 아이오도메탄-d_3 (0.579 g, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로판-1-온 (0.52 g, 92% 수율)을 수득하였다.

[1546] LCMS: m/z = 168.2 $[M+H]^+$; rt 2.129분. LCMS 방법: (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 유량: 1.0 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-4; % B: 0-100%).

[1547] 중간체 118

[1548] 1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로판-1-올



[1549]

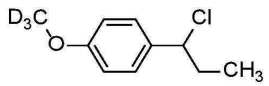
[1550] MeOH (1 mL) 및 THF (10 mL) 중 1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로판-1-온 (0.5 g, 2.99 mmol)의 교반 용액에 0℃에서

$NaBH_4$ (0.283 g, 7.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로판-1-올 (0.38 g, 75% 수율)을 수득하였다.

[1551] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.21 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 6.86 (d, J = 7.83 Hz, 2 H) 4.98 (d, J = 4.40 Hz, 1 H) 4.34-4.40 (m, 1 H) 1.49-1.66 (m, 2 H) 0.79 (t, J = 7.34 Hz, 3 H).

[1552] 중간체 119

[1553] 1-(1-클로로프로필)-4-(메톡시-d_3)벤젠

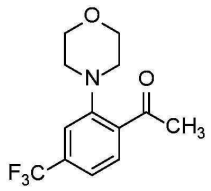
[1554] 

[1555] 건조 DCM (10 mL) 중 1-(4-(메톡시-d_3)페닐)프로판-1-올 (0.35 g, 2.07 mmol)의 교반 용액에 실온에서 $SOCl_2$ (1 mL, 13.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 1-(1-클로로프로필)-4-(메톡시-d_3)벤젠 (0.380 g, 98% 수율)을 수득하였다.

[1556] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 7.24-7.39 (m, 2 H) 6.84-6.98 (m, 2 H) 5.03 (t, J = 7.28 Hz, 1 H) 1.96-2.14 (m, 2 H) 0.91 (t, J = 7.28 Hz, 3 H).

[1557] 중간체 120

[1558] 1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온

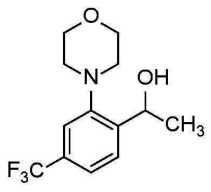
[1559] 

[1560] DMF (3 mL) 중 1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (0.5 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 모르폴린 (0.528 g, 6.06 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (20-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (0.55 g, 82% 수율))을 수득하였다.

[1561] LCMS: m/z = 274.2 $[M+H]^+$; rt 2.502분. LCMS 방법: 방법 정보: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:02) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (02:98) 중 10 mM NH_4OAc, 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 16분 유지; 유량: 1.5 mL/분).

[1562] 중간체 121

[1563] 1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올

[1564] 

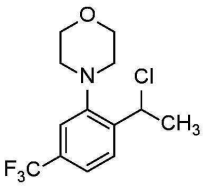
[1565] 건조 메탄올 (10 mL) 중 1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온 (0.3 g, 1.1 mmol)의 교반 용액

에 0℃에서 $NaBH_4$ (0.104 g, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 염화암모늄 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (40-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 용리함)에 의해 정제하여 1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올 (0.3 g, 98% 수율을 수득하였다.

[1566] LCMS: m/z = 276.2 $[M+H]^+$; rt 2.174분. LCMS 방법: 방법 정보: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:02) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (02:98) 중 10 mM NH_4OAc, 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 16분 유지; 유량: 1.5 mL/분).

[1567] 중간체 122

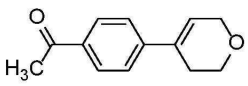
[1568] 4-(2-(1-클로로에틸)-5-(트리플루오로메틸)페닐)모르폴린

[1569] 

[1570] 건조 DCM (5 mL) 중 1-(2-모르폴리노-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올 (0.3 g, 1.09 mmol)의 교반 용액에 실온에서 $SOCl_2$ (1 mL, 13.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 4-(2-(1-클로로에틸)-5-(트리플루오로메틸) 페닐)모르폴린 (0.32 g, 100% 수율)을 수득하였다.

[1571] 중간체 123

[1572] 1-(4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-온

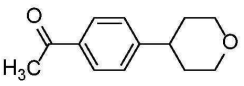
[1573] 

[1574] 1,4-디옥산 (15 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.15 g, 5.53 mmol)의 교반 용액에 1-(4-브로모페닐)에탄-1-온 (1.0 g, 5.02 mmol) 및 K_2CO_3 (1.4 g, 10.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고, $PdCl_2$(dppf) (0.37 g, 0.502 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30%-40% EtOAc를 사용하여 정제하여 1-(4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-온 (800 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

[1575] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.96-7.73 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.26-6.11 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H).

[1576] 중간체 124

[1577] 1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-온

[1578] 

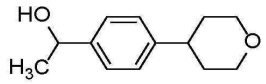
[1579] EtOAc (50 mL) 중 1-(4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-온 (500 mg, 2.47 mmol)의 용액에 산화백금 (IV) (56.1 mg, 0.247 mmol)을 첨가하였다. 용액을 H_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 과량의 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 1-(4-(테트라히

드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-온 (400 mg, 79% 수율)을 수득하였다.

[1580] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.97-7.75 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 4.15-3.81 (m, 2H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 4H).

[1581] 중간체 125

[1582] 1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-온

[1583] 

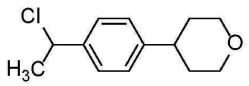
[1584] 메탄올 (10 mL) 중 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에탄-1-온 (0.3g, 1.21 mmol)의 용액에 질소 하에 0℃에서 $NaBH_4$ (0.09 g, 2.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 1-(4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)에탄-1-올 (250 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

[1585] LCMS: m/z, 189.1 [M-OH]; rt 1.31분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1586] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1587] 중간체 126

[1588] 4-(4-(1-클로로에틸)페닐)테트라히드로-2H-피란

[1589] 

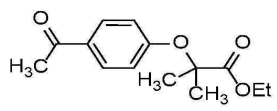
[1590] 디클로로메탄 (5.0 mL) 중 1-(4-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)에탄-1-올 (100 mg, 0.49 mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (0.14 mL, 1.94 mmol))을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-(4-(1-클로로에틸)페닐)테트라히드로-2H-피란 (90 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

[1591] LCMS: m/z, 189.1 [M-Cl]; rt 1.96분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1592] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.03 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 2.79-2.60 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 3H).

[1593] 중간체 127

[1594] 에틸 2-(4-아세틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트

[1595] 

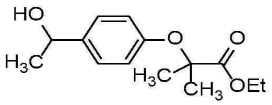
[1596] 아세토니트릴 (20 mL) 중 1-(4-히드록시페닐)에탄-1-온 (5 g, 36.7 mmol)의 교반 용액에 실온에서 K_2CO_3 (25.4 g, 184 mmol) 및 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (10.9 mL, 73.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80

℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 에틸 2-(4-아세틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (5.1 g, 56% 수율)을 수득하였다.

[1597] LCMS: m/z = 251.3 $[M+H]^+$; rt 1.52분, LCMS 방법; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 물:아세토니트릴 (95:5) 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (5:95) 중 10 mM NH_4OAc; 구배 = 2분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지, 유량: 0.7 mL/분.

[1598] 중간체 128

[1599] 에틸 2-(4-(1-히드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트

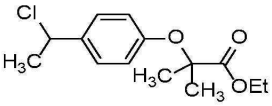
[1600] 

[1601] MeOH (1 mL) 중 에틸 2-(4-아세틸페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (4 g, 15.98 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 수소화붕소나트륨 (1.21 g, 32.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 에틸 2-(4-(1-히드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (2.8 g, 69% 수율)을 수득하였다.

[1602] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ (ppm) = 7.20-7.31 (m, 2H), 6.74-6.86 (m, 2H), 4.81-4.87 (m, 1H), 4.01-4.37 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1603] 중간체 129

[1604] 에틸 2-(4-(1-클로로에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트

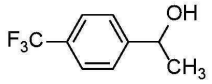
[1605] 

[1606] 건조 DCM (10 mL) 중 에틸 2-(4-(1-히드록시에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (1 g, 3.96 mmol)의 교반 용액에 실온에서 $SOCl_2$ (1.45 mL, 19.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 에틸 2-(4-(1-클로로에틸)페녹시)-2-메틸프로파노에이트 (0.92 g, 86% 수율)을 수득하였다.

[1607] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) = 7.24-7.28 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45-1.49 (m, 3H), 1.21-1.28 (m, 3H).

[1608] 중간체 130

[1609] 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올

[1610] 

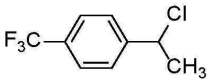
[1611] 0℃에서 THF (10 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (4.2 g, 24.12 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (Et_2O 중 3 M, 12.06 mL, 36.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 20% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올 (4 g, 21.03 mmol, 87% 수율)을 수득하였다.

[1612] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.67-7.57 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 3.8, 6.3

Hz, 1H), 1.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1613] 중간체 131

[1614] 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠

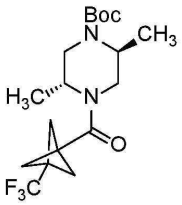
[1615] 

[1616] 0℃에서 DCM (10 mL) 중 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-올 (1.1 g, 5.78 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (0.633 mL, 8.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 1-(1-클로로에틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (1g, 4.79 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[1617] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.65-7.60 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 5.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1618] 중간체 132

[1619] tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트

[1620] 

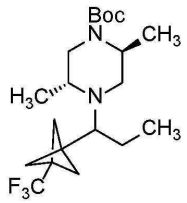
[1621] 무수 DMF (2.776 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (74.4 mg, 0.347 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산 (50 mg, 0.278 mmol)의 용액에, 1-메틸이미다졸 (0.055 mL, 0.694 mmol) 및 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (117 mg, 0.416 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (30 mL)의 첨가로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 n-헥산 중 0-60% EtOAc을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (92 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

[1622] LCMS: m/z, 377.4 $[M+H]^+$; rt 1.45분 (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 아세토니트릴:물 (5:95) 중 0.05% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴:물 (95:5) 중 0.05% TFA, 구배 = 1.8분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1623] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.79-4.67 (m, 1.2H), 4.54-4.40 (m, 1.2H), 4.34-4.21 (m, 1.5H), 4.17 (br dd, J=13.4, 3.0 Hz, 1.4H), 3.83 (br d, J=13.4 Hz, 0.5H), 3.74 (br dd, J=13.2, 9.5 Hz, 0.9H), 3.65 (br d, J=14.1 Hz, 0.7H), 3.60-3.54 (m, 1.3H), 3.53-3.42 (m, 1.3H), 3.26-3.15 (m, 1.2H), 3.10 (br d, J=13.5 Hz, 0.9H), 3.03 (dd, J=13.6, 4.4 Hz, 1.0H), 2.36-2.32 (m, J=3.1 Hz, 5.6H), 2.30 (s, 6.7H), 1.47 (br s, 7.8H), 1.46 (s, 10.1H), 1.28-1.23 (m, 3.0H), 1.15 (br t, J=6.3 Hz, 7.4H), 1.10 (t, J=7.0 Hz, 2.8H). 양성자 NMR은 제한된 회전 (회전이성질체)의 특징을 나타낸다.

[1624] 중간체 133

[1625] tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)

[1626] 

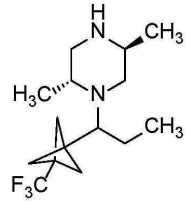
[1627] 교반용 막대가 구비된 오븐-건조된 바이알에 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.239 mmol) 및 클로로카르보닐비스(트리페닐포스핀)이리듐(I) (바스카(Vaska) 착물) (5.60 mg, 7.17 μmol)을 채우고, 질소로 5분 동안 퍼징하였다. 무수 THF (2.657 mL)을 질소 분위기 하에 첨가하고, 용매 수준을 바이알에 표시하였다. 추가의 무수 THF (3.5 mL)를 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 질소로 15분 동안 실온에서 계속 스파징하였다. 용매 수준은 이 시간 동안 감소하였고, 스파징이 완료되면 대략 표시된 2.7 mL 라인에 도달하였다. 후속적으로, 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (0.085 mL, 0.478 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소로 추가로 3분 동안 스파징하였다. 질소 스파징을 멈추고, 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 15분 동안 추가로 교반하였다. 서서히, 밝은 황색 용액은 무색이 되었다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, 에틸마그네슘 브로마이드 (0.159 mL, 0.478 mmol, 디에틸 에테르 중 3 M)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고, 실온으로 가온하고, EtOAc 및 물을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (4 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 x)로 세척하고, 염수 층을 EtOAc (1 x)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 n-헥산 중 2-60% EtOAc을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (93 mg, 100% 수율)을 부분입체이성질체 혼합물 (1.3:1 dr)로서 수득하였다.

[1628] LCMS: m/z, 391.0 $[M+H]^+$; rt 1.16분 (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 아세토니트릴:물 (5:95) 중 0.05% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴:물 (95:5) 중 0.05% TFA, 구배 = 1.8분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm, 생성물은 발색단을 갖지 않음; MS TIC에 의해 피크가 검출됨).

[1629] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10-3.98 (m, 1.9H), 3.59 (dd, J=13.2, 1.0 Hz, 1.9H), 3.26 (td, J=13.4, 4.2 Hz, 1.9H), 2.96-2.86 (m, 1.5H), 2.86-2.79 (m, 2.3H), 2.44-2.33 (m, 3.8H), 1.96-1.90 (m, 5.7H), 1.86 (td, J=9.6, 1.5 Hz, 5.9H), 1.46 (s, 9.2H), 1.46 (s, 7.6H), 1.44-1.38 (m, 1.3H), 1.38-1.34 (m, 1.9H), 1.34-1.26 (m, 1.6H), 1.17 (d, J=6.6 Hz, 2.5H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3.3H), 1.02-0.94 (m, 8.9H), 0.90 (t, J=7.5 Hz, 3.0H). 이 1.3:1 부분입체이성질체 혼합물의 양성자 신호는 혼합물을 반영하는 분수로 보고된다.

[1630] 중간체 134

[1631] (2R,5S)-2,5-디메틸-1-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진 (부분입체이성질체 혼합물)

[1632] 

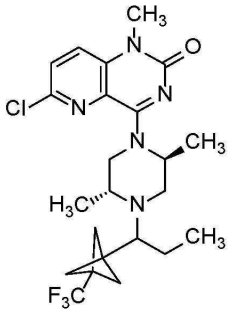
[1633] 실온에서 무수 CH_2Cl_2 (2.382 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (93 mg, 0.238 mmol, 부분입체이성질체 혼합물)의 교반 용액에 TFA (0.183 mL, 2.382 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 19시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 고진공 하에 건조시킨 후 (2R,5S)-2,5-디메틸-1-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진의 TFA 염 (123 mg, 100% 수율)을 수득하였다.

[1634] LCMS: m/z, 291.0 및 290.9 $[M+H]^+$; rt 0.97 및 0.99분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 아세토니트릴:물 (5:95) 중 0.05% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴:물 (95:5) 중 0.05% TFA, 구배 = 1.8분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm, 생성물은 발색단을 갖지 않음; 피크는 MS TIC에 의해 검출됨).

[1635] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 3.59-3.43 (m, 2.0H), 3.43-3.33 (m, 4.9H), 3.23 (dd, J=13.4, 2.9 Hz, 1.0H), 3.05 (t, J=11.9 Hz, 1.0H), 2.98-2.90 (m, 0.8H), 2.86-2.71 (m, 1.8H), 2.22-2.09 (m, 8.1H), 2.03 (dd, J=9.4, 1.5 Hz, 3.0H), 1.81-1.68 (m, 1.1H), 1.64-1.58 (m, 1.7H), 1.56-1.50 (m, 0.7H), 1.35 (d, J=2.3 Hz, 2.6H), 1.33 (d, J=2.4 Hz, 2.5H), 1.31-1.25 (m, 7.0H), 1.05 (t, J=7.5 Hz, 3.0H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 2.4H). 이 부분입체이성질체 혼합물의 양성자 신호는 혼합물을 반영하는 분수로 보고된다.

[1636] 실시예 446

[1637] 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (부분입체이성질체 혼합물)

[1638] 
(446)

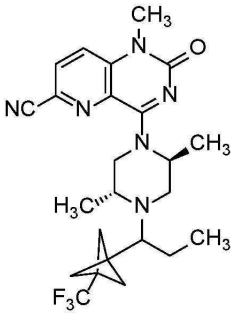
[1639] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (2R,5S)-2,5-디메틸-1-(1-(3-(트리플루오로메틸) 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진 TFA 염 (96 mg, 0.238 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (0.416 mL, 2.380 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (65.7 mg, 0.286 mmol)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 셀라이트 상에 건식 로딩하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH_2Cl_2 중 0-15% MeOH를 사용하여 정제하여 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d] 피리미딘-2(1H)-온 (101.9 mg, 88% 수율)을 수득하였다.

[1640] LCMS: m/z, 484.05 $[M+H]^+$; rt 1.11 및 1.13분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm); 이동상 A: 아세토니트릴:물 (5:95) 중 0.05% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴:물 (95:5) 중 0.05% TFA, 구배 = 1.8분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지; 온도: 50℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: UV 220 nm).

[1641] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 4.0H), 5.91-5.14 (bm, 2.2H), 3.69-3.59 (m, 1.5H), 3.56 (s, 3.2H), 3.55 (s, 3.0H), 3.25-3.07 (m, 2.2H), 3.03-2.87 (m, 2.0H), 2.65 (dt, J=12.1, 6.1 Hz, 2.0H), 2.52-2.36 (m, 2.2H), 2.05-1.96 (m, 2.9H), 1.96-1.88 (m, 6.9H), 1.87-1.78 (m, 3.9H), 1.52-1.38 (m, 3.6H), 1.37-1.28 (m, 8.3H), 1.04 (d, J=6.2 Hz, 6.1H), 1.02-0.96 (m, 4.2H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3.4H). 이 부분입체이성질체 혼합물의 양성자 신호는 혼합물을 반영하는 분수로 보고되었다.

[1642] 실시예 447-449

[1643] 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (부분입체이성질체 혼합물 및 분할된 호모키랄 샘플)



(447-449)

[1644]

[1645] 무수 NMP (2.376 mL) 중 6-클로로-4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸) 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸피리도[3,2-d]피리미딘-2(1H)-온 (101.9 mg, 0.211 mmol), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (17.2 mg, 0.021 mmol), 아연 (11.0 mg, 0.168 mmol), 및 시안화아연 (33 mg, 0.281 mmol)의 용액을 질소로 15분 동안 스파징하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 19시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. EtOAc을 첨가하고, 혼합물을 격렬히 교반하였다. 수성 층을 EtOAc (4 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 적갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물 (10-mM 아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물 (10-mM 아세트산암모늄 함유); 구배: 42% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 42-82% B, 이어서 100% B에서 0-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 개시하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 60.5 mg (60.6% 수율)이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정된 순도는 100%였다. 분석용 LCMS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 475.07, 475.07; 체류 시간: 1.39, 1.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 포함); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 포함); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 475.06; 체류 시간: 2.35분.

[1646] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.97 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 5.83-4.65 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.04 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 1.98-1.82 (m, 10H), 1.48-1.30 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 6H), 1.01-0.89 (m, 9H), 0.82 (br t, J=7.2 Hz, 3H). 일부 피크는 사용된 물 억제 기술로 인해 가려진다. 2.49-2.41 ppm 사이의 다중선은 DMSO-d_6 NMR 용매 피크와의 중첩으로 인해 가려진다.

[1647] 4-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리도[3,2-d]피리미딘-6-카르보니트릴의 부분입체이성질체 혼합물을 하기 키랄 SFC 분리 방법에 의해 분할하였다: 샘플 대략 29 mg을 IPA w/0.1%DEA 중에 수집된 2개의 피크로 분할하였다. 단리물에 대한 키랄 순도를 하기 분석 크로마토그램을 사용하여 결정하였다:

[1648] 단리물 키랄 순도

[1649] 제1 용리 피크 >95%

[1650] 제2 용리 피크 >95%

[1651] 정제용 크로마토그래피 조건:

[1652] 기기: 워터스 100 정제용 SFC

[1653] 칼럼: 키랄 OD, 30 x 250 mm. 5 마이크로미터

[1654] 이동상: 80% CO_2/ 20% IPA w/0.1%DEA

[1655] 유량 조건: 100 mL/분

[1656] 검출기 파장: 220 nm

[1657] 주입 세부사항: 1000 μL 29 mg을 3 mL MeOH 중에 용해시킴

[1658] 분석 크로마토그래피 조건 (정제용 전):

[1659] 기기: 시마즈 넥세라(Shimadzu Nexera) UC SFC

[1660] 칼럼: 키랄 OD, 4.6 x 100 mm, 5 마이크로미터

[1661] 이동상: 80% CO_2/ 20% IPA w/0.1%DEA

[1662] 유량 조건: 2 mL/분

[1663] 검출기 파장: 220 nm

[1664] 실시예 448: 단리물 1: 제1 용리 피크

[1665] 실시예 449: 단리물 2: 제2 용리 피크

[1666] 실시예 448: 생성물의 수율은 6.7 mg (22.3%)이고, 그의 순도는 100%였다. 분석용 LCMS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100% B, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 475.09; 체류 시간: 2.34분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 474.90; 체류 시간: 1.51분.

[1667] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.88-4.58 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.26 (br s, 3H), 0.92 (br d, J=5.8 Hz, 3H), 0.82 (br t, J=7.2 Hz, 3H). 일부 피크는 사용된 물 억제 기술로 인해 가려진다. 2.49-2.45 ppm 사이의 다중선은 DMSO-d_6 NMR 용매 피크와의 중첩으로 인해 가려진다.

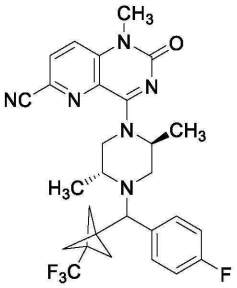
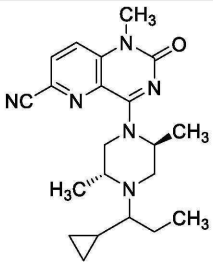
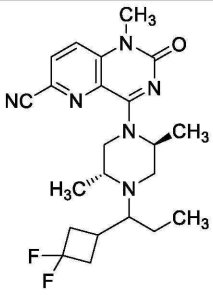
[1668] 실시예 449: 생성물의 수율은 10.0 mg (33.3%)이고, 그의 순도는 100%이었다. 분석용 LCMS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (10 mM 아세트산암모늄 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100% B, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 475.30; 체류 시간: 2.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물 (0.1% 트리플루오로아세트산 함유); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 474.92; 체류 시간: 1.49분.

[1669] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 이동 8.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.86-4.52 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.45 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 1.95-1.79 (m, 6H), 1.48-1.32 (m, 2H), 1.26 (br d, J=2.4 Hz, 3H), 1.02-0.88 (m, 6H). 일부 피크는 사용된 물 억제 기술로 인해 가려진다.

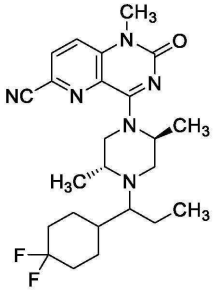
[1670] 표 21의 실시예를 실시예 447-449에 기재된 일반적 절차로부터, 각각 제1 및 제2 단계에서 적절한 카르복실산 및 그리냐르 시약을 사용하여 제조하였다. 반응이 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하는 경우에, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학

은 새로 형성된 탄소-질소 결합에 할당되지 않았다.

[1671] 표 21

Ex. No.	구조	입체 화학	LCMS 방법	LCMS rt	$[M+H]^+$
450		D	F	1.80	540.9
451		H	F	1.76	541.2
452		H	F	1.79	541.0
453		D	F	1.04	381.0
454		H	F	1.21	381.3
455		H	F	1.20	381.3
456		D	F	1.07	431.0
457		H	F	1.23	431.2
458		H	F	1.23	431.2

[1672]

459		H	F	1.20	459.1
460		H	F	1.23	459.1

[1673]

[1674] 생물학적 검정

[1675] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 수많은 생물학적 검정에서 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정을 본 발명의 화합물을 사용하여 수행되었다.

[1676] DGK 알파 LIPGLO IC_{50} (uM)

[1677] DGK 알파 ADPGLO (말단절단됨) IC_{50} (uM)

[1678] 1. 시험관내 DGK 억제 검정

[1679] DGKα 및 DGKζ 반응을 압출된 리포솜 (DGKα 및 DGKζ LIPGLO 검정) 또는 세제/지질 미셀 기질 (DGKα 및 DGKζ 검정)을 사용하여 수행하였다. 반응을 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 μM $CaCl_2$, 및 1

mM DTT (검정 완충제) 중에서 수행하였다. 세제/지질 미셀 기질을 사용한 반응은 또한 50 mM 옥틸 B-D-글루코피라노시드를 함유하였다. 지질 기질 농도는 세제/지질 미셀 반응에 대해 11 mM PS 및 1 mM DAG였다. 지질 기질 농도는 압출된 리포솜 반응 (5 mM 총 지질)에 대해 2 mM PS, 0.25 mM DAG, 및 2.75 mM PC였다. 반응을 150 μM ATP 중에서 수행하였다. DGKα 및 DGKζ에 대한 효소 농도는 5 nM이었다.

[1680] 화합물 억제 연구를 하기와 같이 수행하였다: DMSO 중에 가용화된 각각의 시험 화합물 (최고 농도 10 mM, 11 포인트, 각각의 화합물에 대해 3배 연속 희석물)의 25 nL (ADPGLO 검정) 또는 50 nL (LIPGLO 검정) 액적을 백색 1536 웰 플레이트 (코닝(Corning) 3725)의 웰로 옮겼다. 2x 최종 반응 농도의 5 mL 효소/지질 기질 용액을 2.5 mL 4x 효소 용액 (검정 완충제 중 20 nM DGKα 또는 DGKζ (하기 기재된 바와 같이 제조됨)) 및 2.5 mL의 4x 리포솜 또는 4x 세제/지질 미셀 용액 (하기 기재된 조성물)을 합하여 제조하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 1 μL 2x 효소/지질 기질 용액을 시험 화합물을 함유하는 웰에 첨가하고, 1 μL 300 uM ATP를 첨가하여 반응을 개시하였다. 반응을 2시간 (ADPGLO 검정) 또는 1시간 (LIPGLO 검정) 동안 진행되도록 한 후, 2 μL 글로(Glo) 시약 (프로메가(Promega) V9101)을 첨가하고, 40분 동안 인큐베이션하였다. 다음에, 4 μL 키나제 검출 시약을 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션하였다. 발광을 엔비전(EnVision) 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 기록하였다. 100% 억제에 대한 효소 무함유 대조군 반응 및 0% 억제에 대한 비히클-단독 반응에 의해 생성된 ATP 전환율로부터 퍼센트 억제를 계산하였다. 화합물을 11가지 농도에서 평가하여 IC_{50}을 결정하였다.

[1681] 4x 세제/지질 미셀 제조

[1682] 세제/지질 미셀을 15 g 포스파티딜세린 (아반티(Avanti) 840035P) 및 1 g 디아실글리세롤 (800811O)을 조합하고 2 L 둥근 바닥 플라스크에서 150 mL 클로로포름에 용해시킴으로써 제조하였다. 클로로포름을 고진공 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 무색의 점착성 오일을 400 mL 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 20 mM NaF, 10 mM $MgCl_2$, 1 μM $CaCl_2$, 1 mM DTT 및 200 mM 옥틸 글루코시드 중에 격렬한 혼합에 의해 재현탁시켰다. 지질/세제 용액을 5 mL 분취물로 분할하고, -80℃에서 저장하였다.

[1683] 2x 리포솜 제조

[1684] 지질 조성은 리포솜 용액에 대해 7-8 mg/mL의 총 지질 농도에서 5 mol% DAG (아반티 800811O), 40 mol% PS (아반티 840035P), 및 55 mol% PC (아반티 850457)였다. PC, DAG 및 PS를 클로로포름 중에 용해시키고, 합하고, 진공 하에 건조시켜 박막을 수득하였다. 지질을 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$에서 20 mM로 수화시키고, 5회 동결-해동시켰다. 지질 현탁액을 100 nm 폴리카르보네이트 필터를 통해 10-12회 압출하였다. 동적 광 산란을 수행하여 리포솜 크기 (50-60 nm 반경)를 확인하였다. 리포솜 제제를 4℃에서 4주 동안 저장하였다.

[1685] 4x 리포솜 제조

[1686] 지질 조성은 4x 리포솜 용액에 대해 15.2 mg/mL의 총 지질 농도에서 5 mol% DAG (아반티 800811O), 40 mol% PS (아반티 840035P), 및 55 mol% PC (아반티 850457)였다. PC, DAG 및 PS를 클로로포름 중에 용해시키고, 합하고, 진공 하에 건조시켜 박막을 수득하였다. 지질을 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$에서 20 mM로 수화시키고, 5회 동결-해동시켰다. 지질 현탁액을 100 nm 폴리카르보네이트 필터를 통해 11회 압출하였다. 동적 광 산란을 수행하여 리포솜 크기 (50-60 nm 반경)를 확인하였다. 리포솜 제제를 4℃에서 4주 동안 저장하였다.

[1687] 인간 DGKα 및 DGKζ의 바큘로바이러스(Baculovirus) 발현

[1688] 인간 DGK-알파-TVMV-His-pFB게이트 및 인간 DGK-제타-전사체 변이체-2-TVMV-His-pFB게이트 바큘로바이러스 샘플을 백-투-백(Bac-to-Bac) 바큘로바이러스 발현 시스템 (인비트로젠(Invitrogen))을 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 생성하였다. DGK-알파 및 DGK-제타의 발현에 사용된 DNA는 각각 서열식별번호: 1 및 3을 갖는다. 바큘로바이러스 증폭을 감염된 Sf9 세포를 사용하여 1:1500 바이러스/세포 비로 달성하고, 형질감염후 27℃에서 65시간 동안 성장시켰다.

[1689] 각각의 단백질에 대한 발현 규모 확대를 지이 헬스케어 바이오사이언스(GE Healthcare Bioscience)로부터의 셀백 50L 웨이브-바이오리액터 시스템(Cellbag 50L WAVE-Bioreactor System) 20/50에서 수행하였다. ESF921 곤충 배지 (익스프레션 시스템)에서 성장시킨 12 L의 2 x 10^6개 세포/mL Sf9 세포 (익스프레션 시스템(Expression

System), 캘리포니아주 데이비스)를 바이러스 스톡으로 1:200 바이러스/세포 비로 감염시키고, 감염후 27℃에서 66-68시간 동안 성장시켰다. 감염된 세포 배양물을 소르발(SORVALL)® RC12BP 원심분리기에서 4℃에서 20분 동안 2000 rpm에서 원심분리에 의해 수거하였다. 세포 펠릿을 정제할 때까지 -70℃에서 저장하였다.

[1690] 인간 DGK-알파 및 DGK-제타의 정제

[1691] 각각 TVMV-절단가능한 C-말단 Hexa-His 태그 서열 (각각 서열식별번호: 2 및 4)을 함유하여 발현되고 상기 기재된 바와 같이 생산된 전장 인간 DGKα 및 DGKζ를 Sf9 바큘로바이러스-감염된 곤충 세포 페이스트로부터 정제하였다. 질소 밤(bomb) (파르 인스트루먼츠(Parr Instruments))로 질소 공동화 방법을 사용하여 세포를 용해시키고, 용해물을 원심분리에 의해 정화하였다. 정화된 용해물을 AEKTA 퓨리파이어 플러스(AEKTA Purifier Plus) 시스템 상에서 3회 연속 칼럼 크로마토그래피 단계를 이용하여 ~90% 균질성으로 정제하였다. 3 단계 칼럼 크로마토그래피는 니켈 친화성 수지 포획 (즉, HisTrap FF 조물질, 지이 헬스케어(GE Healthcare))에 이어서 크기 배제 크로마토그래피 (즉, DGK-알파에 대해 하이로드(HiLoad) 26/600 슈퍼덱스(Superdex) 200 정제용 등급, 지이 헬스케어, 및 DGK-제타에 대해 하이프렙(HiPrep) 26/600 세파크릴(Sephacryl) S 300_HR, 지이 헬스케어)를 포함하였다. 제3 단계는 이온 교환 크로마토그래피였고, 2종의 이소형에 대해 상이하였다. DGKα를 Q-세파로스(Q-Sepharose) 음이온 교환 크로마토그래피 (지이 헬스케어)를 사용하여 폴리싱하였다. DGKζ를 SP 세파로스 양이온 교환 크로마토그래피 (지이 헬스케어)를 사용하여 폴리싱하였다. 단백질을 ≥ 2 mg/mL의 농도로 전달하였다. 제제 완충제는 두 단백질 모두에 대해 동일하였다: 50 mM Hepes, pH 7.2, 500 mM NaCl, 10% v/v 글리세롤, 1 mM TCEP, 및 0.5 mM EDTA.

[1692] 2. Raji CD4 T 세포 IL2 검정

[1693] 1536-웰 IL-2 검정을 사전-활성화된 CD4 T 세포 및 Raji 세포를 사용하여 4 μL 부피로 수행하였다. 검정 전에, CD4 T 세포를 각각 1.5 μg/mL, 1 μg/mL 및 10 μg/mL의 α-CD3, α-CD28 및 PHA로의 처리에 의해 예비-활성화시켰다. Raji 세포를 10,000 ng/mL의 스타필로코쿠스(Staphylococcal) 장독소 B (SEB)로 처리하였다. 연속 희석된 화합물을 먼저 1536-웰 검정 플레이트 (코닝, #3727)로 옮기고, 이어서 2 μL의 사전-활성화된 CD4 T 세포 (6000개 세포/웰의 최종 밀도) 및 2 μL의 SEB-처리된 Raji 세포 (2000개 세포/웰)를 첨가하였다. 37℃/5% CO_2 인큐베이터에서 24시간 인큐베이션 후에, 4 μl의 IL-2 검출 시약을 검정 플레이트 (시스바이오(Cisbio), #64IL2PEC)에 첨가하였다. 검정 플레이트를 엔비전 판독기 상에서 판독하였다. 화합물 세포독성을 평가하기 위해, Raji 또는 CD4 T 세포를 연속 희석된 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 24시간 인큐베이션 후, 4 μL의 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo) (프로메가, #G7572)를 첨가하고, 플레이트를 엔비전 판독기 상에서 판독하였다. 50% 유효 농도 (IC_{50})를 4-파라미터 로지스틱 방정식 y = A + ((B-A)/(1+ ((C/x)^D)))을 사용하여 계산하였으며, 여기서 A 및 B는 각각 최소 및 최대 % 활성화 또는 억제를 나타내고, C는 IC_{50}이고, D는 힐 기울기이고, x는 화합물 농도를 나타낸다.

[1694] 3. 셀타이터-글로 CD8 T 세포 증식 검정

[1695] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 RPMI+10% FBS에서 해동시키고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. 384-웰 조직 배양 플레이트를 플레인 RPMI 중 0.1 μg/mL의 20 μl 항-인간 CD3으로 4℃에서 밤새 코팅하고, 이를 플레이트에서 제거한 후, 0.5 μg/ml 가용성 항-인간 CD28을 갖는 20k/40 μL CD8 T 세포를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 플레이팅한 직후에 화합물을 세포 플레이트로 에코처리하였다. 37℃ 인큐베이터에서 72시간 인큐베이션 후에, 10 μL 셀타이터-글로 시약 (프로메가 카탈로그 번호 G7570)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5분 동안 격렬히 진탕시키고, 실온에서 추가로 15분 동안 인큐베이션하고, 엔비전 상에서 CD8 T 세포 증식에 대해 판독하였다. 분석에서, 0.1 μg/mL 항-CD3 및 0.5 μg/mL 항-CD28 자극된 CD8 T 세포 신호는 배경이었다. 참조 화합물인 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 3 μM로 사용하여 100% 범위를 설정하고, EC_{50}을 절대 50 %로 하여 데이터를 정규화하였다.

[1696] 4. DGK AP1-리포터 검정

[1697] Jurkat AP1-루시페라제 리포터를 에스에이바이오사이언시스(SABiosciences)로부터의 시그널 렌티(Cignal Lenti) AP1 리포터 (luc) 키트 (CLS-011L)를 사용하여 생성하였다.

[1698] 화합물을 에코(Echo) LDV 플레이트로부터 384-웰 플레이트 (백색, 고체-바닥, 불투명 PE 컬쳐플레이트(CulturPlate) 6007768)의 개별 웰로 에코550 기기를 사용하여 옮겼다. 샘플 크기는 웰당 30 nL였고; 공급원

플레이트당 1개의 목적 플레이트가 있었다. 40 mL 세포 (2x 20 mL)를 깨끗한 50 mL 원추형 튜브로 옮김으로써 세포 현탁액을 제조하였다. 세포를 원심분리 (1200 rpm; 5분; 주위 온도)에 의해 농축시켰다. 상청액을 제거하고, 모든 세포를 RPMI (깁코(Gibco) 11875) +10% FBS에 현탁시켜 $1.35x10^6$개 세포/ml 농도가 되도록 하였다. 다중-채널 피펫, 30 μL/웰의 세포 현탁액을 사용하여 세포를 웰당 $4.0x10^4$개 세포로 화합물을 함유하는 384-웰 TC 플레이트에 수동으로 첨가하였다. 세포 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 20분 동안 인큐베이션하였다.

[1699] 인큐베이션 동안, 항-CD3 항체 (αCD3) 용액을 3 μL aCD3 (1.3 mg/mL)와 10 mL 배지를 혼합함으로써 제조하였다 [최종 농도 = 0.4 μg/mL]. 이어서 1.5 μl aCD3 (1.3 mg/mL)을 0.5 mL 배지와 혼합하였다 [최종 농도 = 4 μg/ml]. 20분 후, 10 μL 배지를 칼럼 1, 웰 A 내지 M의 모든 웰에 첨가하고, 참조를 위해 웰당 10 μL αCD3 (4ug/mL)을 칼럼 1, N 내지 P 열에 첨가하였다. 이어서 다중-채널 피펫을 사용하여, 웰당 10 μL αCD3 (0.4ug/mL)을 첨가하였다. αCD3 자극된 +/- 화합물-처리된 세포를 37℃, 5% CO_2에서 6시간 동안 인큐베이션하였다.

[1700] 이 인큐베이션 기간 동안, 스테디-글로(Steady-Glo) (프로메가 E2520) 시약을 주위 온도로 천천히 해동시켰다. 다음에, 웰당 20 μL 스테디-글로 시약을 멀티-드롭 콤비-분배기(multi-drop Combi-dispenser)를 사용하여 첨가하였다. 기포를 원심분리 (2000 rpm, 주위 온도, 10초)에 의해 제거하였다. 세포를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 발광 프로토콜 상에서 엔비전 플레이트 판독기 기기를 사용하여 상대 광 단위 (RLU)를 측정함으로써 특징화하였다. 데이터를 참조 화합물인 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 사용하여 분석하여 100% 억제를 정규화하였다.

[1701] 5. 뮤린 세포독성 T 림프구 검정

[1702] 이펙터 T 세포 매개 종양 세포 사멸 활성을 증진시키는 DGKα 및 DGKζ 억제제의 능력을 기능적으로 평가하기 위해 항원-특이적 세포용해 T-세포 (CTL) 검정을 개발하였다. OT-1 트랜스제닉 마우스로부터 단리된 CD8+ T-세포는 오브알부민 유래 펩티드 SIINFEKL을 제시하는 항원 제시 세포, MC38을 인식한다. 동족 항원의 인식은 OT-1 항원-특이적 CD8+ T 세포의 세포용해 활성을 개시한다.

[1703] 기능성 CTL 세포를 하기와 같이 생성하였다: 8-12주령 마우스로부터의 OT-1 비장세포를 단리하고, 1 μg/mL의 SIINFEKL 펩티드 및 10 U/mL의 mIL2의 존재 하에 확장시켰다. 3일 후, mIL2 U/ml을 갖는 신선한 배지를 첨가하였다. 확장 제5일에, CD8+ T 세포를 단리하고, 사용할 준비가 되었다. 활성화된 CTL 세포는 6개월 동안 동결 저장될 수 있다. 별도로, 1백만개의 MC38 종양 세포를 37℃에서 3시간 동안 1 μg/mL의 SIINFEKL-OVA 펩티드로 펄싱하였다. 세포를 신선한 배지로 세척하여 (3 x) 과량의 펩티드를 제거하였다. 최종적으로, 96-웰 U 바닥 플레이트에서 1시간 동안 DGK 억제제로 전처리된 CTL 세포를 항원 로딩된 MC38 종양 세포와 1:10 비로 합하였다. 이어서 세포를 700 rpm에서 5분 동안 회전시키고, 37℃에서 밤새 인큐베이터에 두었다. 24시간 후, 상청액을 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 구입한 알파리사(AlphaLisa)에 의해 IFN-γ 시토카인 수준의 분석을 위해 수집하였다.

[1704] 6. PHA 증식 검정

[1705] 동결된 스톡으로부터의 피토헤마글루티닌 (PHA)-자극 모세포를 10% 태아 소 혈청 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미주리주 세인트 루이스)으로 보충된 RPMI 배지 (깁코, 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 매사추세츠주 월섬)에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 384-웰 플레이트의 개별 웰에 첨가하였다 (웰당 10,000개 세포). 화합물을 384-웰 플레이트의 개별 웰로 옮기고, 처리된 세포를 인간 IL2 (20 ng/mL)를 함유하는 배양 배지 중에서 72시간 동안 37℃, 5% CO_2에서 유지한 후, MTS 시약 [3-(4,5-디메틸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨]을 제조업체의 지침 (프로메가, 위스콘신주 매디슨)에 따라 사용하여 성장을 측정하였다. 퍼센트 억제를 IL2 자극된 대조군 (0 % 억제) 및 비자극된 대조군 (100 % 억제) 사이의 값을 비교하여 계산하였다. 억제 농도 (IC_{50}) 결정은 IL2 자극된 처리 및 비자극된 처리 사이의 배수-유도에 대한 50% 억제를 기초로 하여 계산하였다.

[1706] 7. 인간 CD8 T 세포 IFN-γ 검정

[1707] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 AIM-V 배지에서 해동시키고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. 384-웰 조직 배양 플레이트를 20 μL 항-인간 CD3을 사용하여 PBS 중 0.05 μg/mL로 4℃에서 밤새 코팅하고, 이것을 플레이트에서 제거한 후, 0.1 μg/mL 가용성 항-인간 CD28을 갖는 40 마이크로리터 CD8 T 세포당

40,000개 세포를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 플레이팅한 직후에 화합물을 에코 액체 핸들러를 사용하여 세포 플레이트로 옮겼다. 37℃ 인큐베이터에서 20시간 인큐베이션 후에, 시토카인 측정을 위해 웰당 3 마이크로리터의 상청액을 새로운 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겼다.

[1708] 인터페론-γ (IFN-γ)를 제조업체 매뉴얼 (퍼킨 엘머)에 의해 기재된 바와 같이 알파리사 키트 (Cat#AL217)를 사용하여 정량화하였다. 각각의 웰로부터의 카운트를 IFN-γ 농도 (pg/mL)로 전환시켰다. 화합물 EC_{50} 값은, 0.05 μg/mL 항-CD3 플러스 0.1 μg/mL 항-CD28을 기준선으로서 설정하고, 3 μM의 참조 화합물인 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴과 항-CD3 플러스 항-CD28을 100 % 활성화로서 공동-자극하여 결정하였다.

[1709] 8. 인간 CD8 T 세포 pERK 검정

[1710] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 AIM-V 배지에서 해동시키고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. CD8 양성 T 세포를 AIM-V 배지 중 웰당 20,000개 세포로 384-웰 조직 배양 플레이트에 첨가하였다. 한 화합물을 각각의 웰에 첨가한 다음, 비드 결합된 항-인간 CD3 및 항-CD28 mAb를 0.3 μg/mL의 최종 농도로 첨가하였다. 세포를 37℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 알파리사 슈어파이어(Surefire) 키트로부터의 용해 완충제를 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. (퍼킨 엘머, cat# ALSU-PERK-A). 용해물 (웰당 5 μL)을 pERK 활성화 측정을 위해 새로운 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겼다.

[1711] 화합물 EC_{50}은, 항-CD3 플러스 항-CD28을 기준선으로서 설정하고, 3 μM 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴과 항-CD3 플러스 항-CD28을 100% 활성화로서 공동-자극하여 결정하였다.

[1712] 9. 인간 전혈 IFN-γ 검정

[1713] 건강한 공여자로부터 수득된 인간 정맥 전혈 (웰당 22.5 μL)을 가습 95% 공기/5% CO_2 인큐베이터에서 37℃에서 1시간 동안 화합물로 전처리하였다. 혈액을 2.5 μL 항-인간 CD3 및 항-CD28 mAb을 사용하여 각각 1 μg/mL의 최종 농도로 37℃에서 24시간 동안 자극하였다. 상청액 중 IFN-γ를 알파리사 키트 (Cat#AL217)를 사용하여 측정하였다.

[1714] 화합물 EC_{50}은, 항-CD3 플러스 항-CD28을 기준선으로서 설정하여 결정하고, 3 μM의 참조 화합물인 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴과 항-CD3 플러스 항-CD28을 100% 활성화로서 공동-자극하여 결정하였다.

[1715] 표 A

[1716] 시험관내 DGK 억제 IC_{50} 활성 값

Ex. No.	DGK 알파 LIPGLO IC_{50} (uM)	DGK 알파 ADPGLO (말단절단된) IC_{50} (uM)	DGK 제타 LIPGLO IC_{50} (uM)	IFN-γ 전혈 정규화된 EC_{50} (uM)	pERK 전혈 정규화된 IC_{50} (uM)
1	0.016	-	0.036	0.027	1.04
2	0.032	-	0.047	0.076	0.15
3	0.19	-	0.11	0.031	-
4	1.33	-	0.76	0.97	-
5	0.16	0.064	0.13	0.02	0.13
6	4.66	0.058	2.44	3.75	6.98
7	0.39	0.18	0.81	0.52	-
8	0.12	0.14	0.044	0.032	0.18
9	0.007	-	0.048	-	-
10	0.37	-	0.97	-	-
11	0.005	-	0.060	-	-
12	0.41	-	0.60	4.15	0.60
13	0.70	-	0.23	2.12	-
14	0.35	-	0.036	0.094	0.90
15	0.49	-	1.22	1.74	-
16	0.045	-	0.037	-	-
17	0.32	-	2.14	2.89	-
18	0.030	-	0.025	-	-
19	4.05	-	3.10	2.06	-
20	0.14	-	0.036	0.06	0.13
21	0.386	-	1.01	2.85	-
22	0.002	-	0.18	0.38	-
23	0.058	-	0.029	0.011	0.086
24	0.68	-	0.63	0.45	-

[1717]

25	1.23	0.33	1.34	1.25	-
26	0.081	0.029	0.21	0.18	0.24
27	0.002	-	0.23	0.62	-
28	1.57	-	2.65	2.04	-
29	0.040	-	0.010	0.027	0.10
30	0.076	-	0.004	0.023	0.059
31	1.70	-	0.96	0.27	-
32	0.50	-	0.031	0.019	-
33	2.56	-	5.93	3.83	-
34	0.62	-	0.31	0.42	-
35	0.030	-	0.12	0.12	0.15
36	0.016	0.19	0.075	0.082	0.25
37	0.069	0.12	0.47	20	-
38	0.066	-	0.12	0.072	0.22
39	-	-	0.77	2.73	-
40	0.32	-	0.041	0.021	0.010
41	2.27	-	1.08	0.47	-
42	0.078	0.007	0.11	0.081	0.35
43	0.022	0.082	0.13	0.12	0.34
44	0.085	-	0.021	0.26	-
45	0.31	-	0.51	1.04	-
46	0.094	-	0.060	0.073	0.043
47	0.099	-	0.054	0.032	0.020
48	0.016	-	0.048	0.018	0.025
49	0.39	-	0.85	2.34	-
50	0.11	-	0.037	-	-
51	0.037	-	0.027	0.006	0.009
52	0.23	-	0.052	0.053	-
53	0.63	-	0.079	0.20	-
54	0.24	-	0.35	0.31	0.91

[1718]

55	0.41	-	0.038	0.79	-
56	0.037	-	0.011	0.039	0.20
57	0.96	-	0.93	1.90	-
58	0.27	-	0.054	0.022	-
59	0.30	-	0.26	0.50	-
60	0.030	-	0.028	0.023	-
61	0.052	-	0.38	4.50	-
62	0.058	-	0.22	0.20	-
63	0.040	-	0.021	0.070	-
64	0.34	-	0.76	0.69	-
65	1.19	-	0.10	0.36	-
66	0.23	0.002	0.11	0.075	-
67	0.21	-	0.033	-	-
68	1.63	-	0.48	1.90	-
69	0.21	-	0.014	0.033	-
70	0.84	-	1.41	1.44	-
71	0.67	-	0.022	0.066	-
72	1.50	-	-	0.79	-
73	0.029	-	0.14	0.022	0.08
74	0.25	-	0.96	0.43	-
75	0.039	-	0.033	0.030	0.10
76	0.079	-	0.023	0.18	-
77	0.036	-	0.014	-	-
78	0.47	-	1.13	0.075	-
79	0.30	-	0.023	0.30	-
80	2.16	-	1.18	-	-
81	0.30	-	0.13	0.057	0.099
82	1.54	-	2.45	0.53	-
83	0.097	0.015	0.16	0.017	0.087
84	3.22	0.054	2.09	0.67	0.78

[1719]

85	0.21	0.066	0.091	0.022	0.066
86	2.94	0.42	2.37	1.54	-
87	0.028	-	0.31	0.44	-
88	0.11	-	0.076	0.048	-
89	0.055	0.060	0.11	0.035	0.26
90	0.12	0.14	0.59	-	-
91	0.33	-	0.044	0.19	-
92	0.46	-	0.12	0.35	-
93	-	0.018	0.52	0.17	0.67
94	0.20	0.016	0.086	0.043	0.22
95	0.15	-	0.29	0.37	10.48
96	0.32	0.096	0.13	0.057	0.20
97	0.63	0.21	0.045	0.099	0.38
98	0.31	0.026	0.055	0.088	0.14
99	0.13	0.004	0.12	0.12	0.14
100	0.25	0.011	0.11	0.044	0.32
101	0.14	-	0.066	0.10	0.25
102	-	-	0.094	-	-
103	0.17	-	0.036	0.094	-
104	0.47	-	0.11	0.21	-
106	0.039	-	0.13	0.24	-
107	0.13	-	0.040	0.049	0.12
108	0.40	-	0.050	0.057	0.028
109	0.034	-	0.19	0.11	0.048
110	0.067	-	0.029	0.009	0.015
111	0.014	-	0.033	0.021	0.090
112	0.043	0.011	0.022	0.011	0.015
113	0.047	0.010	0.046	0.057	0.17
114	0.16	-	0.44	0.47	-
115	0.16	-	2.47	0.23	0.52

[1720]

116	1.00	-	2.11	1.43	-
117	0.002	-	0.002	0.16	0.78
118	0.095	-	0.016	-	-
119	0.65	-	0.73	-	-
120	1.71	-	0.74	-	-
121	1.94	-	1.65	-	-
122	0.032	-	1.96	-	-
123	1.38	-	1.33	2.57	-
124	0.56	-	2.56	0.50	0.27
125	0.74	-	0.99	0.50	-
126	0.19	-	0.44	0.68	-
127	0.18	-	0.56	0.41	0.24
128	0.026	-	0.11	-	-
129	0.82	-	1.55	13.2	-
130	12.4	-	0.96	4.07	-
131	0.010	-	0.13	0.36	0.17
132	0.70	-	5.95	2.65	-
133	0.53	-	0.24	0.71	-
134	4.26	-	0.78	3.67	-
135	4.50	-	1.41	10.7	-
136	0.92	-	0.22	0.65	-
137	0.083	-	0.19	2.65	-
138	2.41	-	-	-	-
139	25.6	-	2.88	20.0	-
140	0.18	-	0.36	0.43	-
141	1.27	-	1.76	3.55	-
142	0.052	-	0.23	3.65	0.10
143	1.33	-	2.12	-	1.14
144	0.028	-	0.046	-	0.065
145	1.13	-	1.89	20.0	0.75

[1721]

146	0.047	-	0.044	0.71	0.25
147	1.46	-	1.13	-	1.00
148	0.26	-	0.10	0.57	-
149	4.56	-	1.18	8.06	1.95
150	0.35	-	0.20	0.48	0.14
151	3.46	-	0.83	-	1.87
152	0.029	-	0.092	0.20	0.11
153	0.69	-	1.98	2.31	-
154	0.016	-	0.37	1.43	-
155	0.25	-	0.75	-	-
156	0.010	-	0.12	-	-
157	0.33	-	1.38	1.42	4.36
158	0.66	-	0.57	1.58	-
159	0.094	-	0.038	0.25	-
160	0.11	-	0.25	0.24	0.86
161	2.10	-	1.21	4.01	-
162	0.056	-	1.15	1.85	-
163	0.038	-	0.46	0.25	0.49
164	0.12	-	0.34	0.65	-
165	0.38	-	0.37	0.63	-
166	5.39	-	0.33	0.50	-
167	17.8	-	2.38	3.85	-
168	0.23	-	0.15	0.11	0.22
169	4.62	-	2.18	1.33	-
170	1.61	-	0.33	0.096	-
171	1.56	-	0.56	0.22	-
174	0.59	-	0.14	0.14	-
175	0.98	-	0.83	1.69	-
176	0.18	-	0.11	0.19	0.21
177	0.61	-	0.77	1.71	0.52

[1722]

178	0.29	-	0.13	0.091	-
179	0.081	-	0.022	0.055	-
181	4.92	-	12.4	0.73	-
182	0.43	-	2.03	2.53	-
183	0.083	-	2.69	2.33	0.27
184	2.66	-	45.0	20.0	-
185	-	0.27	0.61	-	-
188	-	0.014	0.31	0.073	0.27
189	-	0.85	17.0	0.45	-
190	0.029	-	0.017	0.009	-
191	-	0.46	0.26	0.29	-
192	-	0.061	0.052	0.11	-
193	-	0.65	1.77	1.15	-
194	-	-	5.25	-	0.27
195	125	-	5.07	-	-
196	0.12	-	0.012	0.031	0.049
197	1.47	-	0.22	0.31	-
198	-	0.037	0.038	0.015	-
199	-	0.63	0.92	2.06	11.3
200	-	0.012	0.013	-	-
201	-	0.16	0.90	0.23	-
202	-	0.36	0.42	0.16	-
203	-	0.78	2.71	2.21	-
204	-	0.12	1.41	0.41	-
205	-	0.061	3.74	0.83	-
206	-	3.98	51.0	20.0	0.080
207	-	0.62	0.97	1.06	-
208	-	0.025	0.078	0.017	-
209	-	0.091	1.03	1.28	-
210	-	0.046	0.97	0.031	-

[1723]

211	-	0.046	0.10	0.018	-
212	-	0.018	0.070	0.022	-
213	-	0.059	0.95	0.19	-
214	-	2.01	6.62	20.0	0.066
215	-	0.077	0.11	0.17	20.0
216	-	0.087	0.088	0.012	-
217	-	1.66	4.26	0.87	-
218	-	0.078	0.018	-	-
220	-	0.11	0.046	0.081	-
221	-	0.002	0.25	0.48	-
222	-	0.002	0.017	-	-
223	-	0.13	2.08	0.90	-
224	-	0.081	0.14	0.12	-
225	-	0.46	4.13	0.61	-
226	-	1.21	2.65	5.60	-
227	-	2.45	1.79	0.64	-
228	-	0.19	0.30	0.60	-
229	-	0.68	3.56	1.61	-
230	-	0.042	0.13	1.29	-
231	-	-	-	9.74	-
232	-	0.002	0.013	0.044	0.044
233	-	0.17	0.95	2.77	-
234	-	0.036	0.059	-	0.08
235	-	0.43	0.78	-	-
236	-	0.009	0.058	0.012	0.044
237	-	0.053	3.96	1.43	-
238	-	0.015	0.11	0.023	-
239	-	0.094	2.23	2.85	-
240	-	0.073	0.11	0.27	0.29
241	-	0.46	0.92	2.42	0.19

[1724]

242	-	0.26	0.19	-	-
243	-	0.006	0.039	0.059	-
244	-	-	-	13.3	-
245	-	0.018	0.29	0.22	0.41
246	-	4.67	5.85	-	0.44
247	-	5.87	0.84	-	-
249	-	-	0.04	-	0.42
250	-	0.33	1.15	-	1.80
251	-	0.034	0.018	-	1.58
252	-	0.27	0.78	-	4.28
253	-	3.80	0.097	-	-
254	-	2.85	2.15	-	-
255	-	0.058	0.12	-	0.54
256	-	1.51	2.94	-	0.29
257	-	0.17	0.25	-	-
258	-	0.064	0.36	-	-
259	-	2.17	1.80	-	-
260	-	-	3.03	-	-
261	-	0.17	0.017	-	0.68
262	-	-	-	-	4.15
263	-	0.29	0.062	-	-
264	-	0.75	1.17	-	-
265	-	0.79	0.37	1.59	-
266	-	0.083	0.028	0.18	-
267	-	0.041	0.10	0.045	1.02
268	-	0.34	4.06	1.00	-
269	-	0.58	0.26	-	-
270	-	0.008	2.32	1.39	-
271	-	0.010	12.7	14.4	-
273	-	1.00	7.33	0.42	-

[1725]

[1726]

274	-	16.0	174	5.33	-
275	-	0.53	0.15	0.035	-
276	-	0.12	1.38	3.56	-
277	-	0.16	0.018	-	-
278	-	2.86	-	1.15	-
279	-	17.0	62.4	-	2.92
280	-	42.7	125	-	0.15
281	-	7.17	43.6	-	-
282	-	0.15	1.16	-	-
283	-	0.20	2.43	1.25	6.26
284	-	3.17	25.1	13.0	-
285	-	4.10	8.54	-	-
286	-	36.2	125	-	-
287	-	0.21	0.50	-	-
288	-	4.11	31.7	-	-
289	-	2.70	8.64	5.72	0.35
290	-	1.95	57.2	-	20.0
291	-	0.11	0.43	-	0.39
292	-	0.21	1.01	-	1.10
294	8.29	-	0.042	0.66	0.20
295	7.23	0.10	0.82	0.58	0.10
296	-	0.46	0.14	0.036	-
297	-	0.11	0.11	0.053	-
298	-	0.48	0.38	0.42	-
299	-	1.28	4.68	3.46	-
300	-	0.013	0.022	-	-
301	-	0.13	0.43	-	-
302	-	0.009	0.043	-	0.034
303	-	1.77	5.07	-	-
304	-	0.012	0.014	0.016	0.11

305	-	0.062	1.40	11.7	3.67
306	-	0.011	0.028	-	0.23
307	-	0.14	0.77	-	-
308	-	0.062	0.039	0.034	0.89
309	-	0.35	0.85	1.48	-
310	-	0.077	0.28	-	-
311	-	0.013	0.006	-	-
312	-	0.60	0.87	-	-
313	-	0.23	0.65	-	0.057
314	-	0.025	0.004	-	0.050
315	-	0.026	0.19	-	0.27
316	-	0.087	0.031	-	-
317	-	0.017	0.026	-	0.18
318	-	0.62	1.57	-	3.07
319	-	0.052	0.022	-	0.13
320	-	0.42	0.62	-	0.93
321	-	0.010	0.038	-	-
322	-	0.007	0.76	-	-
323	-	0.52	0.021	-	0.67
324	-	0.85	0.20	-	4.21
325	-	0.80	0.069	-	0.07
326	-	-	-	-	3.48
327	-	0.32	0.057	-	2.07
328	-	2.97	2.23	-	20.0
329	-	5.29	0.74	-	1.56
330	-	0.64	2.83	-	11.0
331	-	0.038	0.033	-	0.94
332	-	0.074	0.72	-	-
333	-	0.090	0.072	0.12	0.10
334	-	0.46	0.53	0.73	20.0

[1727]

[1728]

335	-	0.025	0.12	-	0.14
336	-	0.48	1.10	-	20.00
337	-	0.081	0.10	-	0.054
338	-	0.91	1.31	-	20.0
339	-	0.075	0.079	-	0.28
340	-	6.31	15.9	-	12.9
341	-	0.061	0.13	-	2.98
342	-	1.09	1.20	-	7.93
343	-	0.74	6.33	-	0.073
344	-	10.1	17.1	-	20.0
345	-	0.049	0.095	-	1.74
346	-	1.28	1.24	-	0.19
347	-	0.32	0.95	-	1.99
348	-	0.061	0.045	-	1.95
350	-	0.18	0.12	-	3.36
351	-	0.18	1.04	-	0.38
352	-	14.9	2.72	-	-
354	-	-	0.65	-	7.95
355	-	-	41.7	-	6.69
356	-	18.0	0.44	-	0.93
357	-	2.08	1.56	-	3.78
359	-	0.024	0.22	-	-
360	-	0.15	0.66	-	-
361	-	0.005	0.022	0.26	-
362	-	0.061	0.59	3.09	-
363	-	0.017	0.032	0.16	0.024
364	-	0.053	0.33	-	1.80
365	-	0.016	0.021	-	4.41
366	-	1.45	0.62	-	-
367	-	0.12	0.85	-	-

368	-	1.17	2.25	-	-
371	-	0.013	0.10	0.19	3.32
372	-	0.004	0.043	0.15	-
373	0.86	-	2.55	0.17	-
374	0.65	-	2.79	0.82	-
375	1.39	-	6.05	2.16	-
376	0.03	-	0.097	0.058	-
377	0.24	-	0.37	0.52	-
378	-	0.16	0.15	-	-
379	-	0.45	3.60	-	-
380	-	0.029	0.18	-	-
381	-	0.85	3.41	-	-
385	-	0.012	0.043	0.13	0.24
386	-	2.70	5.07	2.49	-
387	-	1.93	6.07	0.77	-
388	-	1.75	45.7	20.0	-
389	-	1.00	8.22	-	0.37
390	-	0.097	0.18	0.04	20.00
391	-	2.02	1.34	0.72	1.13
392	-	2.84	33.6	-	6.89
393	-	23.5	125	-	3.45
395	-	0.49	0.064	-	20.0
396	-	0.92	1.30	-	-
398	-	0.090	0.064	-	-
399	-	0.16	0.70	-	20.0
400	-	0.75	0.047	-	20.0
401	-	0.16	0.23	-	4.89
402	49.5	-	4.76	1.39	3.67
405	13.6	-	0.11	1.19	2.58
406	-	1.96	81.1	-	7.13

[1729]

407	-	0.40	31.0	-	0.64
409	-	0.072	1.08	-	20.0
410	-	0.22	2.37	-	-
411	-	0.82	1.24	-	1.89
412	-	9.67	45.0	-	0.67
413	-	0.44	0.75	-	-
414	-	1.49	11.3	-	0.16
415	-	3.31	61.9	-	3.44
416	-	0.14	0.74	-	3.14
417	-	0.17	0.52	-	20.0
418	-	0.092	8.71	-	20.0
419	-	0.033	0.055	-	20.0
420	-	0.090	0.76	-	-
421	-	0.064	0.32	0.19	-
422	-	0.23	6.87	-	-
424	-	114.4	4.59	-	-
425	-	83.3	12.5	-	-
427	-	0.46	4.45	-	-
428	-	-	125	20.0	-
429	-	-	99.5	20.0	-
430	-	-	125	20.0	20.0
431	-	250	250	20.0	20.0
432	-	-	41.67	20.0	
433	-	125	125	20.0	
434	-	-	125	20.0	20.0
435	-	1.90	5.51	4.16	7.29
436	-	12.19	250	20.0	-
437	-	250	250	-	-
438	-	175	250	-	-
439	-	0.36	0.40	-	10.9

[1730]

440	-	1.14	44.6	-	8.07
441	-	0.19	26.9	-	0.70
442	-	0.28	0.91	-	-
444	-	0.40	0.18	-	-
445	-	0.95	2.21	-	9.59
447	-	13.6	5.57	-	20.0
448	-	13.4	5.14	-	20.0
449	-	7.41	4.08	-	20.0
450	-	0.20	0.37	-	20.0
451	-	-	-	-	20.0
452	-	-	-	-	20.0
453	-	215	79.4	-	-
454	-	14.2	28.8	-	-
455	-	5.12	7.55	-	-
456	-	10.2	12.1	-	-
457	-	4.01	1.05	-	-
458	-	7.74	6.47	-	-
459	-	29.8	23.9	-	-
460	-	11.6	12.0	-	-

[1731]

[1732] 표 A는 DGKα 및 DGKζ 리포솜 검정에서 측정된 시험관내 DGK 억제 IC_{50} 활성 값을 열거한다.

[1733] 본 발명의 화합물은 DGKα 및 DGKζ 효소 중 하나 또는 둘 다의 억제제(들)로서의 활성을 보유하고, 따라서 DGKα 및 DGKζ 활성의 억제와 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[1734] hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His를 코딩하는 뉴클레오티드 서열:

```
  1   ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
 51   AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
151 GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
301 TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
401  AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
451  TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
501 TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
651 CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
751 CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
801 CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
851 GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001      TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051      AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101      GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151      AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201      TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
```

[1735]

```
1251      GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301      GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351      CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401      GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451      AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501      TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551      CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601      CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651      AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701      CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751      GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801      AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851      ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901      AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951      GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001      AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051      AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
2101      CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
2151      GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201      TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251      CACTGA
```

(SEQ ID NO: 1)

[1736]

[1737] hDGKα-(9-727)-TVMV-His의 아미노산 서열:

```
0001 MASPSDFAQL QKYMEYSTKK VSDVLKLFED GEMAKYVQGD AIGYEGFQQF LKIYLEVDNV 0060
0061 PRHLSLALFQ SFETGHCLNE TNVTKDVVCL NDVSCYFSLL EGGRPEDKLE FTFKLYDTDR 0120
0121 NGILDSSEVD KIILQMMRVA EYLDWDVSEL RPILQEMMKE IDYDGSGSVS QAEWVRAGAT 0180
0181 TVPLLVLLGL EMTLKDDGQH MWRPKRFPRP VYCNLCESSI GLGKQGLSCN LCKYTVHDQC 0240
0241 AMKALPCEVS TYAKSRKDIG VQSHVWVRGG CESGRCDRCQ KKIRIYHSLT GLHCVWCHLE 0300
0301 IHDDCLQAVG HECDCGLLRD HILPPSSIYP SVLASGPDRK NSKTSQKTMD DLNLSTSEAL 0360
0361 RIDPVPNTHP LLVFVNPKSG GKQGQRVLWK FQYILNPRQV FNLLKDGPEI GLRLFKDVPD 0420
0421 SRILVCGGDG TVGWILETID KANLPVLPPV AVLPLGTGND LARCLRWGGG YEGQNLAKIL 0480
0481 KDLEMSKVVH MDRWSVEVIP QQTEEKSDPV PFQIINNYFS IGVDASIAHR FHIMREKYPE 0540
0541 KFNSRMKNKL WYFEFATSES IFSTCKKLEE SLTVEICGKP LDLSNLSLEG IAVLNIPSMH 0600
0601 GGSNLWGDTR RPHGDIYGIN QALGATAKVI TDPDILKTCV PDLSDKRLEV VGLEGAIEMG 0660
0661 QIYTKLKNAG RRLAKCSEIT FHTTKTLPMQ IDGEPWMQTP CTIKITHKNQ MPMLMGPPPR 0720
0721 SGSSETVRFQ GHHHHHH  0737
```

(SEQ ID NO: 2)

[1738]

[1739] hDGKζ-(M1-A928)-전사체 변이체-2 Ct-TVMV-His를 코딩하는 뉴클레오티드 서열:

```
1   ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51  GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251 GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
```

[1740]

```
401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451 TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551 AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001      CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051      GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101      GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151      GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201      CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251      GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG
1301      ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
1351      TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
1401      TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451      TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501      CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA
1551      GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT
1601      ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651      GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701      GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751      AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801      GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851      CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901      TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951      CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001      CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051      ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
2101      GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151      CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201      AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251      CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301      CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351      AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401      AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451      CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501      CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551      ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601      GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651      CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701      AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751      CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801      CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA
```

(SEQ ID NO: 3)

[1741]

[1742] hDGKζ-(M1-A928)-전사체 변이체-2 Ct-TVMV-His의 아미노산 서열:

```
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
```

[1743]

```
0121 mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH  0945
```

(SEQ ID NO: 4)

[1744]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> SUBSTITUTED PYRIDOPYRIMIDINONYL COMPOUNDS USEFUL AS T CELL ACTIVATORS

<130> 13255-WO-PCT

<150> US 62/892,799

<151> 2019-08-28

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2256

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
atggccaagg agaggggcct aataagcccc agtgattttg cccagctgca aaaatacatg       60
gaatactcca ccaaaaaggt cagtgatgtc ctaaagctct tcgaggatgg cgagatggct      120
aaatatgtcc aaggagatgc cattgggtac gagggattcc agcaattcct gaaaatctat      180

ctcgaagtgg ataatgttcc cagacaccta agcctggcac tgtttcaatc ctttgagact      240
ggtcactgct taaatgagac aaatgtgaca aaagatgtgg tgtgtctcaa tgatgtttcc      300
tgctactttt cccttctgga gggtggtcgg ccagaagaca agttagaatt caccttcaag      360
ctgtacgaca cggacagaaa tgggatcctg gacagctcag aagtggacaa aattatccta      420
cagatgatgc gagtggctga atacctggat tgggatgtgt ctgagctgag gccgattctt      480
```

caggagatga tgaaagagat tgactatgat ggcagtggct ctgtctctca agctgagtgg 540

gtccgggctg gggccaccac cgtgccactg ctagtgctgc tgggtctgga gatgactctg 600

aaggacgacg gacagcacat gtggaggccc aagaggttcc ccagaccagt ctactgcaat 660

ctgtgcgagt caagcattgg tcttggcaaa cagggactga gctgtaacct ctgtaagtac 720

actgttcacg accagtgtgc catgaaagcc ctgccttgtg aagtcagcac ctatgccaag 780

tctcggaagg acattggtgt ccaatcacat gtgtgggtgc gaggaggctg tgagtccggg 840

cgctgcgacc gctgtcagaa aaagatccgg atctaccaca gtctgaccgg gctgcattgt 900

gtatggtgcc acctagagat ccacgatgac tgcctgcaag cggtgggcca tgagtgtgac 960

tgtgggctgc tccgggatca catcctgcct ccatcttcca tctatcccag tgtcctggcc 1020

tctggaccgg atcgtaaaaa tagcaaaaca agccagaaga ccatggatga tttaaatttg 1080

agcacctctg aggctctgcg gattgaccct gttcctaaca cccacccact tctcgtcttt 1140

gtcaatccta agagtggcgg gaagcagggg cagagggtgc tctggaagtt ccagtatata 1200

ttaaaccctc gacaggtgtt caacctccta aaggatggtc ctgagatagg gctccgatta 1260

ttcaaggatg ttcctgatag ccggattttg gtgtgtggtg gagacggcac agtaggctgg 1320

attctagaga ccattgacaa agctaacttg ccagttttgc ctcctgttgc tgtgttgccc 1380

ctgggtactg gaaatgatct ggctcgatgc ctaagatggg gaggaggtta tgaaggacag 1440

aatctggcaa agatcctcaa ggatttagag atgagtaaag tggtacatat ggatcgatgg 1500

tctgtggagg tgatacctca acaaactgaa gaaaaaagtg acccagtccc ctttcaaatc 1560

atcaataact acttctctat tggcgtggat gcctctattg ctcatcgatt ccacatcatg 1620

cgagagaaat atccggagaa gttcaacagc agaatgaaga acaagctatg gtacttcgaa 1680

tttgccacat ctgaatccat cttctcaaca tgcaaaaagc tggaggagtc tttgacagtt 1740

gagatctgtg ggaaaccgct ggatctgagc aacctgtccc tagaaggcat cgcagtgcta 1800

aacatcccta gcatgcatgg tggctccaac ctctggggtg ataccaggag accccatggg 1860

gatatctatg ggatcaacca ggccttaggt gctacagcta aagtcatcac cgaccctgat 1920

atcctgaaaa cctgtgtacc agacctaagt gacaagagac tggaagtggt tgggctggag 1980

ggtgcaattg agatgggcca aatctatacc aagctcaaga atgctggacg tcggctggcc 2040

aagtgctctg agatcacctt ccacaccaca aaaacccttc ccatgcaaat tgacggagaa 2100

ccctggatgc agacgccctg tacaatcaag atcacccaca agaaccagat gcccatgctc 2160

atgggcccac ccccccgctc caccaatttc tttggcttct tgagcggatc ctcggagaca 2220

gtgcggtttc agggacacca ccaccatcac cactga 2256

<210> 2

<211> 737

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu Gln Lys Tyr Met Glu Tyr
1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys Leu Phe Glu Asp Gly Glu
20 25 30

Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile Gly Tyr Glu Gly Phe Gln
35 40 45

Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp Asn Val Pro Arg His Leu
50 55 60

Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr Gly His Cys Leu Asn Glu
65 70 75 80

Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu Asn Asp Val Ser Cys Tyr
85 90 95

Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu Asp Lys Leu Glu Phe Thr
100 105 110

Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly Ile Leu Asp Ser Ser Glu
115 120 125

Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg Val Ala Glu Tyr Leu Asp
130 135 140

Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu Gln Glu Met Met Lys Glu
145 150 155 160

Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser Gln Ala Glu Trp Val Arg
165 170 175

Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val Leu Leu Gly Leu Glu Met
180 185 190

Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp Arg Pro Lys Arg Phe Pro

195 200 205

Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser Ser Ile Gly Leu Gly Lys

210 215 220

Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr Thr Val His Asp Gln Cys

225 230 235 240

Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser Thr Tyr Ala Lys Ser Arg

245 250 255

Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp Val Arg Gly Gly Cys Glu

260 265 270

Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys Ile Arg Ile Tyr His Ser

275 280 285

Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His Leu Glu Ile His Asp Asp

290 295 300

Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp Cys Gly Leu Leu Arg Asp

305 310 315 320

His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Val Leu Ala Ser Gly

325 330 335

Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln Lys Thr Met Asp Asp Leu

340 345 350

Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile Asp Pro Val Pro Asn Thr

355 360 365

His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys Ser Gly Gly Lys Gln Gly

370 375 380

Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile Leu Asn Pro Arg Gln Val

385 390 395 400

Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile Gly Leu Arg Leu Phe Lys

405 410 415

Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val

420 425 430

Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala Asn Leu Pro Val Leu Pro

435 440 445

Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly Asn Asp Leu Ala Arg Cys
450 455 460
Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln Asn Leu Ala Lys Ile Leu
465 470 475 480
Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His Met Asp Arg Trp Ser Val
485 490 495
Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys Ser Asp Pro Val Pro Phe

500 505 510
Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly Val Asp Ala Ser Ile Ala
515 520 525
His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr Pro Glu Lys Phe Asn Ser
530 535 540
Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu Phe Ala Thr Ser Glu Ser
545 550 555 560
Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu Ser Leu Thr Val Glu Ile

565 570 575
Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu Ser Leu Glu Gly Ile Ala
580 585 590
Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly Ser Asn Leu Trp Gly Asp
595 600 605
Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly Ile Asn Gln Ala Leu Gly
610 615 620
Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp Ile Leu Lys Thr Cys Val

625 630 635 640
Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val Val Gly Leu Glu Gly Ala
645 650 655
Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu Lys Asn Ala Gly Arg Arg
660 665 670
Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His Thr Thr Lys Thr Leu Pro
675 680 685
Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln Thr Pro Cys Thr Ile Lys

690 695 700

Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu Met Gly Pro Pro Pro Arg
705 710 715 720

Ser Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His
725 730 735

His

<210> 3

<211> 2838

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly
1 5 10 15

Gly Thr Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Gly
20 25 30

Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly
35 40 45

Thr Cys Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Gly Cys Cys Thr Cys Gly Thr
50 55 60

Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly
65 70 75 80

Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly Gly Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly
85 90 95

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys
100 105 110

Gly Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly
115 120 125

Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly
130 135 140

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Gly Gly Cys Ala Cys Ala
145 150 155 160

Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Gly Ala Ala
165 170 175
Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys
180 185 190
Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys
195 200 205

Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys
210 215 220
Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly
225 230 235 240
Cys Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala
245 250 255
Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Gly Ala
260 265 270

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Ala Thr Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Gly
290 295 300
Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Gly Gly
305 310 315 320
Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Cys Gly Thr Thr
325 330 335

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly
340 345 350
Thr Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala
355 360 365
Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala
370 375 380
Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
385 390 395 400

Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala

405 410 415

Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly

420 425 430

Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Ala

435 440 445

Ala Thr Thr Thr Cys Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly Cys Cys

450 455 460

Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Thr Cys Ala

465 470 475 480

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Thr Cys Cys

485 490 495

Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr

500 505 510

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Ala

515 520 525

Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Gly Ala Cys Gly Cys Cys Ala Gly Gly

530 535 540

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly Cys Ala

545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Thr Thr Cys

565 570 575

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr

580 585 590

Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr

595 600 605

Thr Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys

610 615 620

Thr Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Gly

625 630 635 640

Cys Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr

645 650 655

Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly
660 665 670
Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys
675 680 685
Cys Gly Thr Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr
690 695 700
Cys Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Thr Cys
705 710 715 720

Ala Thr Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala
725 730 735
Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly
740 745 750
Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Thr Ala Cys Thr Cys Thr Gly
755 760 765
Ala Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala
770 775 780

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Thr Thr
785 790 795 800
Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys
805 810 815
Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly
820 825 830
Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys
835 840 845

Cys Thr Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys
850 855 860
Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala
865 870 875 880
Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr
885 890 895
Gly Thr Thr Thr Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly

900 905 910

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly
915 920 925
Gly Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala
930 935 940
Gly Thr Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr
945 950 955 960
Cys Thr Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly
965 970 975

Thr Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala
980 985 990
Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly
995 1000 1005
Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Ala Cys
1010 1015 1020
Cys Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys
1025 1030 1035

Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly
1040 1045 1050
Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys
1055 1060 1065
Ala Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys
1070 1075 1080
Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys
1085 1090 1095

Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
1100 1105 1110
Cys Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Thr
1115 1120 1125
Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly
1130 1135 1140

Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys
1145 1150 1155

Thr Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Cys
1160 1165 1170
Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys
1175 1180 1185
Thr Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Cys Thr
1190 1195 1200
Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys
1205 1210 1215

Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
1220 1225 1230
Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly
1235 1240 1245
Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys
1250 1255 1260
Cys Thr Cys Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys
1265 1270 1275

Ala Ala Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Gly Gly
1280 1285 1290
Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Thr
1295 1300 1305
Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Gly Ala Cys
1310 1315 1320
Cys Gly Gly Thr Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr
1325 1330 1335

Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys
1340 1345 1350
Thr Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Thr Thr
1355 1360 1365
Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Cys Ala Cys Cys

1370 1375 1380

Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Gly Ala Gly

1385 1390 1395

Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys

1400 1405 1410

Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Ala Ala Cys

1415 1420 1425

Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Ala Ala Thr

1430 1435 1440

Ala Ala Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys

1445 1450 1455

Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Cys Thr

1460 1465 1470

Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly Gly Cys

1475 1480 1485

Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly

1490 1495 1500

Gly Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Cys Cys Gly Ala

1505 1510 1515

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala

1520 1525 1530

Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys

1535 1540 1545

Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly

1550 1555 1560

Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Thr Thr

1565 1570 1575

Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Thr Cys

1580 1585 1590

Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly

1595 1600 1605

Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly
1610 1615 1620
Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1625 1630 1635

Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly
1640 1645 1650
Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Thr Gly Ala Cys
1655 1660 1665
Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly
1670 1675 1680
Gly Thr Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys
1685 1690 1695

Ala Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Gly Thr Thr Gly Gly Cys Cys
1700 1705 1710
Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Gly Cys
1715 1720 1725
Gly Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Gly Gly
1730 1735 1740
Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Ala Gly Thr Gly Thr Cys Gly Cys
1745 1750 1755

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys
1760 1765 1770
Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys
1775 1780 1785
Cys Cys Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr
1790 1795 1800
Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly
1805 1810 1815

Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Cys Gly Cys
1820 1825 1830
Ala Thr Cys Cys Gly Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly

1835 1840 1845

Cys Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys

1850 1855 1860

Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys

1865 1870 1875

Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys

1880 1885 1890

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys

1895 1900 1905

Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Thr Gly

1910 1915 1920

Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Gly Cys Gly Cys

1925 1930 1935

Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys

1940 1945 1950

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Gly Ala Cys

1955 1960 1965

Thr Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys

1970 1975 1980

Thr Ala Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly

1985 1990 1995

Cys Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr

2000 2005 2010

Gly Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Cys Thr

2015 2020 2025

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala

2030 2035 2040

Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly Ala Gly

2045 2050 2055

Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys

2060 2065 2070

Ala Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly
2075 2080 2085
Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Gly Thr
2090 2095 2100
Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys
2105 2110 2115

Cys Cys Gly Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Ala
2120 2125 2130
Cys Thr Gly Thr Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly
2135 2140 2145
Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys
2150 2155 2160
Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys
2165 2170 2175

Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Gly Ala Cys
2180 2185 2190
Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys
2195 2200 2205
Cys Thr Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr
2210 2215 2220
Gly Ala Gly Ala Thr Cys Gly Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr
2225 2230 2235

Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly
2240 2245 2250
Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly
2255 2260 2265
Gly Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly
2270 2275 2280
Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys Cys
2285 2290 2295

Cys Cys Cys Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys

2300 2305 2310

Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys

2315 2320 2325

Thr Cys Ala Cys Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly

2330 2335 2340

Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala Thr

2345 2350 2355

Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala

2360 2365 2370

Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr Thr

2375 2380 2385

Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly

2390 2395 2400

Ala Ala Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Gly

2405 2410 2415

Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys

2420 2425 2430

Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys

2435 2440 2445

Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys

2450 2455 2460

Gly Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Ala Cys Gly

2465 2470 2475

Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Cys Ala

2480 2485 2490

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys

2495 2500 2505

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Cys Gly Cys

2510 2515 2520

Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Cys

2525 2530 2535

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys
2540 2545 2550
Cys Thr Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly
2555 2560 2565
Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys
2570 2575 2580
Thr Gly Thr Thr Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Ala
2585 2590 2595

Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly
2600 2605 2610
Cys Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys
2615 2620 2625
Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys
2630 2635 2640
Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Gly Cys Thr Cys Ala Thr Gly
2645 2650 2655

Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly
2660 2665 2670
Gly Gly Cys Gly Ala Cys Ala Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Gly
2675 2680 2685
Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly
2690 2695 2700
Gly Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly
2705 2710 2715

Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly
2720 2725 2730
Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys
2735 2740 2745
Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly
2750 2755 2760
Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly

2765 2770 2775

Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Thr Cys Cys
2780 2785 2790
Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Cys Gly Gly
2795 2800 2805
Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Cys
2810 2815 2820
Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Gly Ala
2825 2830 2835

<210> 4
<211> 945
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Met Glu Pro Arg Asp Gly Ser Pro Glu Ala Arg Ser Ser Asp Ser Glu
1 5 10 15
Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ser Gly Ser Glu Arg Asp Ala Gly Pro Glu
20 25 30
Pro Asp Lys Ala Pro Arg Arg Leu Asn Lys Arg Arg Phe Pro Gly Leu
35 40 45
Arg Leu Phe Gly His Arg Lys Ala Ile Thr Lys Ser Gly Leu Gln His

50 55 60
Leu Ala Pro Pro Pro Pro Thr Pro Gly Ala Pro Cys Ser Glu Ser Glu
65 70 75 80
Arg Gln Ile Arg Ser Thr Val Asp Trp Ser Glu Ser Ala Thr Tyr Gly
85 90 95
Glu His Ile Trp Phe Glu Thr Asn Val Ser Gly Asp Phe Cys Tyr Val
100 105 110
Gly Glu Gln Tyr Cys Val Ala Arg Met Leu Gln Lys Ser Val Ser Arg

115 120 125
Arg Lys Cys Ala Ala Cys Lys Ile Val Val His Thr Pro Cys Ile Glu

130 135 140

Gln Leu Glu Lys Ile Asn Phe Arg Cys Lys Pro Ser Phe Arg Glu Ser

145 150 155 160

Gly Ser Arg Asn Val Arg Glu Pro Thr Phe Val Arg His His Trp Val

165 170 175

His Arg Arg Arg Gln Asp Gly Lys Cys Arg His Cys Gly Lys Gly Phe

180 185 190

Gln Gln Lys Phe Thr Phe His Ser Lys Glu Ile Val Ala Ile Ser Cys

195 200 205

Ser Trp Cys Lys Gln Ala Tyr His Ser Lys Val Ser Cys Phe Met Leu

210 215 220

Gln Gln Ile Glu Glu Pro Cys Ser Leu Gly Val His Ala Ala Val Val

225 230 235 240

Ile Pro Pro Thr Trp Ile Leu Arg Ala Arg Arg Pro Gln Asn Thr Leu

245 250 255

Lys Ala Ser Lys Lys Lys Lys Arg Ala Ser Phe Lys Arg Lys Ser Ser

260 265 270

Lys Lys Gly Pro Glu Glu Gly Arg Trp Arg Pro Phe Ile Ile Arg Pro

275 280 285

Thr Pro Ser Pro Leu Met Lys Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys

290 295 300

Ser Gly Gly Asn Gln Gly Ala Lys Ile Ile Gln Ser Phe Leu Trp Tyr

305 310 315 320

Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asp Leu Ser Gln Gly Gly Pro Lys Glu

325 330 335

Ala Leu Glu Met Tyr Arg Lys Val His Asn Leu Arg Ile Leu Ala Cys

340 345 350

Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Ser Thr Leu Asp Gln Leu

355 360 365

Arg Leu Lys Pro Pro Pro Pro Val Ala Ile Leu Pro Leu Gly Thr Gly

370 375 380

Asn Asp Leu Ala Arg Thr Leu Asn Trp Gly Gly Gly Tyr Thr Asp Glu
385 390 395 400
Pro Val Ser Lys Ile Leu Ser His Val Glu Glu Gly Asn Val Val Gln
405 410 415
Leu Asp Arg Trp Asp Leu His Ala Glu Pro Asn Pro Glu Ala Gly Pro
420 425 430
Glu Asp Arg Asp Glu Gly Ala Thr Asp Arg Leu Pro Leu Asp Val Phe

435 440 445
Asn Asn Tyr Phe Ser Leu Gly Phe Asp Ala His Val Thr Leu Glu Phe
450 455 460
His Glu Ser Arg Glu Ala Asn Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Phe Arg
465 470 475 480
Asn Lys Met Phe Tyr Ala Gly Thr Ala Phe Ser Asp Phe Leu Met Gly
485 490 495
Ser Ser Lys Asp Leu Ala Lys His Ile Arg Val Val Cys Asp Gly Met

500 505 510
Asp Leu Thr Pro Lys Ile Gln Asp Leu Lys Pro Gln Cys Val Val Phe
515 520 525
Leu Asn Ile Pro Arg Tyr Cys Ala Gly Thr Met Pro Trp Gly His Pro
530 535 540
Gly Glu His His Asp Phe Glu Pro Gln Arg His Asp Asp Gly Tyr Leu
545 550 555 560
Glu Val Ile Gly Phe Thr Met Thr Ser Leu Ala Ala Leu Gln Val Gly

565 570 575
Gly His Gly Glu Arg Leu Thr Gln Cys Arg Glu Val Val Leu Thr Thr
580 585 590
Ser Lys Ala Ile Pro Val Gln Val Asp Gly Glu Pro Cys Lys Leu Ala
595 600 605
Ala Ser Arg Ile Arg Ile Ala Leu Arg Asn Gln Ala Thr Met Val Gln
610 615 620
Lys Ala Lys Arg Arg Ser Ala Ala Pro Leu His Ser Asp Gln Gln Pro

625 630 635 640

Val Pro Glu Gln Leu Arg Ile Gln Val Ser Arg Val Ser Met His Asp

645 650 655

Tyr Glu Ala Leu His Tyr Asp Lys Glu Gln Leu Lys Glu Ala Ser Val

660 665 670

Pro Leu Gly Thr Val Val Val Pro Gly Asp Ser Asp Leu Glu Leu Cys

675 680 685

Arg Ala His Ile Glu Arg Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Gly Ala

690 695 700

Lys Ser Pro Thr Cys Gln Lys Leu Ser Pro Lys Trp Cys Phe Leu Asp

705 710 715 720

Ala Thr Thr Ala Ser Arg Phe Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Gln Glu His

725 730 735

Leu Asn Tyr Val Thr Glu Ile Ala Gln Asp Glu Ile Tyr Ile Leu Asp

740 745 750

Pro Glu Leu Leu Gly Ala Ser Ala Arg Pro Asp Leu Pro Thr Pro Thr

755 760 765

Ser Pro Leu Pro Thr Ser Pro Cys Ser Pro Thr Pro Arg Ser Leu Gln

770 775 780

Gly Asp Ala Ala Pro Pro Gln Gly Glu Glu Leu Ile Glu Ala Ala Lys

785 790 795 800

Arg Asn Asp Phe Cys Lys Leu Gln Glu Leu His Arg Ala Gly Gly Asp

805 810 815

Leu Met His Arg Asp Glu Gln Ser Arg Thr Leu Leu His His Ala Val

820 825 830

Ser Thr Gly Ser Lys Asp Val Val Arg Tyr Leu Leu Asp His Ala Pro

835 840 845

Pro Glu Ile Leu Asp Ala Val Glu Glu Asn Gly Glu Thr Cys Leu His

850 855 860

Gln Ala Ala Ala Leu Gly Gln Arg Thr Ile Cys His Tyr Ile Val Glu

865 870 875 880

Ala Gly Ala Ser Leu Met Lys Thr Asp Gln Gln Gly Asp Thr Pro Arg

885 890 895

Gln Arg Ala Glu Lys Ala Gln Asp Thr Glu Leu Ala Ala Tyr Leu Glu

900 905 910

Asn Arg Gln His Tyr Gln Met Ile Gln Arg Glu Asp Gln Glu Thr Ala

915 920 925

Val Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His

930 935 940

His

945