(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0043596
(43) 공개일자 2025년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009400(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년12월16일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7018717
원출원일자(국제) 2016년12월16일
심사청구일자 2021년05월27일
(85) 번역문제출일자 2025년03월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/067112
(87) 국제공개번호 WO 2017/106607
국제공개일자 2017년06월22일
(30) 우선권주장
62/268,765 2015년12월17일 미국(US)
62/353,603 2016년06월23일 미국(US)

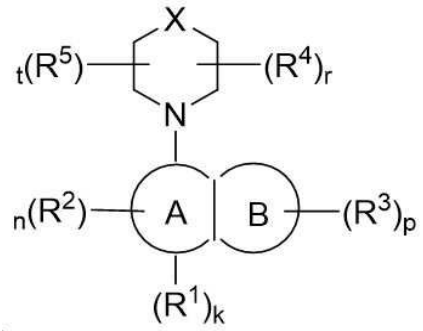
(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자
셰럴, 브라이언 에이.
미국, 뉴햄프셔주 03062, 나슈아, 해리스 로드 57
브루거, 나디아
미국, 매사추세츠주 02140, 캠브리지, 하스켈 스트리트 7
(74) 대리인
특허법인성암

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **폴리시클릭 TLR7/8 안타고니스트 및 면역 질환의 치료에서 이들의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것으로 TLR7/8 안타고니스트로 유용하다.



(I)

화학식(I)에서, 링 A는 아릴 또는 헤테로아릴; 링 B는 아릴 또는 헤테로아릴; 및 X는 $C(R_4)_2$, O, NR_4, S, $S(R_4)$, 또는 $S(R_4)_2$이다.

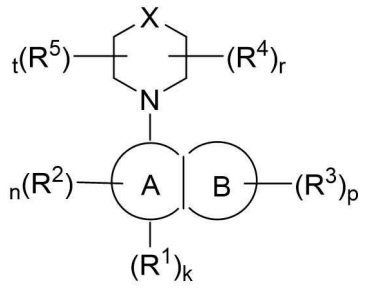
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염,



I

여기서:

링 A는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 각각은 선택적으로 치환되며;

링 B은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 각각은 선택적으로 치환되며;

R^1 는 없음, -H, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OMe, 또는 -CN이고;

각 R^2 는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이고;

각 R^3 는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이고;

X는 $C(R^4)_2$, O, NR^4, S, $S(R^4)$, 또는 $S(R^4)_2$이고;

각 R^4 는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이고;

각 R^5 는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이고;

각 R는 독립적으로 수소, C_{1-6} 앨리패틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 각각은 선택적으로 치환되며; 또는

동일한 원자 위 2개 R 기는 이들에 부착된 원자와 함께, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 각각은 선택적으로 치환되며;

k 는 0 또는 1이고;

n 는 0, 1, 또는 2이고;

p 는 0, 1, 또는 2이고;

r 는 0, 1, 또는 2이고; 및

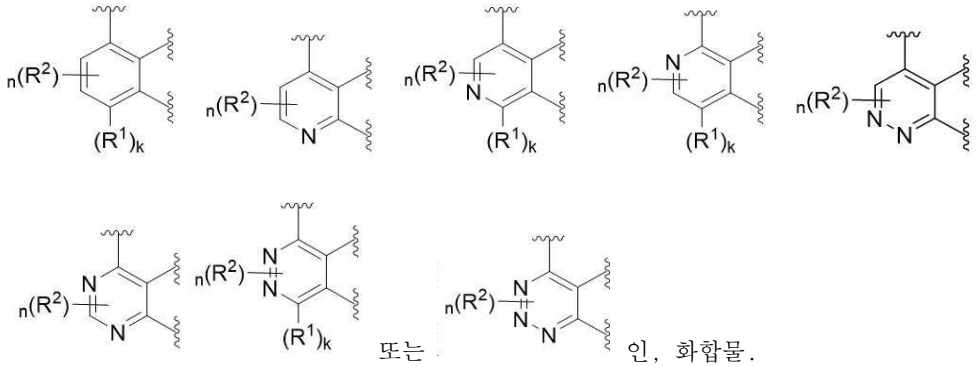
t 는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 여기서 링 A는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 트리아지닐이고; 각각은 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 여기서 링 A 는

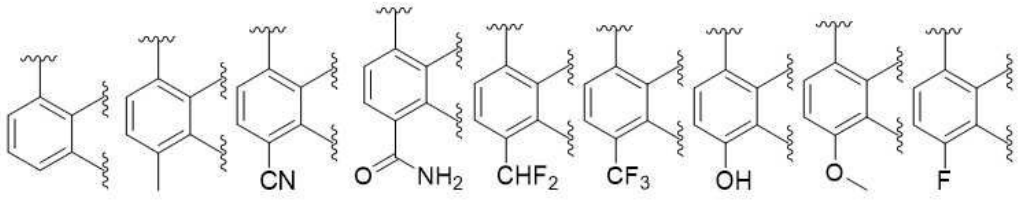


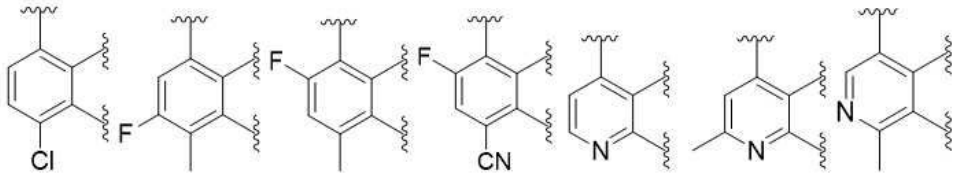
또는

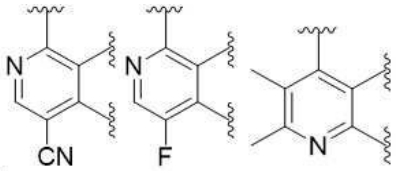
인, 화합물.

청구항 4

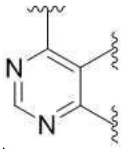
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 링 A는,







또는



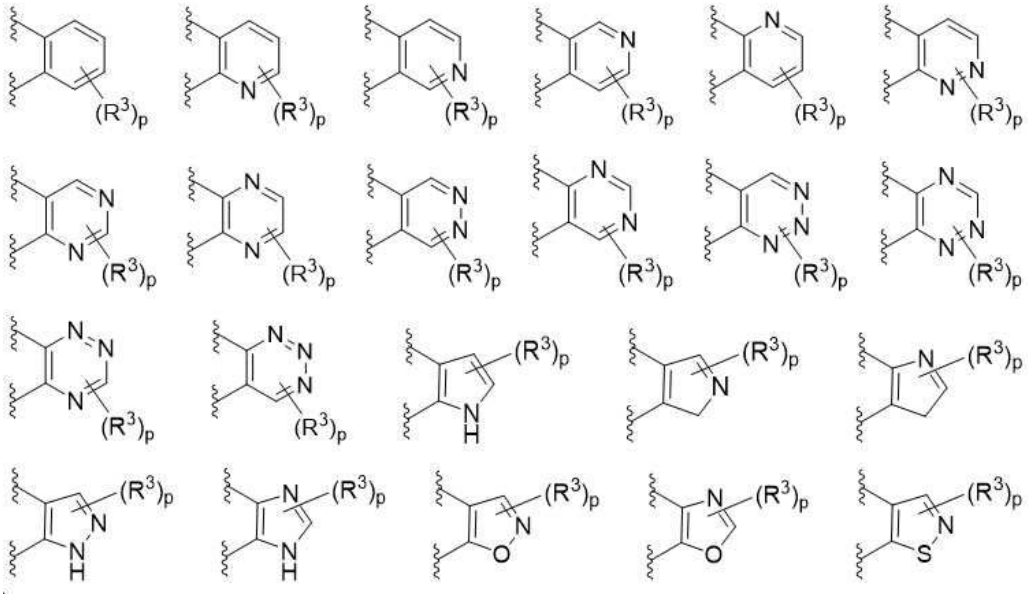
인 화합물.

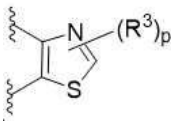
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 링 B은 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피롤, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 또는 티아졸이며; 각각은 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 6

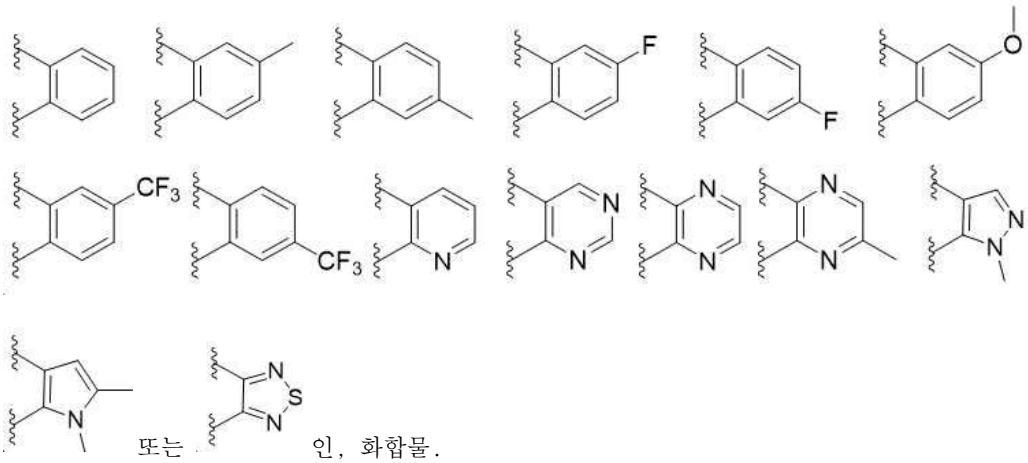
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 링 B는



또는  인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 링 B는



또는 인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 X는 CH_2인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 X는 O인, 화합물.

청구항 10

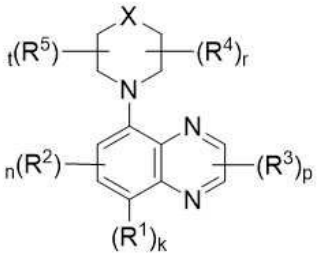
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 각 R^4 는 독립적으로 -H, C_{1-6} 앨리패틱, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이고; 각각은 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 각 R^4 는 독립적으로 -H, C_{1-6} 앨리패틱, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, 또는 $-N(R)_2$이고; 각각은 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 12

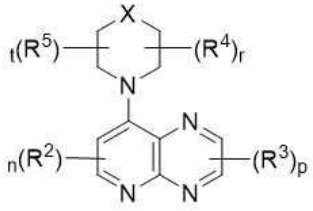
제1항에 있어서, 화학식 I-h의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



I-h;

청구항 13

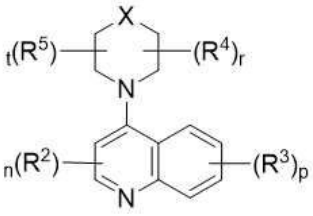
제1항에 있어서, 화학식 I-*J*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



I-*J*;

청구항 14

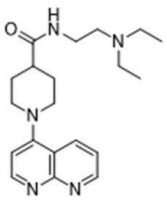
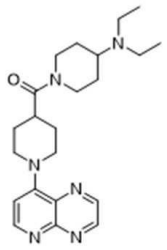
제1항에 있어서, 화학식 I-m의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

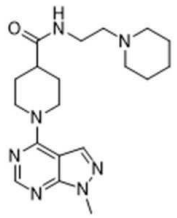
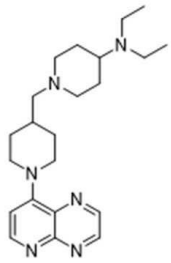
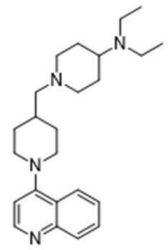
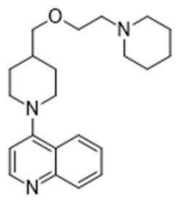


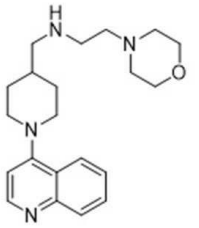
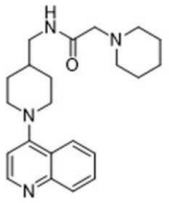
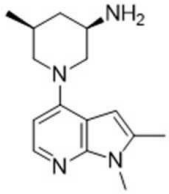
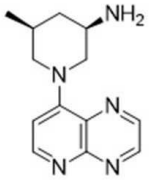
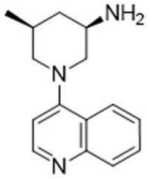
I-m;

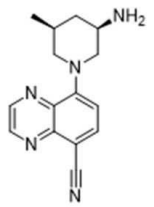
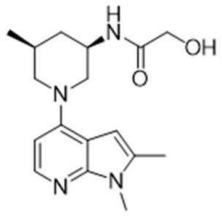
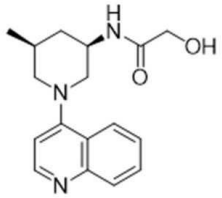
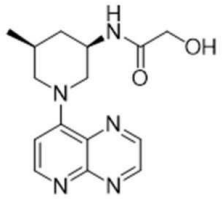
청구항 15

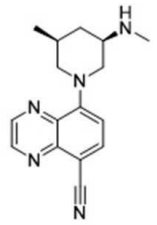
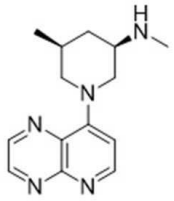
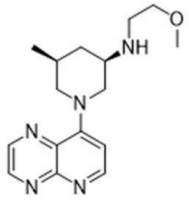
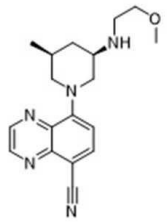
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 표의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

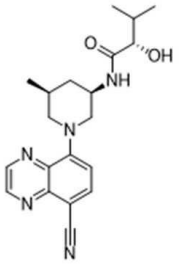
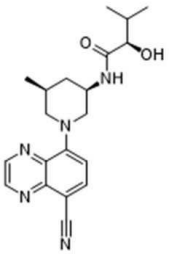
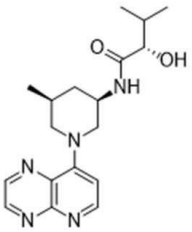
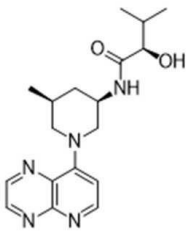
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
1	1	
2	1	

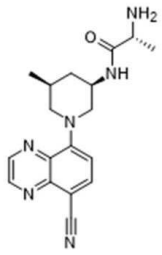
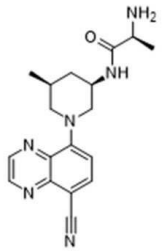
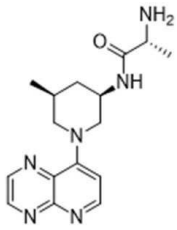
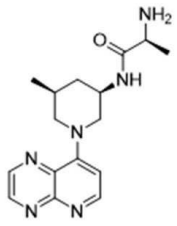
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
3	2	
4	3	
5	4	
6	5	

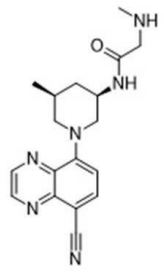
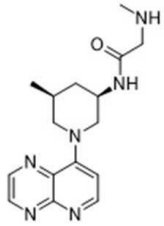
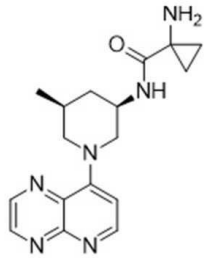
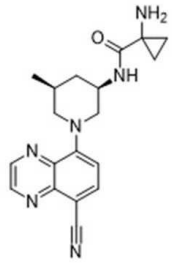
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
7	6	
8	7	
9	8	
10	9	
11	9	

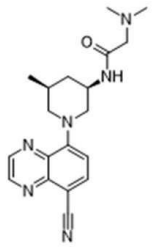
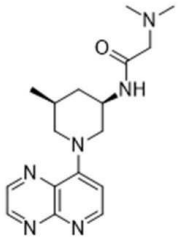
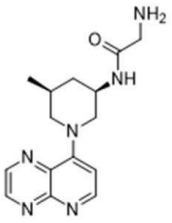
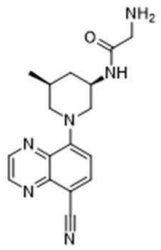
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
12	9	
13	10	
14	10	
15	10	

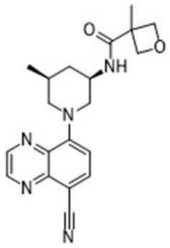
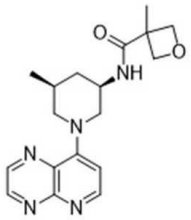
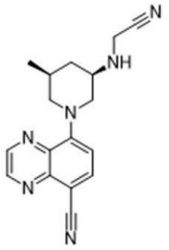
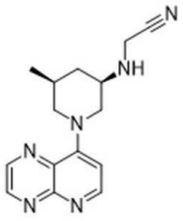
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
16	11	
17	11	
18	12	
19	12	

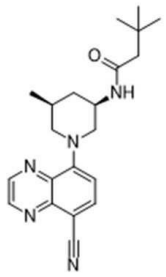
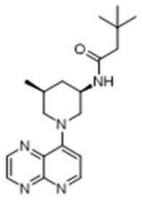
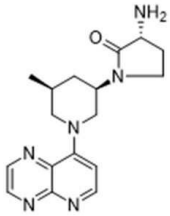
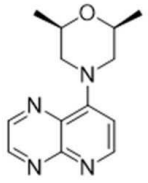
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
20	10	
21	10	
22	10	
23	10	

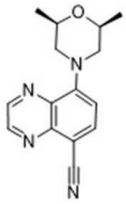
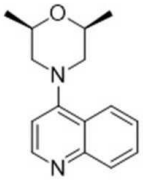
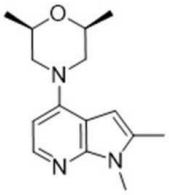
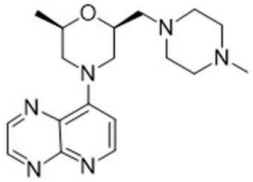
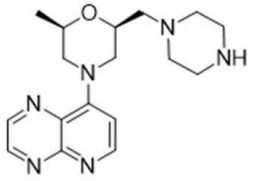
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
24	13	
25	13	
26	13	
27	13	

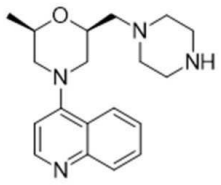
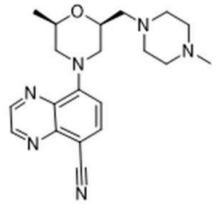
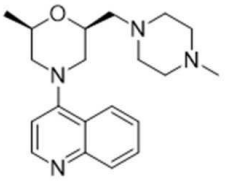
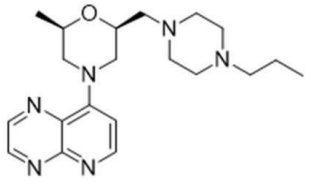
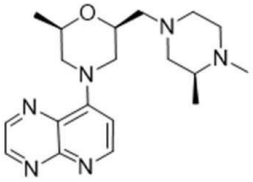
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
28	13	
29	13	
30	13	
31	13	

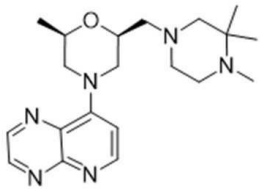
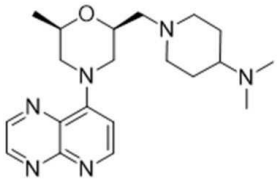
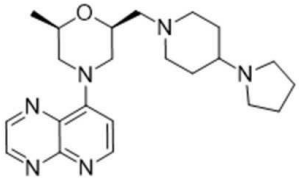
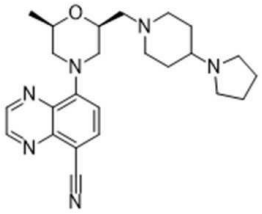
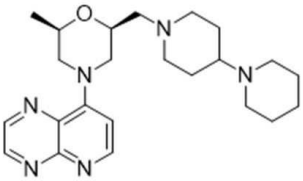
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
32	10	
33	10	
34	13	
35	13	

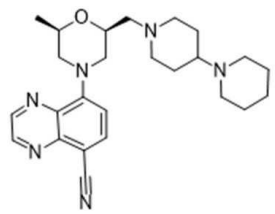
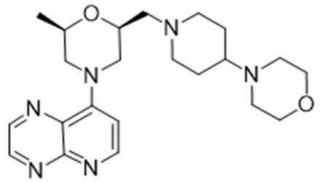
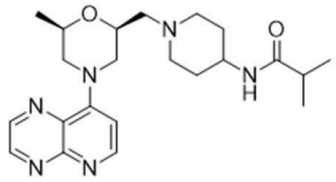
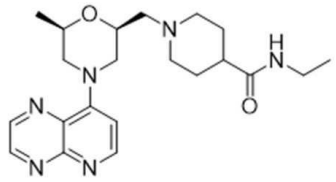
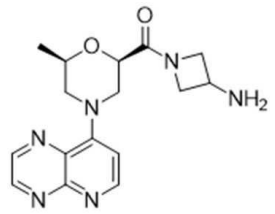
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
36	10	
37	10	
38	12	
39	12	

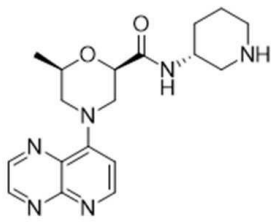
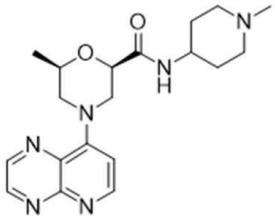
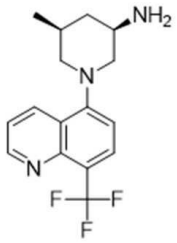
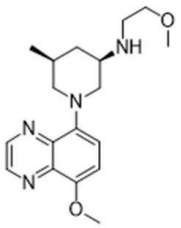
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
40	10	
41	10	
42	14	
43	15	

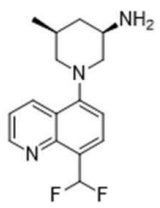
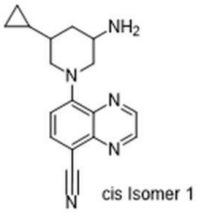
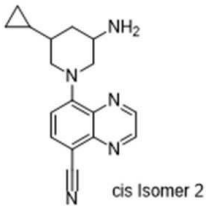
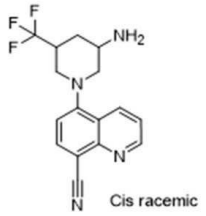
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
44	16	
45	16	
46	17	
47	18	
48	19	

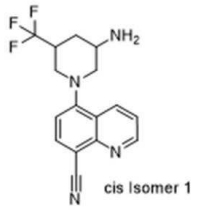
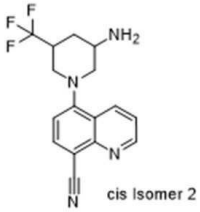
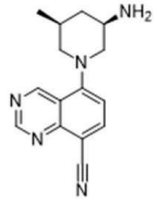
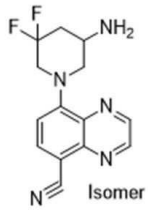
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
49	20	
50	21	
51	22	
52	22	
53	22	

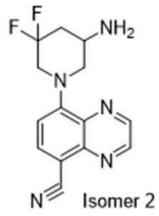
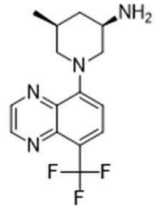
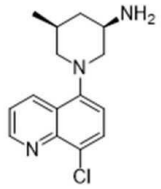
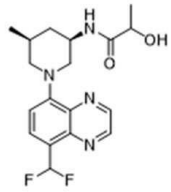
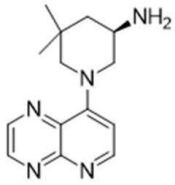
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
54	22	
55	22	
56	22	
57	22	
58	22	

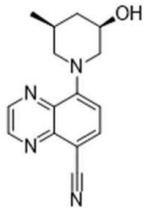
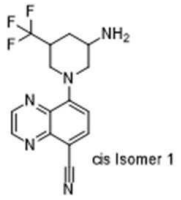
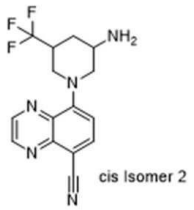
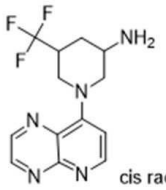
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
59	22	
60	22	
61	23	
62	24	
63	25	

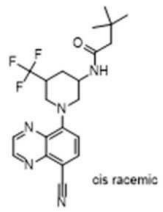
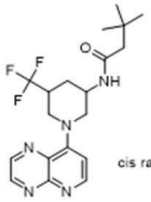
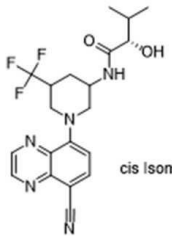
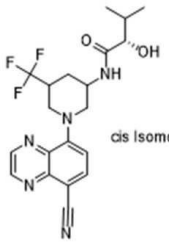
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
64	25	
65	25	
66	26	
67	27	

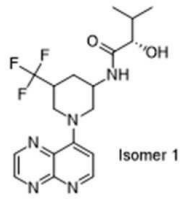
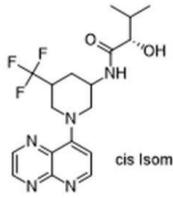
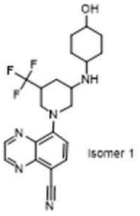
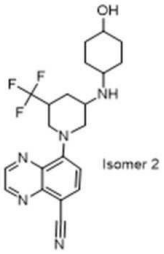
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
68	28	
69	29	 cis Isomer 1
70	29	 cis Isomer 2
71	30	 Cis racemic

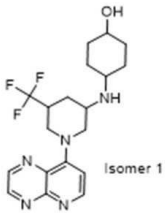
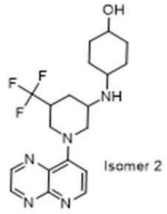
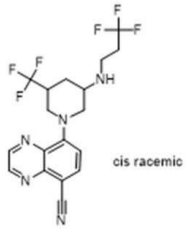
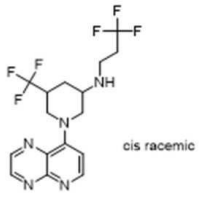
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
72	31	 cis Isomer 1
73	31	 cis Isomer 2
74	32	
75	33	 Isomer 1

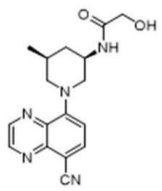
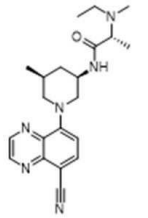
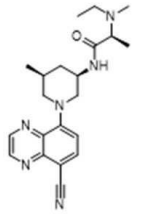
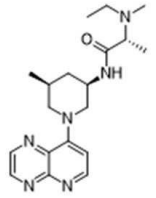
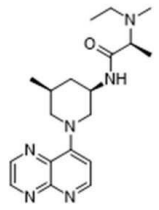
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
76	33	 Isomer 2
77	34	
78	35	
79	36	
80	37	

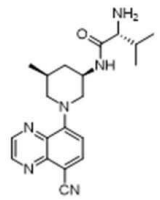
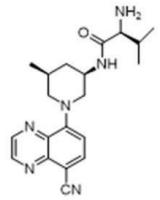
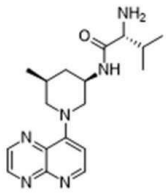
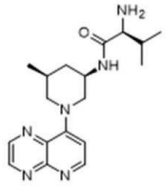
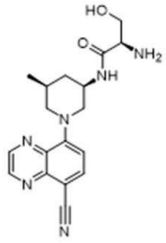
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
81	38	
82	39	 cis Isomer 1
83	39	 cis Isomer 2
84	39	 cis racemic

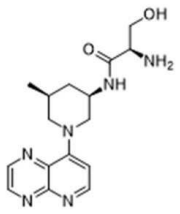
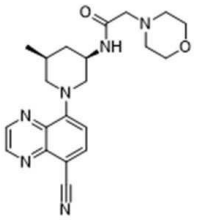
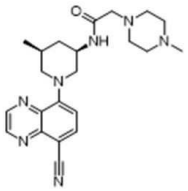
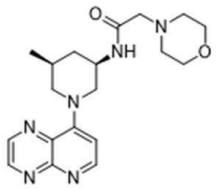
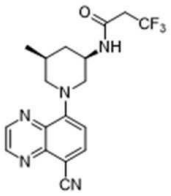
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
85	40	 cis racemic
86	40	 cis racemic
87	41	 cis Isomer 1
88	41	 cis Isomer 2

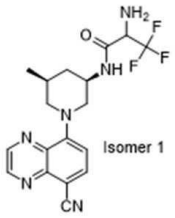
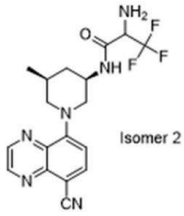
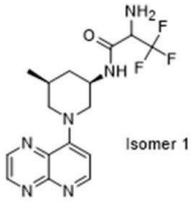
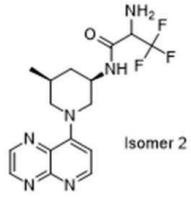
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
89	41	 Isomer 1
90	41	 cis Isomer 2
91	42	 Isomer 1
92	42	 Isomer 2

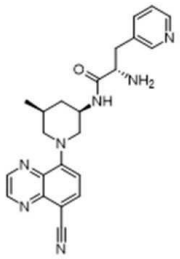
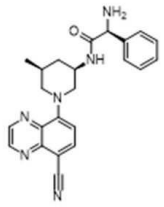
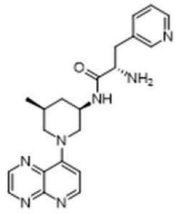
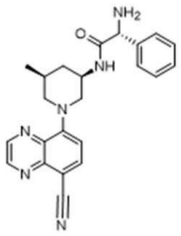
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
93	42	 Isomer 1
94	42	 Isomer 2
95	42	 cis racemic
96	42	 cis racemic

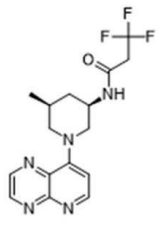
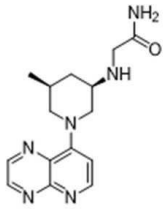
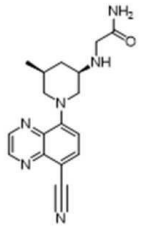
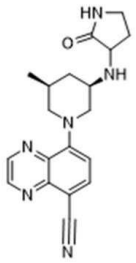
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
97	10	
98	43	
99	43	
100	43	
101	43	

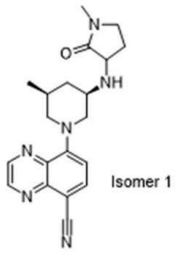
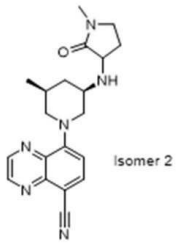
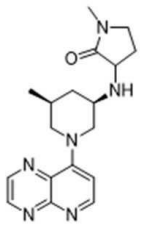
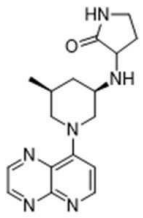
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
102	13	
103	13	
104	13	
105	13	
106	13	

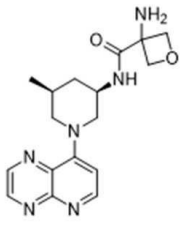
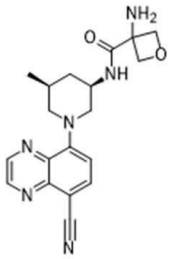
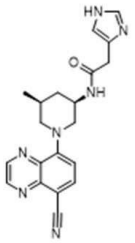
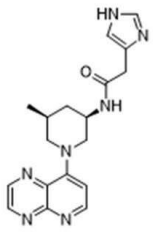
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
107	13	
108	10	
109	10	
110	10	
111	10	

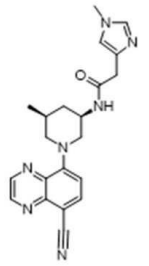
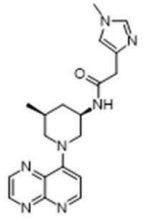
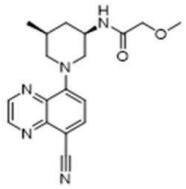
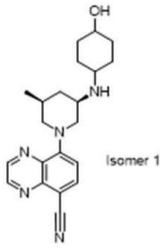
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
112	44	 Isomer 1
113	44	 Isomer 2
114	44	 Isomer 1
115	44	 Isomer 2

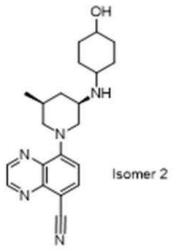
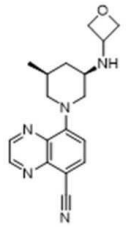
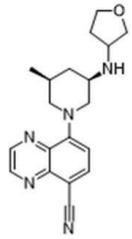
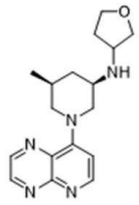
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
116	13	
117	13	
118	13	
119	13	

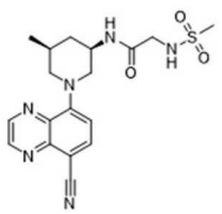
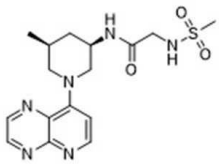
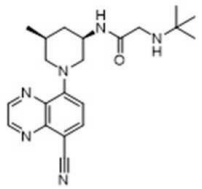
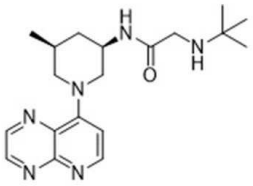
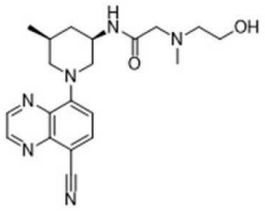
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
120	10	
121	12	
122	12	
123	45	

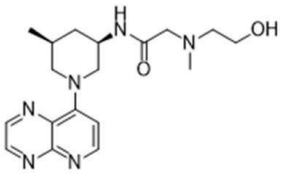
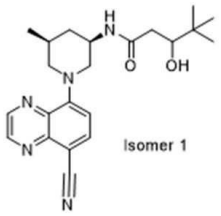
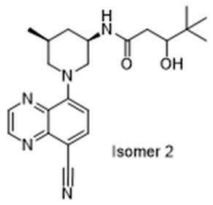
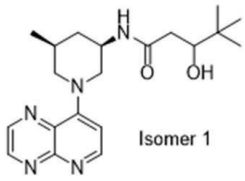
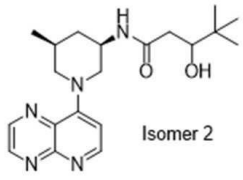
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
124	46	 Isomer 1
125	46	 Isomer 2
126	12	
127	45	

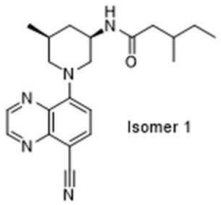
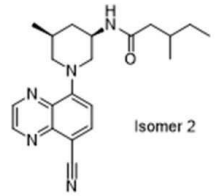
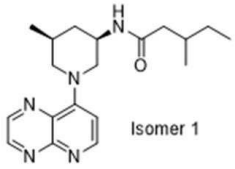
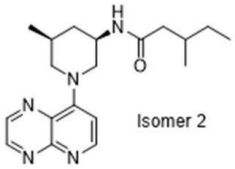
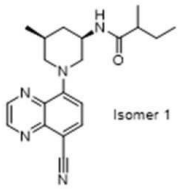
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
128	13	
129	13	
130	10	
131	10	

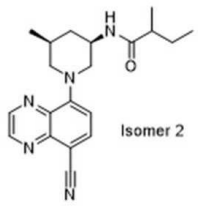
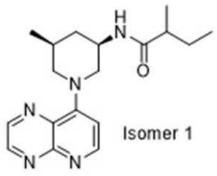
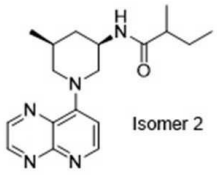
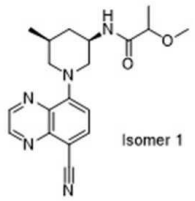
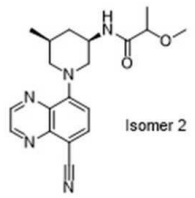
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
132	10	
133	10	
134	10	
135	42	

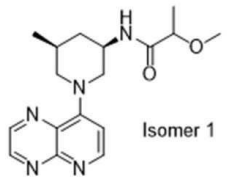
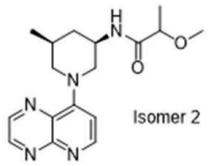
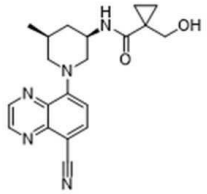
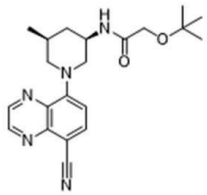
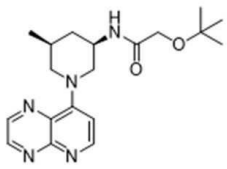
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
136	42	
137	42	
138	42	
139	42	

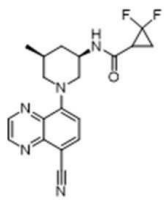
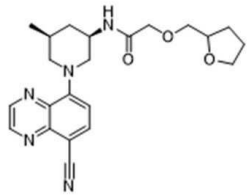
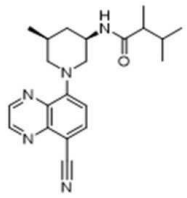
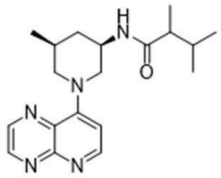
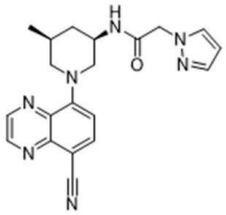
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
140	10	
141	10	
142	10	
143	10	
144	10	

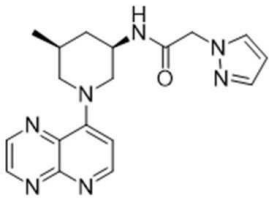
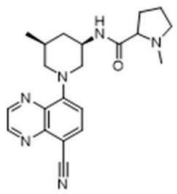
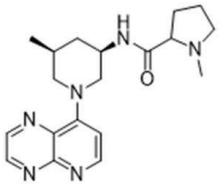
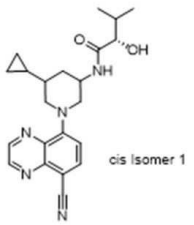
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
145	10	
146	41	 Isomer 1
147	41	 Isomer 2
148	41	 Isomer 1
149	41	 Isomer 2

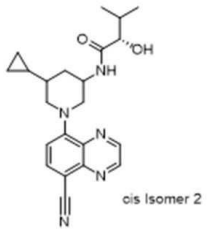
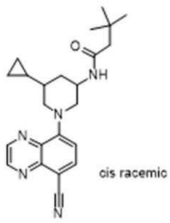
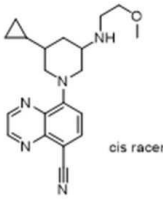
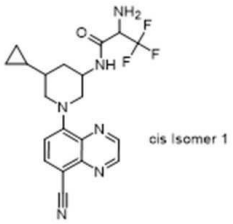
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
150	41	 Isomer 1
151	41	 Isomer 2
152	41	 Isomer 1
153	41	 Isomer 2
154	41	 Isomer 1

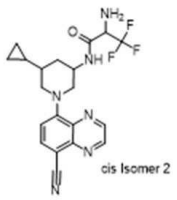
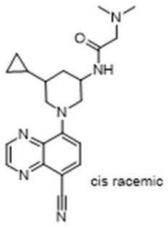
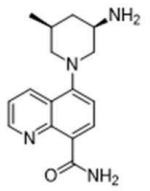
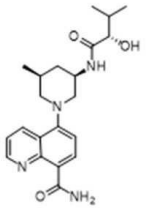
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
155	41	 Isomer 2
156	41	 Isomer 1
157	41	 Isomer 2
158	41	 Isomer 1
159	41	 Isomer 2

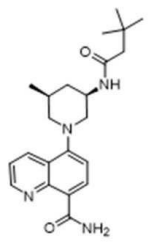
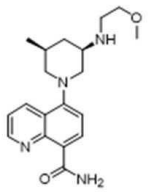
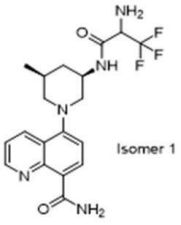
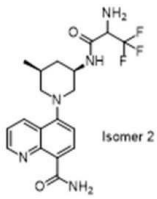
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
160	41	 Isomer 1
161	41	 Isomer 2
162	47	
163	10	
164	10	

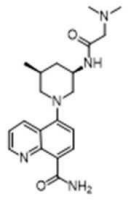
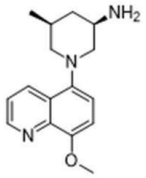
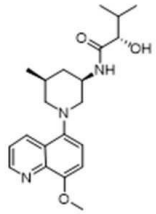
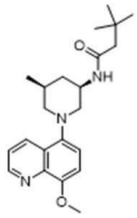
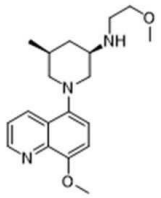
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
165	10	
166	10	
167	10	
168	10	
169	10	

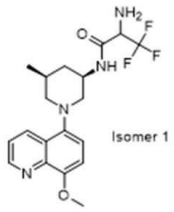
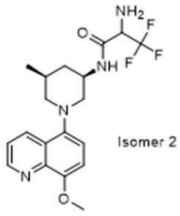
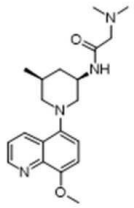
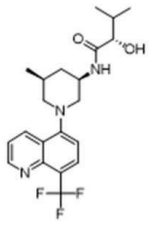
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
170	10	
171	10	
172	10	
173	41	

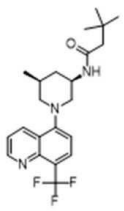
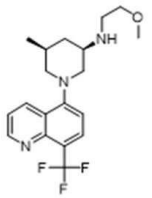
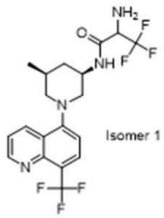
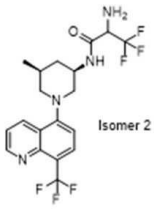
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
174	41	 cis Isomer 2
175	10	 cis racemic
176	12	 cis racemic
177	48	 cis Isomer 1

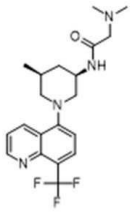
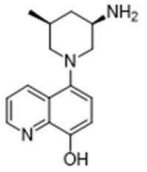
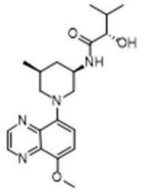
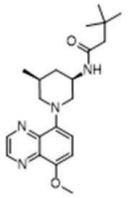
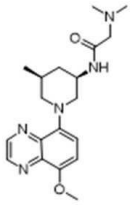
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
178	48	
179	10	
180	49	
181	50	

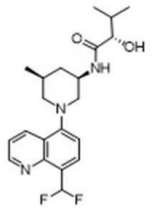
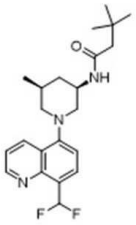
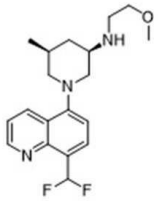
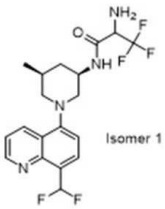
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
182	50	
183	51	
184	52	 Isomer 1
185	52	 Isomer 2

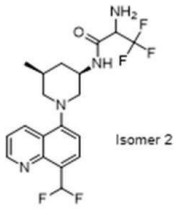
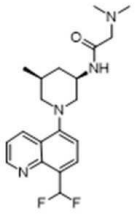
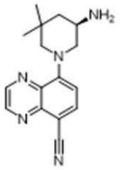
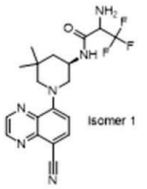
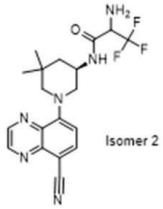
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
186	42	
187	53	
188	54	
189	54	
190	55	

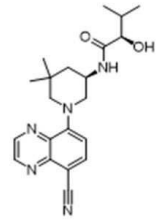
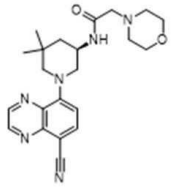
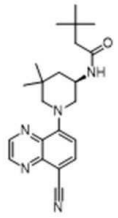
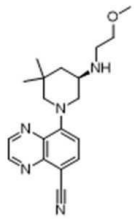
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
191	56	 Isomer 1
192	56	 Isomer 2
193	54	
194	57	

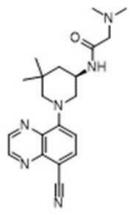
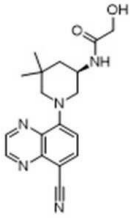
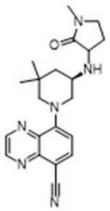
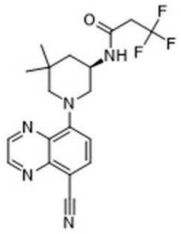
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
195	57	
196	58	
197	59	 Isomer 1
198	59	 Isomer 2

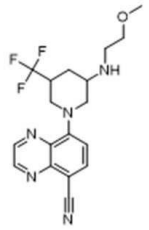
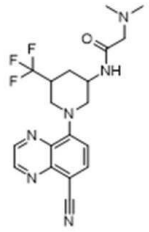
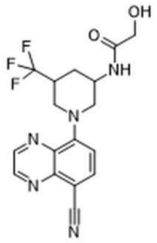
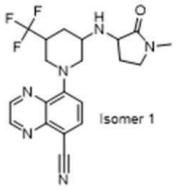
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
199	57	
200	60	
201	27	
202	27	
203	27	

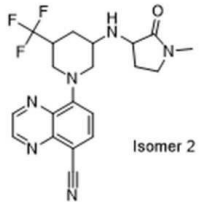
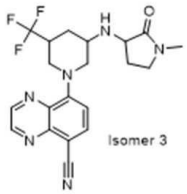
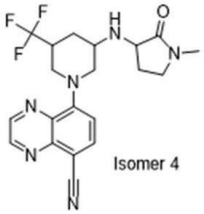
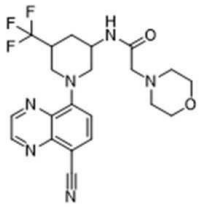
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
204	61	
205	61	
206	62	
207	63	

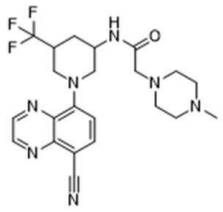
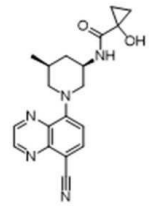
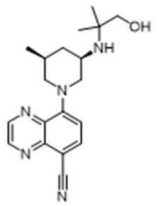
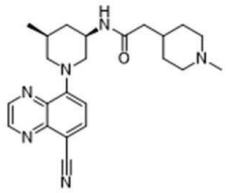
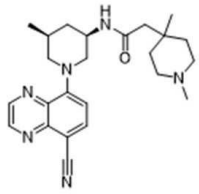
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
208	63	 Isomer 2
209	61	
210	64	
211	65	 Isomer 1
212	65	 Isomer 2

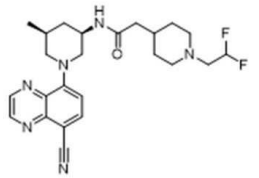
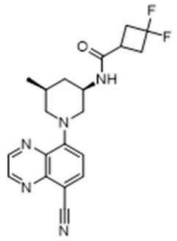
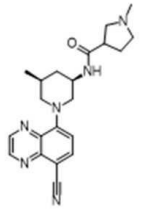
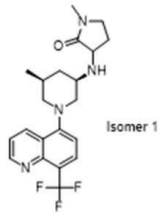
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
213	66	
214	66	
215	66	
216	67	

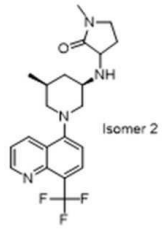
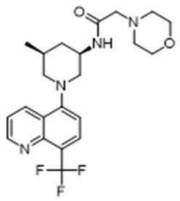
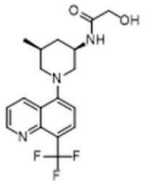
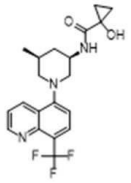
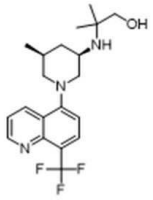
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
217	66	
218	66	
219	67	
220	66	

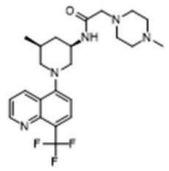
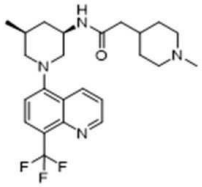
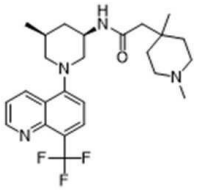
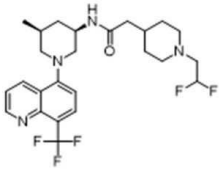
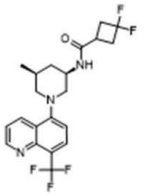
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
221	68	
222	40	
223	40	
224	69	

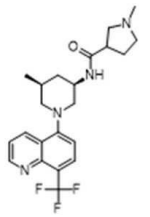
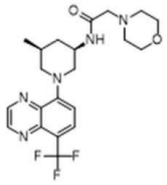
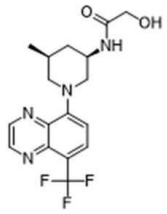
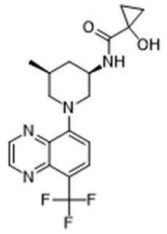
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
225	69	 Isomer 2
226	69	 Isomer 3
227	69	 Isomer 4
228	40	

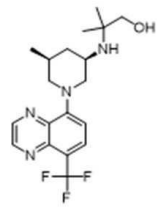
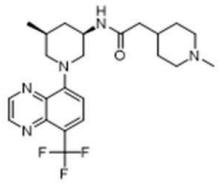
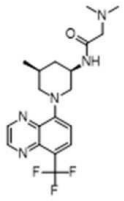
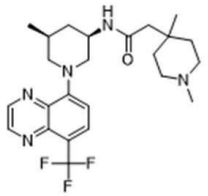
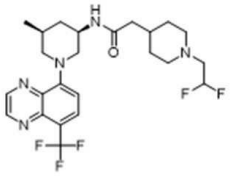
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
229	40	
230	10	
231	70	
232	10	
233	10	

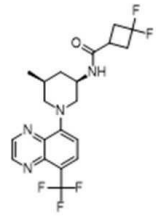
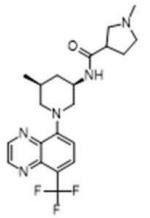
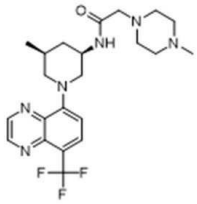
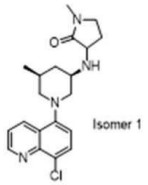
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
234	10	
235	10	
236	10	
237	69	 Isomer 1

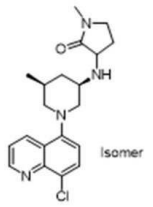
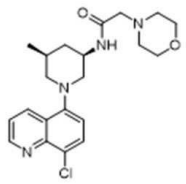
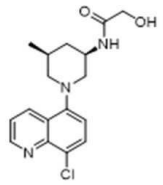
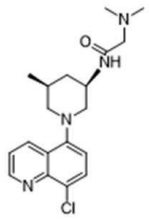
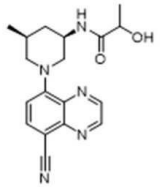
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
238	69	
239	57	
240	57	
241	57	
242	70	

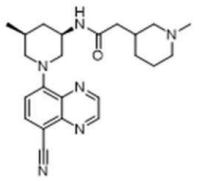
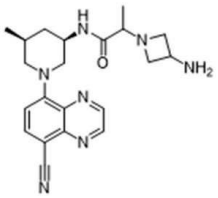
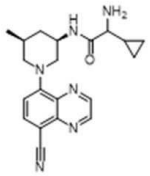
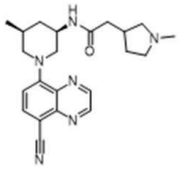
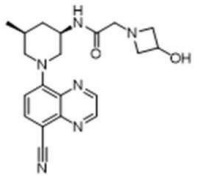
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
243	57	
244	57	
245	57	
246	57	
247	57	

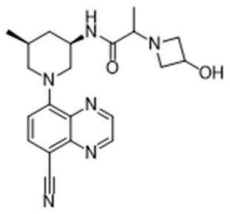
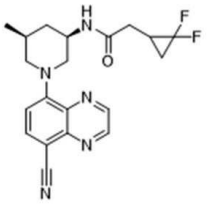
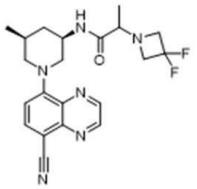
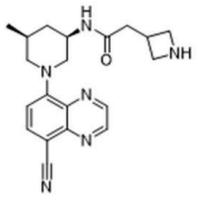
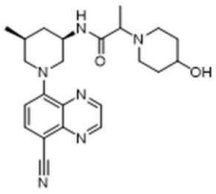
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
248	57	
249	71	
250	71	
251	71	

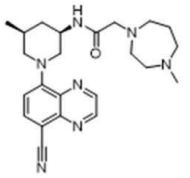
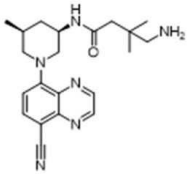
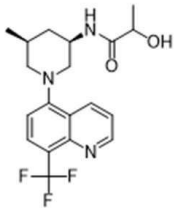
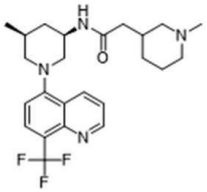
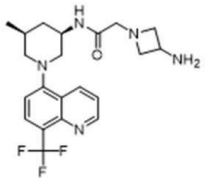
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
252	70	
253	71	
254	71	
255	71	
256	71	

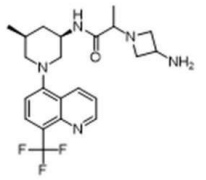
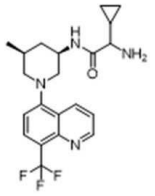
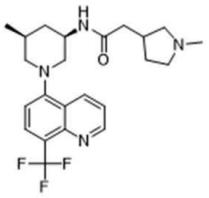
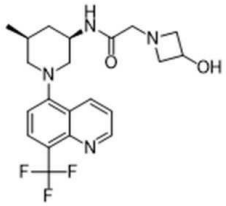
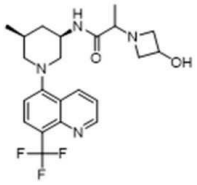
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
257	71	
258	71	
259	71	
260	72	 Isomer 1

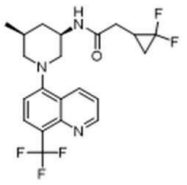
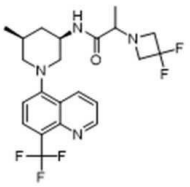
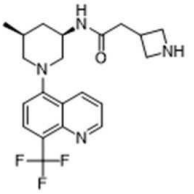
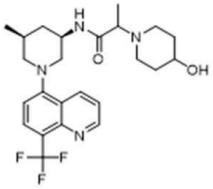
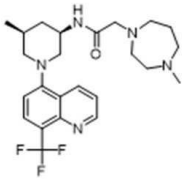
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
261	72	
262	73	
263	73	
264	73	
265	10	

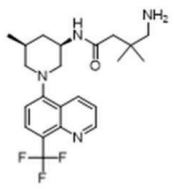
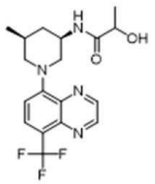
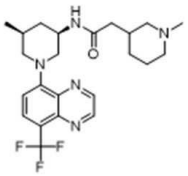
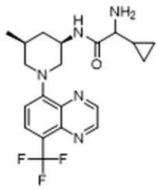
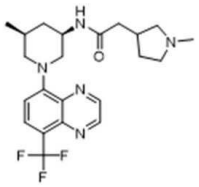
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
266	10	
267	74	
268	13	
269	10	
270	75	

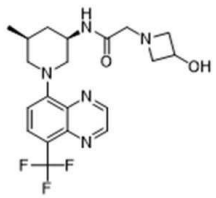
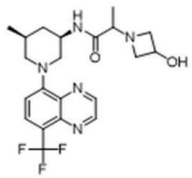
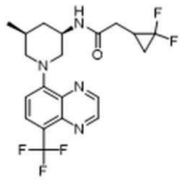
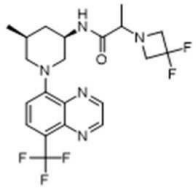
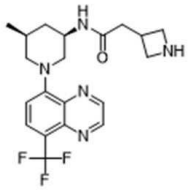
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
271	75	
272	76	
273	75	
274	77	
275	75	

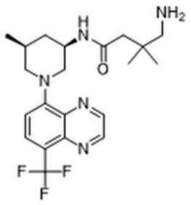
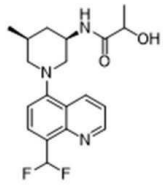
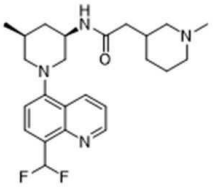
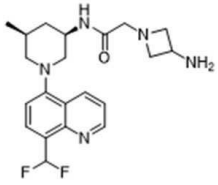
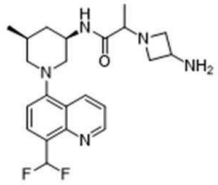
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
276	78	
277	13	
278	57	
279	57	
280	79	

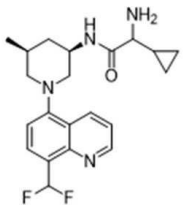
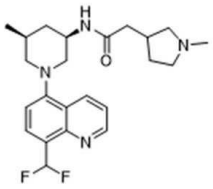
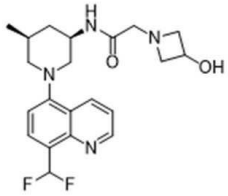
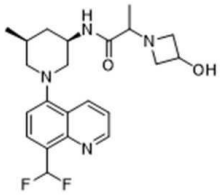
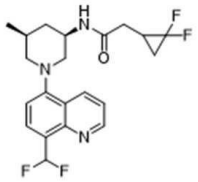
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
281	80	
282	80	
283	57	
284	75	
285	75	

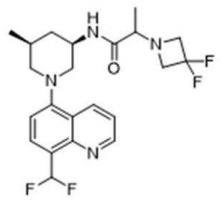
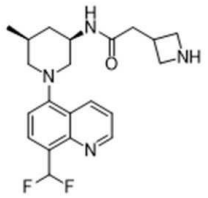
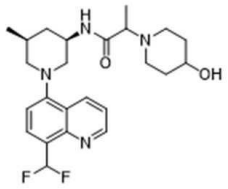
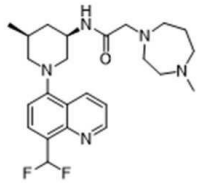
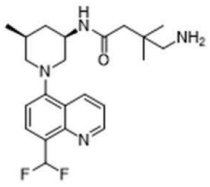
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
286	76	
287	57	
288	80	
289	57	
290	78	

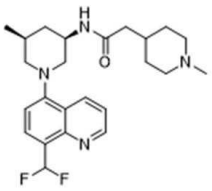
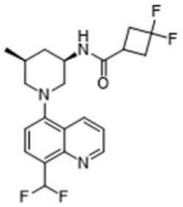
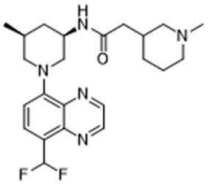
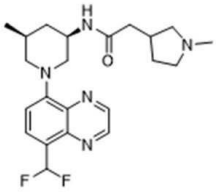
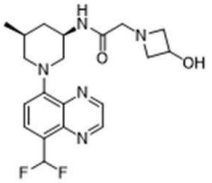
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
291	80	
292	71	
293	71	
294	81	
295	71	

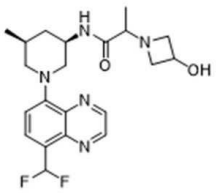
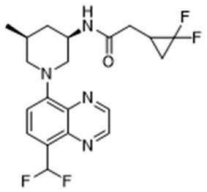
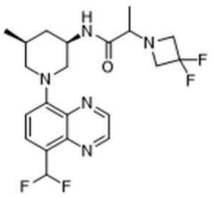
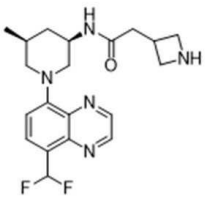
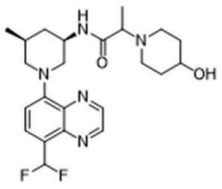
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
296	75	
297	75	
298	76	
299	71	
300	81	

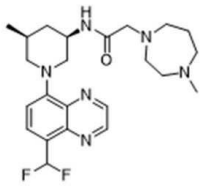
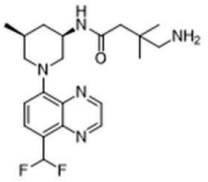
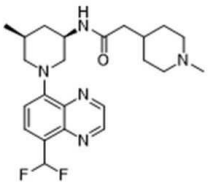
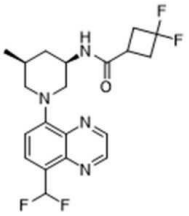
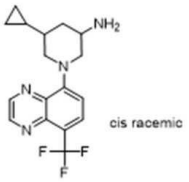
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
301	81	
302	61	
303	61	
304	82	
305	83	

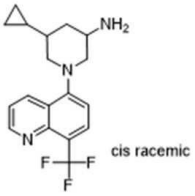
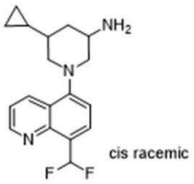
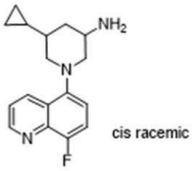
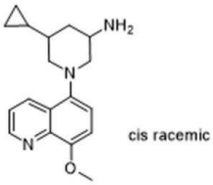
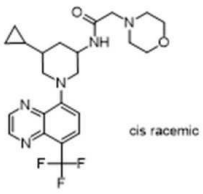
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
306	83	
307	61	
308	75	
309	75	
310	76	

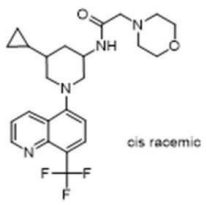
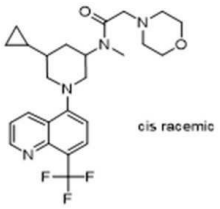
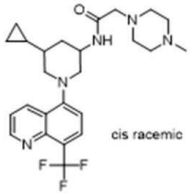
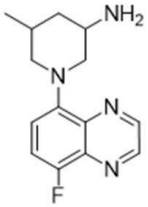
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
311	61	
312	83	
313	61	
314	78	
315	83	

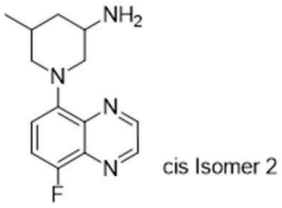
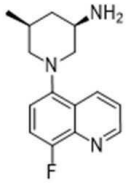
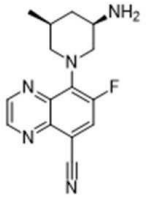
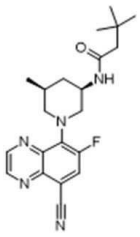
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
316	61	
317	61	
318	61	
319	61	
320	75	

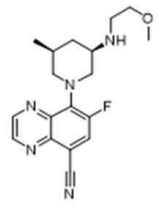
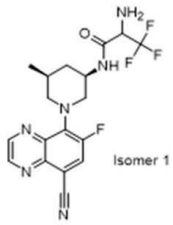
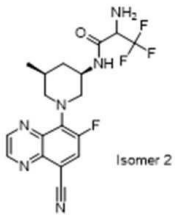
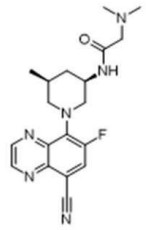
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
321	75	
322	76	
323	61	
324	83	
325	61	

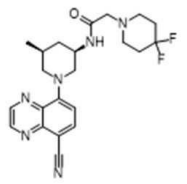
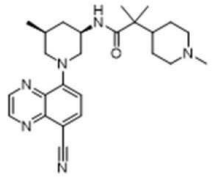
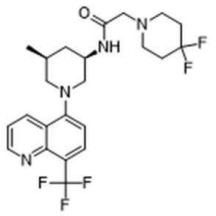
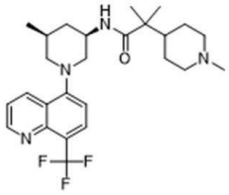
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
326	78	
327	83	
328	61	
329	61	
330	84	 cis racemic

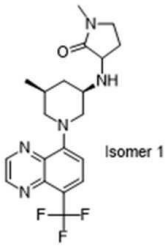
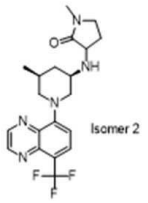
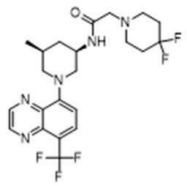
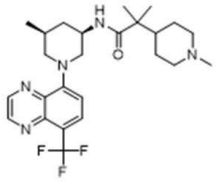
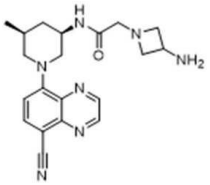
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
331	84	 cis racemic
332	85	 cis racemic
333	84	 cis racemic
334	84	 cis racemic
335	86	 cis racemic

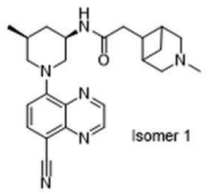
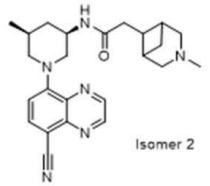
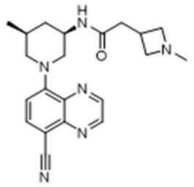
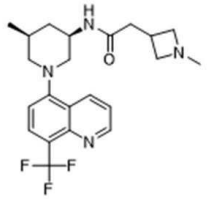
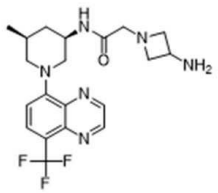
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
336	86	 cis racemic
337	87	 cis racemic
338	86	 cis racemic
339	88	 cis Isomer 1

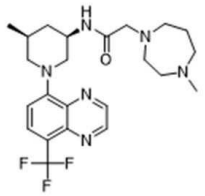
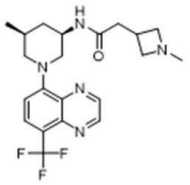
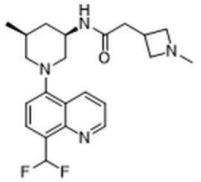
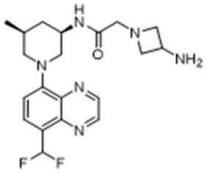
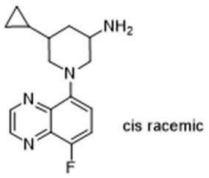
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
340	88	 cis Isomer 2
341	89	
342	90	
343	91	

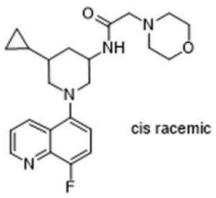
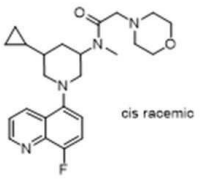
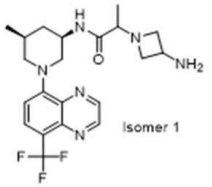
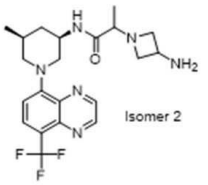
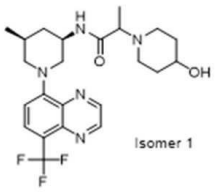
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
344	95	
345	93	 Isomer 1
346	93	 Isomer 2
347	94	

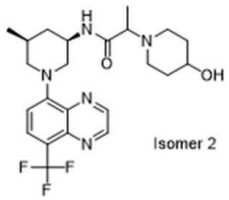
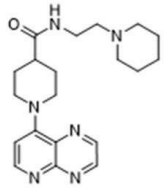
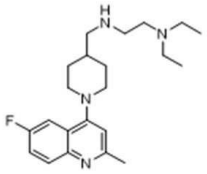
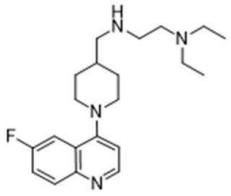
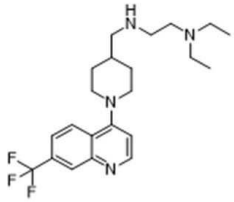
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
348	95	
349	96	
350	95	
351	96	

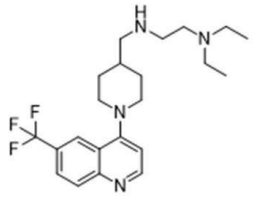
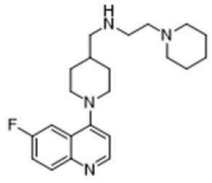
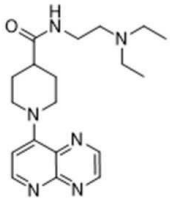
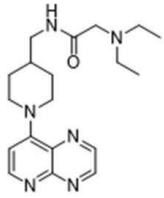
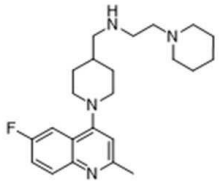
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
352	97	
353	98	
354	95	
355	96	
356	98	

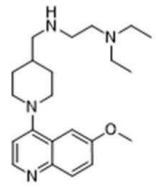
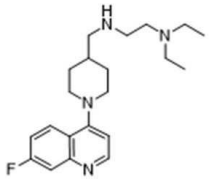
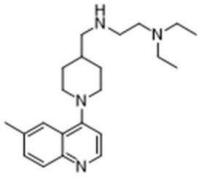
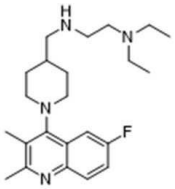
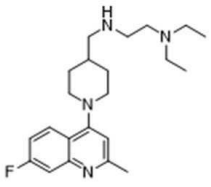
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
357	99	
358	99	
359	100	
360	100	
361	82	

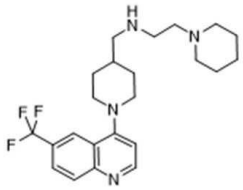
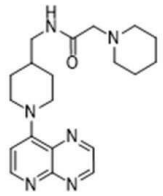
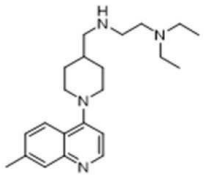
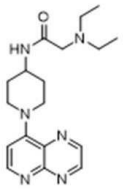
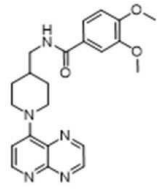
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
362	78	
363	100	
364	100	
365	82	
366	101	 cis racemic

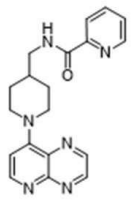
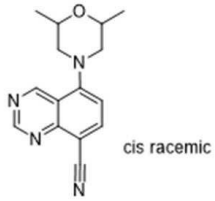
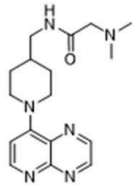
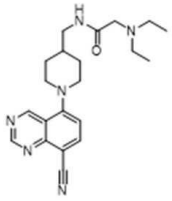
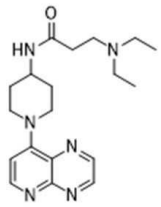
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
367	102	 cis racemic
368	103	 cis racemic
369	104	 Isomer 1
370	104	 Isomer 2
371	104	 Isomer 1

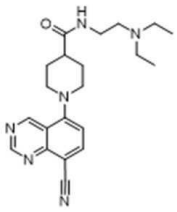
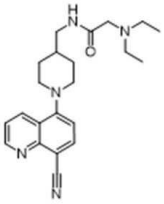
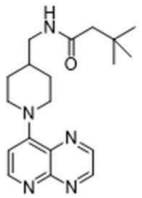
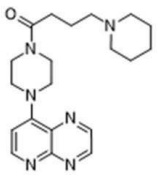
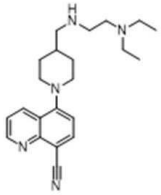
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
372	104	
373	105	
374	106	
375	106	
376	106	

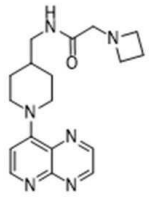
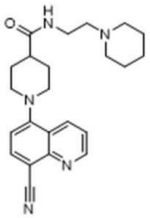
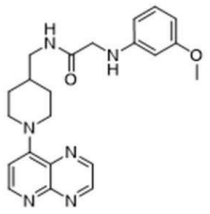
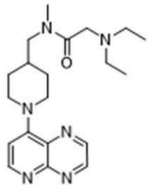
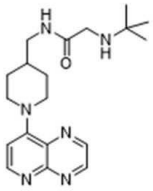
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
377	106	
378	106	
379	105	
380	105	
381	106	

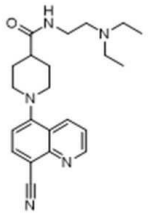
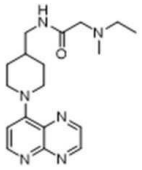
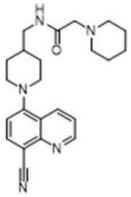
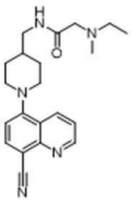
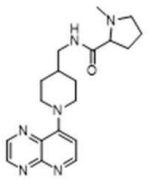
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
382	106	
383	106	
384	106	
385	106	
386	106	

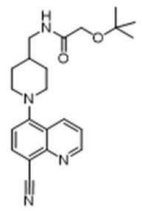
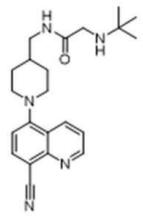
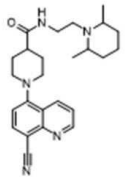
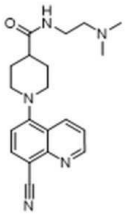
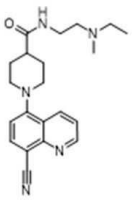
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
387	106	
388	7	
389	106	
390	7	
391	7	

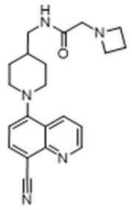
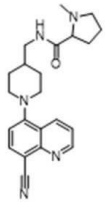
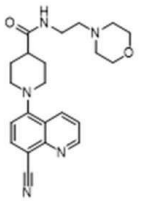
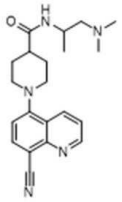
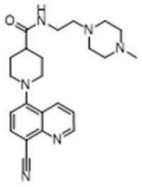
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
392	7	
393	107	 cis racemic
394	7	
395	108	
396	7	

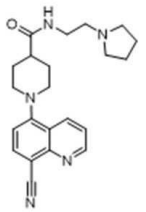
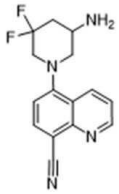
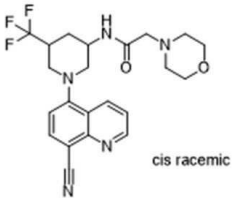
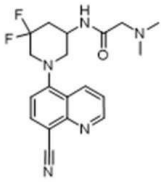
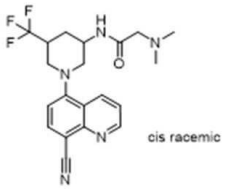
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
397	108	
398	108	
399	7	
400	7	
401	106	

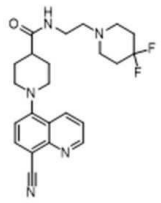
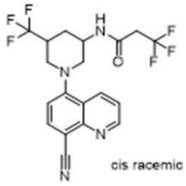
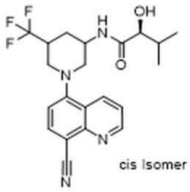
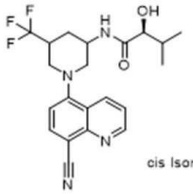
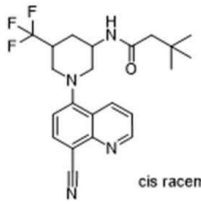
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
402	7	
403	108	
404	109	
405	7	
406	109	

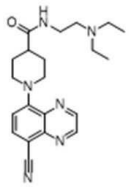
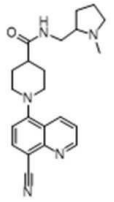
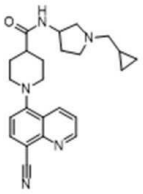
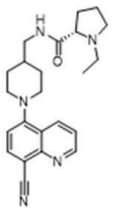
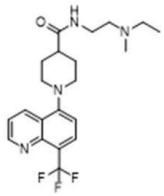
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
407	108	
408	7	
409	7	
410	7	
411	7	

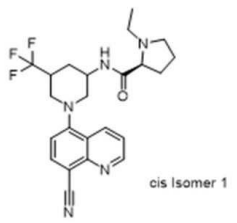
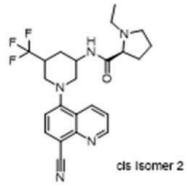
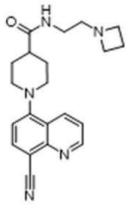
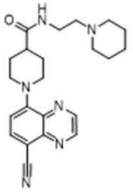
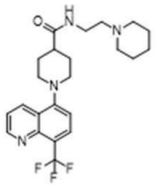
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
412	7	
413	109	
414	1	
415	1	
416	1	

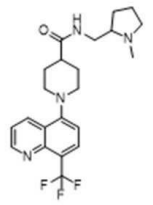
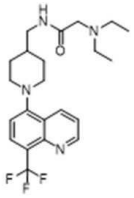
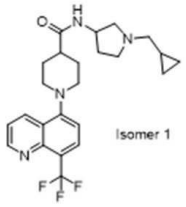
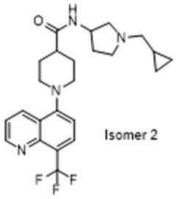
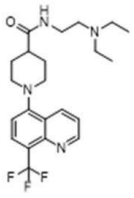
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
417	7	
418	7	
419	1	
420	1	
421	1	

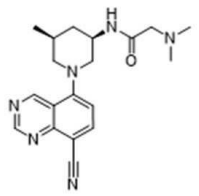
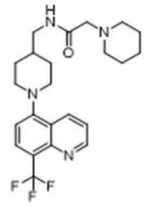
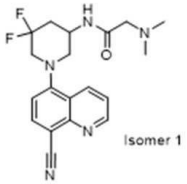
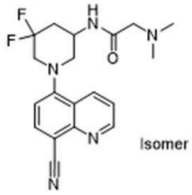
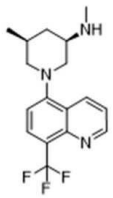
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
422	1	
423	30	
424	40	 cis racemic
425	110	
426	40	 cis racemic

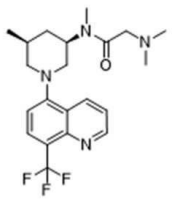
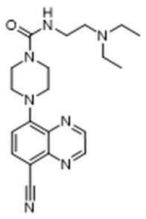
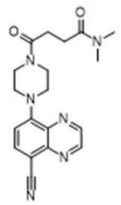
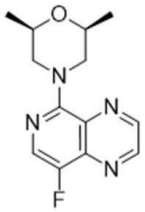
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
427	1	
428	40	 cis racemic
429	41	 cis isomer 1
430	41	 cis isomer 2
431	40	 cis racemic

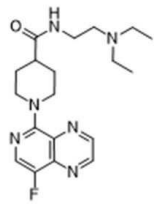
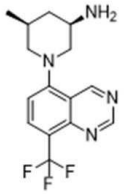
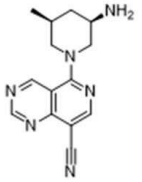
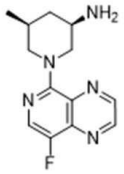
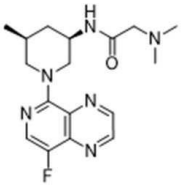
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
432	105	
433	1	
434	1	
435	1	
436	111	

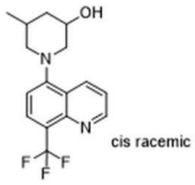
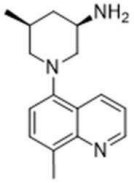
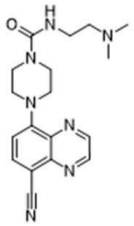
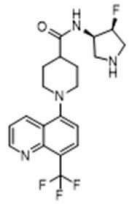
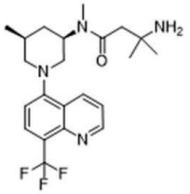
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
437	41	 cis Isomer 1
438	41	 cis Isomer 2
439	1	
440	1	
441	111	

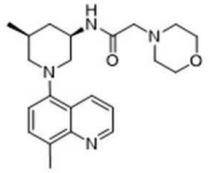
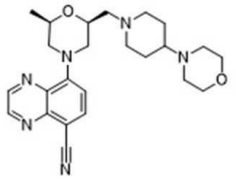
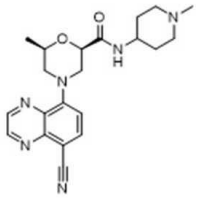
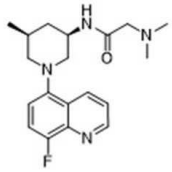
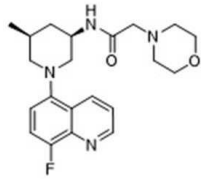
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
442	111	
443	112	
444	113	 Isomer 1
445	113	 Isomer 2
446	111	

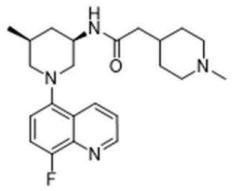
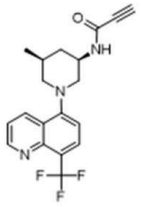
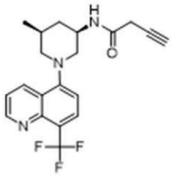
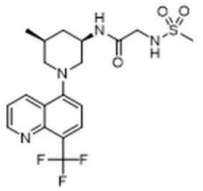
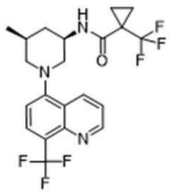
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
447	114	
448	112	
449	115	 Isomer 1
450	115	 Isomer 2
451	116	

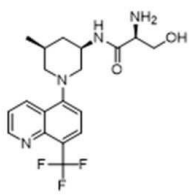
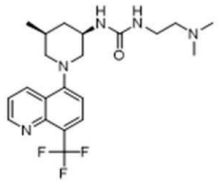
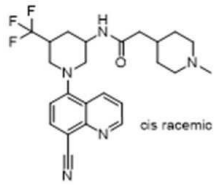
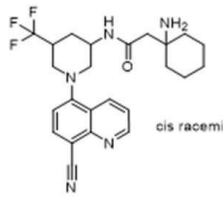
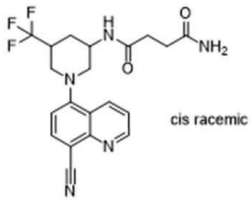
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
452	117	
453	118	
454	1	
455	107	

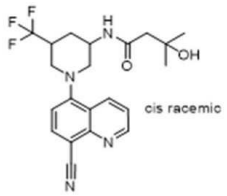
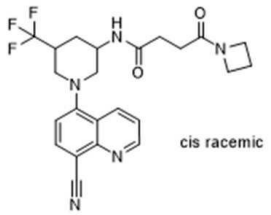
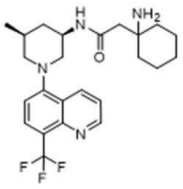
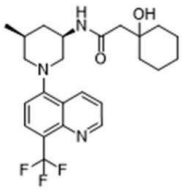
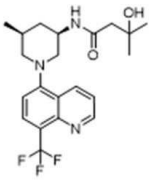
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
456	1	
457	32	
458	119	
459	32	
460	114	

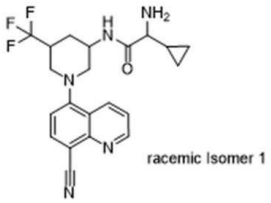
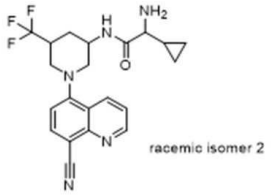
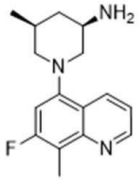
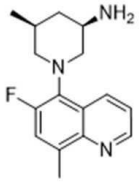
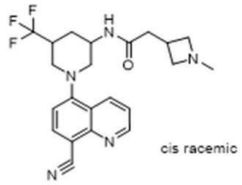
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
461	119	 cis racemic
462	89	
463	118	
464	120	
465	121	

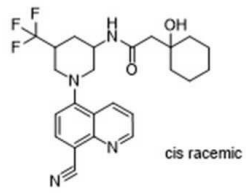
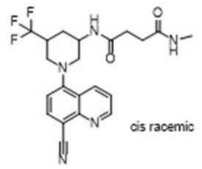
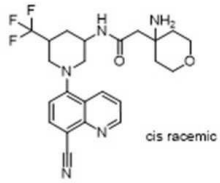
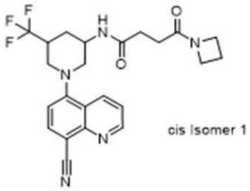
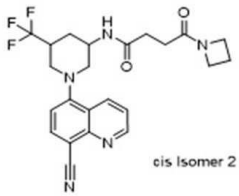
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
466	114	
467	22	
468	25	
469	114	
470	114	

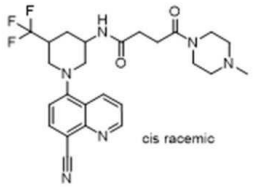
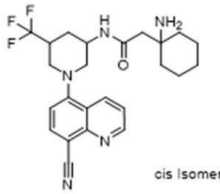
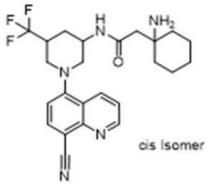
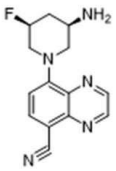
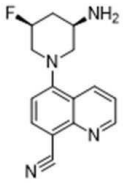
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
471	114	
472	57	
473	57	
474	57	
475	57	

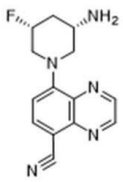
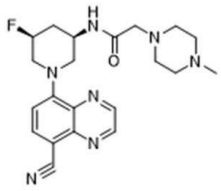
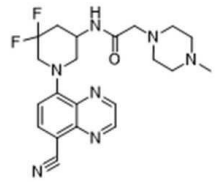
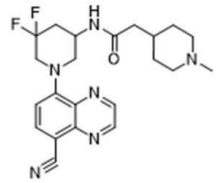
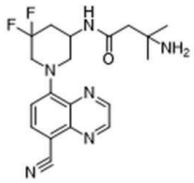
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
476	80	
477	121	
478	122	 cis racemic
479	123	 cis racemic
480	124	 cis racemic

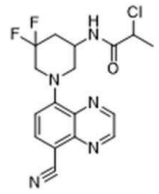
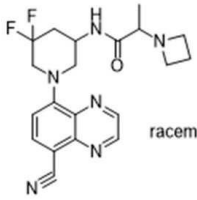
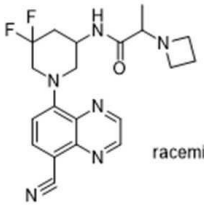
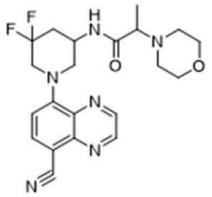
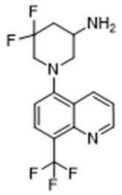
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
481	122	
482	124	
483	123	
484	122	
485	122	

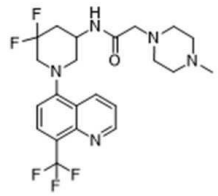
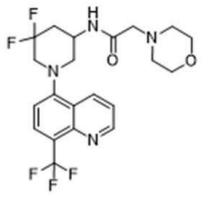
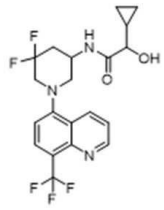
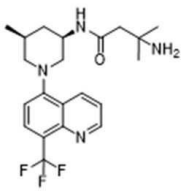
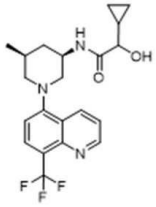
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
486	123	 racemic isomer 1
487	123	 racemic isomer 2
488	125	
489	125	
490	122	 cis racemic

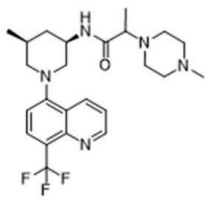
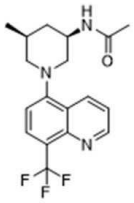
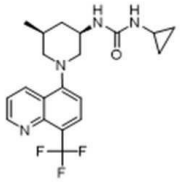
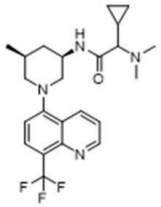
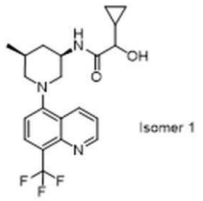
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
491	122	 cis racemic
492	124	 cis racemic
493	123	 cis racemic
494	126	 cis Isomer 1
495	126	 cis Isomer 2

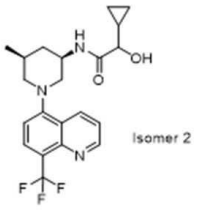
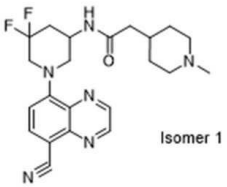
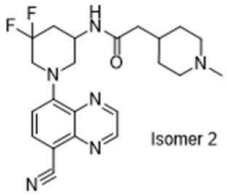
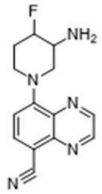
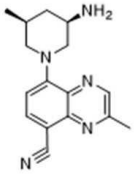
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
496	122	 cis racemic
497	126	 cis isomer 1
498	126	 cis isomer 2
499	127	
500	127	

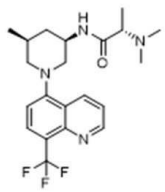
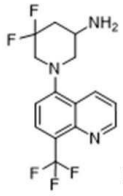
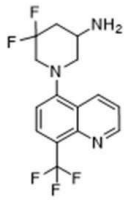
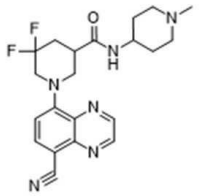
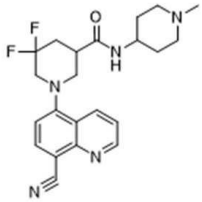
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
501	127	
502	128	
503	129	
504	129	
505	130	

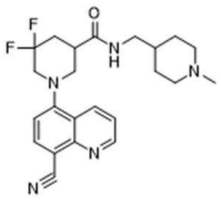
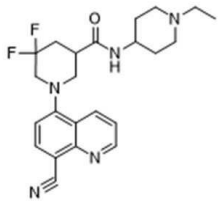
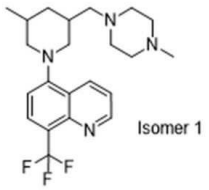
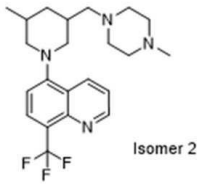
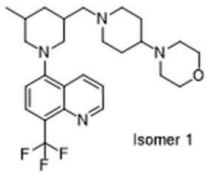
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
506	129	
507	131	 racemic Isomer 1
508	131	 racemic Isomer 2
509	131	
510	30	

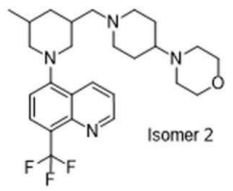
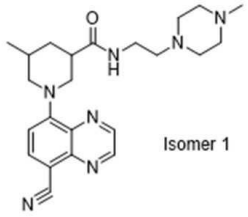
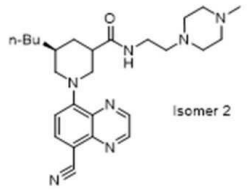
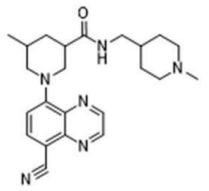
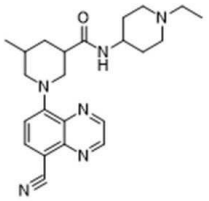
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
511	40	
512	40	
513	40	
514	80	
515	57	

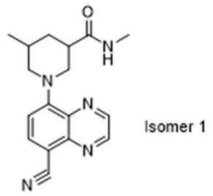
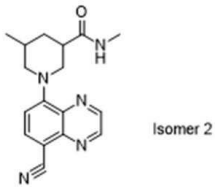
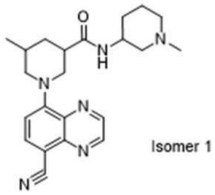
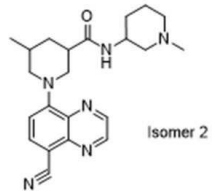
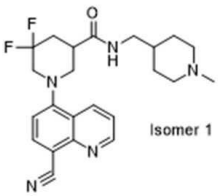
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
516	57	
517	57	
518	132	
519	57	
520	126	 Isomer 1

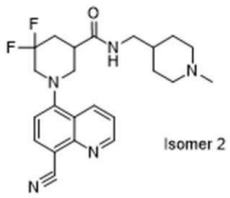
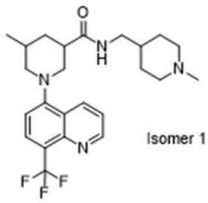
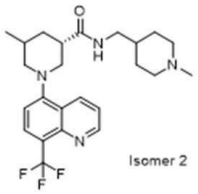
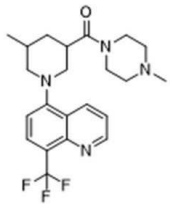
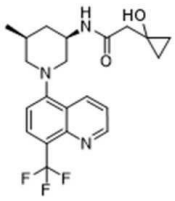
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
521	126	 Isomer 2
522	126	 Isomer 1
523	126	 Isomer 2
524	30	
525	133	

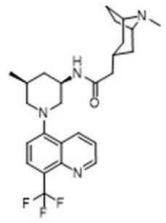
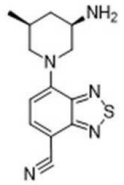
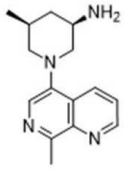
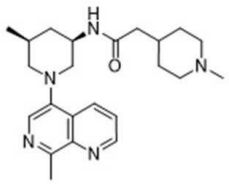
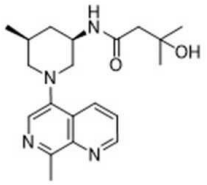
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
526	57	
527	126	 Isomer 1
528	126	 Isomer 2
529	134	
530	134	

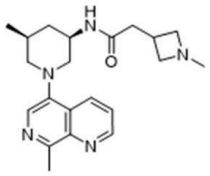
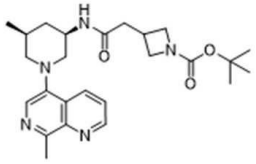
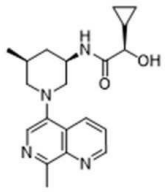
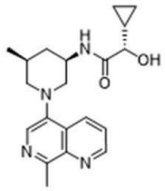
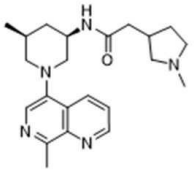
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
531	134	
532	134	
533	135	 Isomer 1
534	135	 Isomer 2
535	135	 Isomer 1

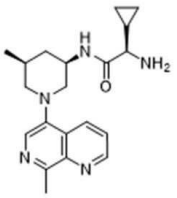
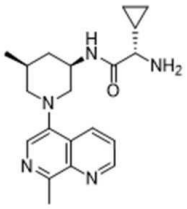
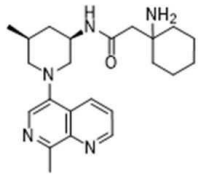
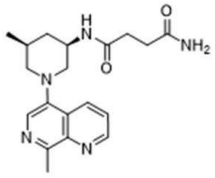
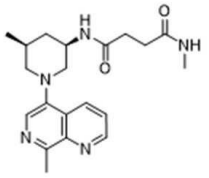
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
536	135	 Isomer 2
537	134	 Isomer 1
538	134	 Isomer 2
539	134	
540	134	

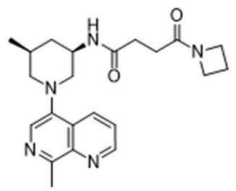
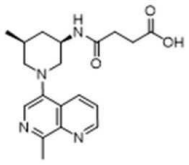
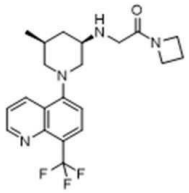
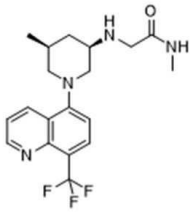
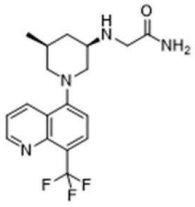
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
541	134	 Isomer 1
542	134	 Isomer 2
543	134	 Isomer 1
544	134	 Isomer 2
545	136	 Isomer 1

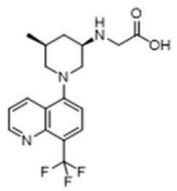
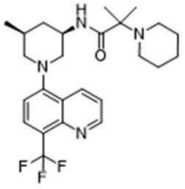
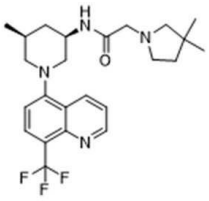
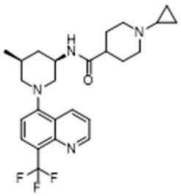
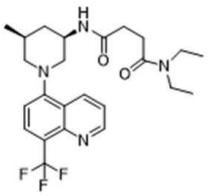
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
546	136	 Isomer 2
547	134	 Isomer 1
548	134	 Isomer 2
549	134	
550	57	

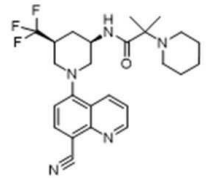
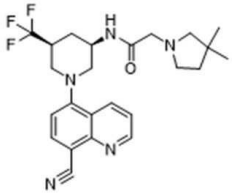
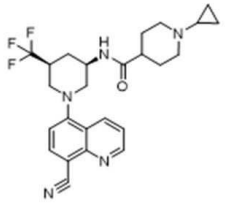
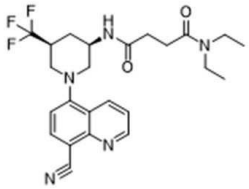
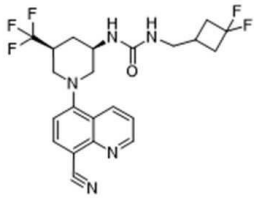
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
551	57	
552	137	
553	30	
554	122	
555	122	

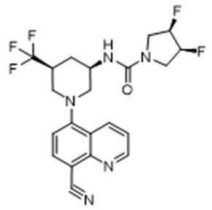
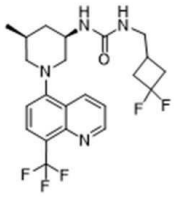
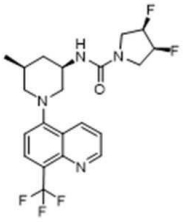
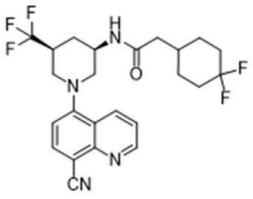
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
556	122	
557	122	
558	122	
559	122	
560	122	

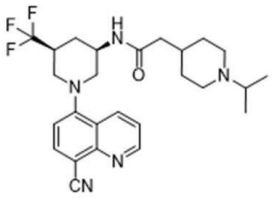
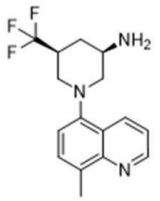
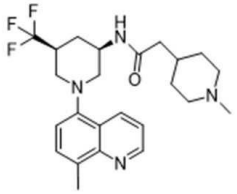
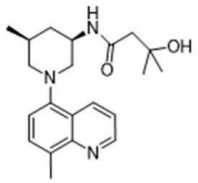
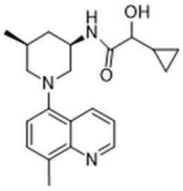
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
561	123	
562	123	
563	123	
564	124	
565	124	

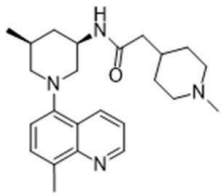
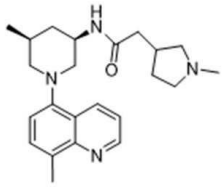
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
566	124	
567	138	
568	139	
569	139	
570	139	

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
571	140	
572	57	
573	57	
574	57	
575	57	

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
576	40	
577	40	
578	40	
579	40	
580	141	

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
581	141	
582	141	
583	141	
584	40	

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
585	40	
586	89	
587	94	
588	94	
589	94	

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
590	94	
591	94	

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 약제학적으로 허용가능한 아주반트,담체 또는 비이클을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

환자 또는 생물학적 샘플 내 TLR7/8, 또는 이의 돌연변이 활성을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 상기 환자에 투여하거나 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

치료가 필요한 환자에서 TLR7/8 매개 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 질환은 류마티스 관절염, 건선 관절염, 오스테오관절염, 전신홍반루푸스, 루푸스 신장염, 강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis), 골다공증, 전신 경화증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 대장 질환(크론병 및 궤양성 대장염), 고면역글로불린형증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리요피린-관련 주기적 증후군(Cryopyrin-associated periodic syndromes), 슈니츌라 증후군(Schnitzler's syndrome), 전신성 소아 특발성 관절염(Systemic Juvenile idiopathic Arthritis), 어덜트 온셋 스틸병(Adult's onset Still's disease), 통풍, 거짓통풍, SAPHO 증후군, 캐슬만병(Castleman's disease), 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리액병, DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor antagonist), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

대상의 암을 치료하는 방법으로서, 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 상기 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2015년 12월 17일에 출원된 US 임시출원 제62/268,765호 및 2016년 6월 23일에 출원된 US 임시출원 제 62/353,603호의 이익을 청구한다. 상기 언급된 출원의 내용은 이들 전체로서 참조로서 여기에 통합되어 있다.

[0002] 본 발명은 톨-유사 수용체 7/8 (TLR7/8) 안타고니스트로서 화학식(I)의 화합물 및 면역 질환, 및 TLR7/8 과발현과 관련된 다른 질환의 치료에서 이들의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0003] 다른 특이성들을 갖는 10개 수용체들의 유전자 패밀리를 포함하는 현재 톨-유사 수용체(TLR)는, 세포성 병원균 패턴 인식 시스템의 일부이며, 이는 다양한 감염(박테리아, 바이러스, 곰팡이류)에 대한 방어를 위하여 진화되어 왔다. TLR의 활성화는, 예를 들어 인터페론의 방출 및 특정 면역 세포의 활성화로 시토카인 반응을 유도한다. 조직 중 선택된 TLRs의 기능적인 발현은 매우 다르다. 수용체의 일부는, 예를 들어 상피 세포 위의 TLR4(E.coli 지질다당류 LPS에 의해 자극됨), 또는 특정 면역 세포의 엔도솜 막에 위치한 TLR3, 7, 8 및 9와 같이 세포 표면에 위치된다. 후자는 핵산에 의해 모두 활성화되나, 이들 다양한 타입의 이들을 인식한다. 예를 들어, TLR9는 CpG 서브시퀀스를 포함하는 단일가닥 DNA에 의해 활성화되며, TLR7 및 8은 단일가닥 RNA에 의해 활성화되고, TLR3은 이중가닥 RNA에 의해 활성화된다.

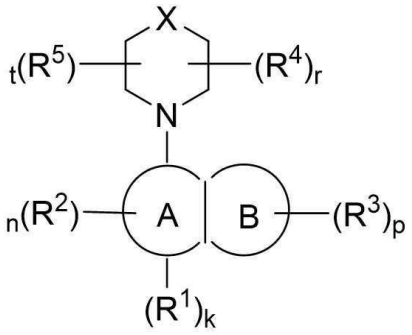
[0004] TLRs는 다양한 자가면역 및 염증성 질환과 관련이 되어 있고, 가장 확실한 예는 전신홍반루푸스의 발병에서 TLR7에 의해 주어지는 역할이다 (Barrat and Coffman, Immunol Rev, 223:271-283, 2008). 추가적으로, TLR8 다형성(polymorphism)은 류마티스 관절염과 관련이 있었다 (Enevold et al., J Rheumatol, 37:905-10, 2010). 다양한 TLR7, TLR8 및 TLR9 억제제가 설명되어 있지만, 추가적 TLR 억제제가 바람직하다. 특히, 하나 이상의 TLR7, TLR8 및 TLR9에 대한 억제적 모티프를 갖는 폴리뉴클레오티드는 대상(예를 들어, 자가면역 질환 또는 염증성 질병을 갖는 환자)에서 면역 반응을 정확하게 억제할 필요가 있다.

[0005] 수년 동안, 암 치료를 위하여 TLR7, 8 또는 9 아고니스트에 의해 유도된 강한 면역 활성화를 탐사하는 전세계적인 강력한 노력이 진행중이다. 그러나, 암 면역치료는 오랜 실패 역사를 경험해왔다. 그럼에도, 최근에, 암 면역 감시 및 이로 인한 면역 세포의 서브세포의 기능에 대한 지식이 급격하게 개선되었다. TLR7 또는 TLR9 아고니스트는 암 단일- 또는 병행 요법에 대한 임상 개발 단계에 있거나, 또는 백신 아주분트로서 임상 단계에 있다. 암 면역치료에 대한 TLR 아고니스트 접근은 e.g. 시토카인, 인터페론 또는 1가 백신접종을 사용하는 초기 노력과 차이가 있다. TLR 아고니스트 매개 면역 활성화는 특정 면역 세포(주로 수지상세포 및 B-세포, 그후 다른 세포)를 통한 다면발현성이며, 이는 타고난 면역 반응 및 적응적 면역 반응을 만들어낸다. 게다가, 단지 인터페론뿐만 아니라, 많은 다른 동형(iso형태)도 함께 유도되고, 타입I(알파, 베타)뿐만 아니라 (간접적으로) 타입II(감마, NK 세포)도 유도된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일 양상에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 용매화물, 염, 수화물 및 스테레오아이소머를 제공한다.



[0007] I

[0008] 또 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하며, 이는 TLR7 및 TLR8의 이중 안타코니스트이다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 TLR7/8에 관련된 질병의 치료 및/또는 예방에 적당한 화학식(I)의 화합물을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물, 특히 인간의 질병에서 TLR7/8의 활성 또는 기능을 조절, 특히 억제할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0009] 본 발명의 또 다른 양상에 따라 자가-면역 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[0010] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 TLR7 또는 TLR8에 대해 선택적인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

[0011] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 TLR7 및 TLR8에 대해 선택적인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] *1.본 발명의 화합물의 일반 설명*

[0013] 특정 양상에서, 본 발명은 TLR7/8의 안타고니스트를 대비한다. 일부 실시예에서, 그러한 화합물은 여기 설명된 화학식의 화합물들, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 각 변수는 여기 정의되고 설명되어 있다.

[0014] *2.화합물 및 정의*

[0015] 본 발명의 화합물은 일반적으로 상술된 것들을 포함하며, 여기 개시된 류, 하부류 및 종들에 의해 더 설명된다. 여기 사용된 것으로서, 다음 정의들은 다르게 지정되지 않는 한 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위하여, 화학 원소는 원소주기율표[CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 다음에 설명되어 있다: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 이의 전체 내용은 참조로서 여기 통합되어 있다.

[0016] 여기 사용된 용어 "앨리패틱" 또는 "앨리패틱기"는, 완전하게 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는 직쇄 (i.e., 비분지된) 또는 분지된, 치환된 또는 비치환된 탄화수소 사슬, 또는 완전하게 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는 모노시클릭 탄화수소 또는 비시클릭 탄화수소이나, 아로마틱이 아닌 것 (또한 여기서는 "카보시클" "시클로앨리패틱" 또는 "시클로알킬")을 의미하며, 이는 분자의 나머지에 대한 단일 부착점을 갖는다. 다르게 특정되지 않는 한, 앨리패틱기는 1-6 앨리패틱 탄소 원자을 포함한다. 일부 실시예에서, 앨리패틱기는 1-5 앨리패틱 탄소 원자을 포함한다. 다른 실시예에서, 앨리패틱기는 1-4 앨리패틱 탄소 원자을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 앨리패틱기는 1-3 앨리패틱 탄소 원자을 포함하고, 또 다른 실시예에서, 앨리패틱기는 1-2 앨리패틱 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, "시클로앨리패틱" (또는 "카보시클" 또는 "시클로알킬")는 완전하게 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하나 아로마틱이 아닌 모노시클릭 C_3-C_6 탄화수소를 의미하며, 분자의 나머지에 대한 단일의 부착점을 갖는다. 예시적 앨리패틱기는 선형 또는 분지된, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐 기 및 이들의 하이브리드이며, 예를 들어 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐이다.

[0017] 용어 "저급 알킬"은 C_{1-4} 직쇄 또는 분지된 알킬 기를 의미한다. 예시적 저급 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸을 의미한다.

[0018] 용어 "저급 할로알킬"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지된 알킬 기를 의미한다.

[0019] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 또는 인 (임의 산화된 형태의 질소, 황, 또는 인; 4차화된 형태의 임의 염기성 질소 또는; 헤테로시클릭 링의 치환가능한 질소, 예를들어 N (3,4-디히드로-2*H*-피롤릴에서 처럼), NH (피롤리디닐에서 처럼) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리디닐에서 처럼)을 포함)을 의미한다.

[0020] 여기 사용된 용어 "불포화된"은, 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0021] 여기 사용된, 용어 "2가 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화된 또는 불포화된, 직쇄 또는 분지된, 탄화수소 사슬"은, 여기 정의된 직쇄 또는 분지된 2가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 사슬을 의미한다.

[0022] 용어 "알킬렌" 은 2가 알킬 기를 의미한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌 기이며, i.e., $-(CH_2)_n-$, 여기서 n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬는 폴리메틸렌 기로서, 여기서 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환체로 교체된다. 적당한 치환체는 치환된 앨리패틱기에 대해 이하 설명된 것들을 포함한다.

[0023] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 기를 의미한다. 치환된 알케닐렌 사슬은, 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는

폴리메틸렌기이며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 치환체에 의해 교체된다. 적당한 치환체는 치환된 앨리패틱기에 대해 이하 설명된 것들을 포함한다.

[0024] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I을 의미한다.

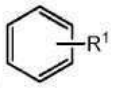
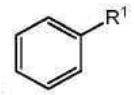
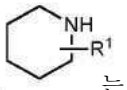
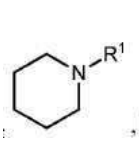
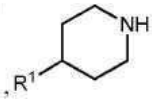
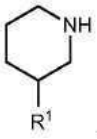
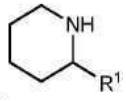
[0025] 단독 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서 처럼 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은, 총 5 내지 14 링 원자를 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 링 시스템을 의미하며, 여기서 상기 시스템에서 적어도 하나의 링은, 아로마틱이고, 상기 시스템에서 각 링은 3 내지 7 링 원자를 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 링"과 교환가능하게 사용된다. 본 발명의 특정 실시예에서, "아릴"은 아로마틱 링 시스템을 의미한다. 예시적 아릴 기는 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 및 이와 유사한 것이며, 이는 선택적으로 하나 이상의 치환체를 포함한다. 또한, 여기 사용된 용어 "아릴"의 범위 내에, 아로마틱링이 하나 이상의 비-아로마틱링에 접합된 기가 포함되며, 예를 들어 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로나프틸, 및 이와 유사한 것이다.

[0026] 단독 또는 보다 큰 모이어티, e.g., "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 5 내지 10 링 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9 링 원자를 갖고; 시클릭 어레이에 편재된 6, 10, 또는 14 π 전자를 갖고; 및 탄소 원자 외에 1 내지 5개 헤테로원자를 갖는 기를 의미한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 의미하고, 임의 산화된 형태의 질소 또는 황, 및 임의 4차화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴 기는, 제한없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 여기 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 또한, 헤테로아로마틱 링이 하나 이상의 아릴, 시클로앨리패틱, 또는 헤테로시클릴 링에 접합된 기를 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 부착점은 헤테로아로마틱 링 위에 있다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 선택적으로 모노- 또는 비시클릭이다. 용어 "헤테로아릴" 은 용어 "헤테로아릴 링", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로아로마틱"과 상호 교환가능하게 사용되며, 이들 용어 중 임의 것은 선택적으로 치환된 링을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0027] 여기 사용된 용어 "헤테로시클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼" 및 "헤테로시클릭 링" 는 교환가능하게 사용되며, 포화되거나 또는 부분적으로 불포화되며, 탄소원자 외에 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4의 여기 정의된 헤테로원자를 갖는, 안정한 5- 내지 7-구성원자 모노시클릭 또는 7-10-구성원자 비시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 의미한다. 헤테로시클의 링 원자를 의미하는 것으로 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소으로부터 선택된 0-3 헤테로원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 링에서, 상기 질소는, N (3,4-디히드로-2*H*-피롤릴에서처럼), NH (피롤리디닐에서 처럼), 또는 $^{+}$NR (*N*-치환된 피롤리디닐에서 처럼)이다.

[0028] 헤테로시클릭 링은 결과적으로 안정한 구조를 얻게되는 임의 헤테로원자 또는 탄소 원자의 펜던트 기에 부착될 수 있고, 임의 링 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 그러한 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 제한없이, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴뉴클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로시클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 링", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 모이어티" 및 "헤테로시클릭 라디칼"는, 여기서 교환가능하게 사용되며, 또한 헤테로시클릴 링이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로앨리패틱 링에 접합된 기, 예를 들어 인돌리닐, 3*H*-인돌릴, 크로마닐, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐를 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 부착점은 헤테로시클릴 링 위에 있다. 헤테로시클릴 기는 선택적으로 모노- 또는 비시클릭이다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은, 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 상기 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0029] 여기 사용된 용어 "부분적으로 불포화된" 은, 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 링 모이어티를 의미한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은, 불포화 다중 사이트를 갖는 링을 포함하고자 하는 것이나 여기 정의된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하고자 하는 것은 아니다.

[0030] 여기 설명된 것으로서, 본 발명의 특정 화합물은, "선택적으로 치환된" 모이어티을 포함한다. 일반적으로, 용어 "선택적으로" 에 의해 선행되거나 선행되지 않은 용어 "치환된"은, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적당한 치환체로 교체된 것을 의미한다. "치환된" 은 구조에서 내포하거나 명백한 하나 이상의 수소에 적용한다 (e.g.,  는 적어도  를 의미하고; 및  는 적어도    또는  을 의미한다. 다르게 지정하지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는, 상기 기의 각 치환가능한 위치에 적당한 치환체를 가지며, 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되며, 상기 치환체는, 모든 위치에서 동일하거나 다르다. 본 발명에 의해 가시화된 치환체들의 조합은 바람직하게는 결과적으로 안정하거나 또는 화학적으로 용이한 화합물을 형성하는 것들이다. 여기 사용된 용어 "안정한"은, 여기 개시된 하나 이상의 목적을 위하여 이들의 제조, 검출 및 특정 실시예에서, 이들의 회수, 정제 및 사용을 가능하게 하는 조건이 주어질 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 의미한다.

[0031] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자 위의 적당한 1가 치환체는, 독립적으로 중수소; 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R° 으로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 으로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 으로 선택적으로 치환된 -CH=CHPh; R° 으로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, SC(S)SR° ; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌)O-N(R°)2; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌)C(O)O-N(R°)2이며; 여기서 각 R° 는 이하 정의된 것과 같이 선택적으로 치환되며, 독립적으로 수소, C_{1-6} 앨리패틱, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6 구성원자 헤테로아릴 링), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 출현된 R° 는 이들의 사이의 원자와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 3-12-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 모노- 또는 비시클릭 링을 형성하며, 이는 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환된다.

[0032] R° (또는 2개 독립적으로 출현된 R° 가 이들 사이의 원자와 함께 형성된 링) 위의 적당한 1가 치환체는, 독립적으로 중수소, 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; -O(할로$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌)C(O)$OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$ 이며, 여기서 각 $R^\bullet$ 는 비치환되거나, 또는 "할로"에 의해 선행되는 경우에는 하나 이상의 할로겐으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 앨리패틱, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링으로부터 선택된다. R° 의 포화된 탄소 원자 위의 적당한 2가 치환체는 =O 및 =S을 포함한다.

[0033] "선택적으로 치환된" 기의 포화된 탄소원자 위의 적당한 2가 치환체는 다음을 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$,

=NNHC(O)R^*, =NNHC(O)OR^*, =NNHS(O)$_2R^*$, =NR^*, =NOR^*, -O(C(R^*_2))$_{2-3}$O-, 또는 -S(C(R^*_2))$_{2-3}$S-, 여기서 각 독립된 R^*은, 수소, 이하 정의된 것처럼 치환된 C_{1-6} 알리패틱, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링으로부터 선택된다. "선택적으로 치환된 기"의 인접한 치환가능한 탄소에 결합된 적당한 2가 치환체는 다음을 포함한다: -O(CR^*_2)$_{2-3}$O-, 여기서 각 독립된 R^*은 수소, 이하 정의된 것과 같이 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알리패틱, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링으로부터 선택된다.

[0034] R^*의 알리패틱기 위의 적당한 치환체는, 할로겐, -$R^●$, -(할로$R^●$), -OH, -O$R^●$, -O(할로$R^●$), -CN, -C(O)OH, -C(O)O$R^●$, -NH_2, -NH$R^●$, -N$R^●_2$, 또는 -NO_2을 포함하며, 여기서 각 $R^●$는 비치환되거나, 또는 "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 알리패틱, -CH_2Ph, -O(CH_2)$_{0-1}$Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이다.

[0035] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 질소 위의 적당한 치환체는, -R^+, -NR^+_2, -C(O)R^+, -C(O)OR^+, -C(O)C(O)R^+, -C(O)CH_2C(O)R^+, -S(O)$_2R^+$, -S(O)$_2$NR^+_2, -C(S)NR^+_2, -C(NH)NR^+_2, 또는 -N(R^+)S(O)$_2R^+$을 포함하며; 여기서 각 R^+는 독립적으로 수소, 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알리패틱, 비치환된 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 출현한 R^+는, 이들 사이의 원자와 함께, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-12-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 모노- 또는 비시클릭 링을 형성한다.

[0036] R^+의 알리패틱기 위의 적당한 치환체는, 독립적으로 할로겐, -$R^●$, -(할로$R^●$), -OH, -O$R^●$, -O(할로$R^●$), -CN, -C(O)OH, -C(O)O$R^●$, -NH_2, -NH$R^●$, -N$R^●_2$, 또는 -NO_2이며, 여기서 각 $R^●$는 비치환되거나, 또는 "할로"로 선행되는 경우에, 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 알리패틱, -CH_2Ph, -O(CH_2)$_{0-1}$Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-구성원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이다.

[0037] 특정 실시예에서, 용어 "선택적으로 치환된", "선택적으로 치환된 알킬," "선택적으로 치환된 "선택적으로 치환된 알케닐," "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 카르보시클릭," "선택적으로 치환된 아릴", " 선택적으로 치환된 헤테로아릴," "선택적으로 치환된 헤테로시클릭," 및 여기 사용된 임의 다른 선택적으로 치환된 기는, 그 위의 하나, 2, 또는 3 또는 그 이상의 수소 원자를 이에 제한되지는 않지만, 다음을 포함하는 전형적인 치환체로 독립적으로 치환되거나 비치환된 기를 의미한다:

[0038] -F, -Cl, -Br, -I, 중수소,

[0039] -OH, 보호된 히드록시, 알콕시, 옥소, 티오옥소,

[0040] -NO_2, -CN, CF_3, N_3,

[0041] -NH_2, 보호된 아미노, -NH 알킬, -NH 알케닐, -NH 알키닐, -NH 시클로알킬, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -NH-헤테로시클릭, -디알킬아미노, -디아릴아미노, -디헤테로아릴아미노,

[0042] -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-시클로알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-헤테로시클릭,

[0043] -C(O)-알킬, -C(O)-알케닐, -C(O)-알키닐, -C(O)-카르보시클릴, -C(O)-아릴, -C(O)-헤테로아릴, -C(O)-헤테로시클릴,

[0044] -$CONH_2$, -CONH-알킬, -CONH-알케닐, -CONH-알키닐, -CONH-카르보시클릴, -CONH-아릴, -CONH-헤테로아릴,

-CONH-헤테로시클릴,

[0045] $-OCO_2-$ 알킬, $-OCO_2-$알케닐, $-OCO_2-$알키닐, $-OCO_2-$카르보시클릴, $-OCO_2-$아릴, $-OCO_2-$헤테로아릴, $-OCO_2-$헤테로시클릴, $-OCONH_2$, -OCONH-알킬, -OCONH-알케닐, -OCONH-알키닐, -OCONH-카르보시클릴, -OCONH-아릴, -OCONH-헤테로아릴, -OCONH- 헤테로시클릴,

[0046] -NHC(O)-알킬, -NHC(O)-알케닐, -NHC(O)-알키닐, -NHC(O)-카르보시클릴, -NHC(O)-아릴, -NHC(O)-헤테로아릴, -NHC(O)-헤테로시클릴, $-NHCO_2-$알킬, $-NHCO_2-$알케닐, $-NHCO_2-$알키닐, $-NHCO_2-$카르보시클릴, $-NHCO_2-$아릴, $-NHCO_2-$헤테로아릴, $-NHCO_2-$헤테로시클릴, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH-알킬, -NHC(O)NH-알케닐, -NHC(O)NH-알케닐, -NHC(O)NH-카르보시클릴, -NHC(O)NH-아릴, -NHC(O)NH-헤테로아릴, -NHC(O)NH-헤테로시클릴, $NHC(S)NH_2$, -NHC(S)NH-알킬, -NHC(S)NH-알케닐, -NHC(S)NH- 알키닐, -NHC(S)NH-카르보시클릴, -NHC(S)NH-아릴, -NHC(S)NH-헤테로아릴, -NHC(S)NH-헤테로시클릴, $-NHC(NH)NH_2$, -NHC(NH)NH-알킬, -NHC(NH)NH-알케닐, -NHC(NH)NH-알케닐, -NHC(NH)NH-카르보시클릴, -NHC(NH)NH-아릴, -NHC(NH)NH-헤테로아릴, -NHC(NH)NH-헤테로시클릴, -NHC(NH)-알킬, -NHC(NH)-알케닐, -NHC(NH)-알케닐, -NHC(NH)-카르보시클릴, -NHC(NH)-아릴, -NHC(NH)-헤테로아릴, -NHC(NH)-헤테로시클릴,

[0047] -C(NH)NH-알킬, -C(NH)NH-알케닐, -C(NH)NH-알키닐, -C(NH)NH-카르보시클릴, -C(NH)NH-아릴, -C(NH)NH-헤테로아릴, -C(NH)NH-헤테로시클릴,

[0048] -S(O)-알킬, - S(O)-알케닐, - S(O)-알키닐, - S(O)-카르보시클릴, - S(O)-아릴, - S(O)-헤테로아릴, -S(O)-헤테로시클릴 $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-$알킬, $-SO_2NH-$알케닐, $-SO_2NH-$알키닐, $-SO_2NH-$카르보시클릴, $-SO_2NH-$아릴, $-SO_2NH-$헤테로아릴, $-SO_2NH-$ 헤테로시클릴,

[0049] $-NHSO_2-$알킬, $-NHSO_2-$알케닐, $-NHSO_2-$알키닐, $-NHSO_2-$카르보시클릴, $-NHSO_2-$아릴, $-NHSO_2-$헤테로아릴, $-NHSO_2-$헤테로시클릴,

[0050] $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$,

[0051] -모노-, 디-, 또는 트리-알킬 실릴,

[0052] -알킬, -알케닐, -알키닐, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로시클로알킬, -시클로알킬, -카르보시클릭, -헤테로시클릭, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH, -S- 알킬, -S- 알케닐, -S-알키닐, -S-카르보시클릴, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-헤테로시클릴, 또는 메틸티오메틸.

[0053] 여기 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 것 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적당한 염을 의미하며, 합리적인 이익/위험 비에 비례한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 종래 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, S. M. Berge et al.은, J. 약제학적 Sciences, 1977, 66, 1-19에서 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하고 있으며, 참조로서 여기 통합되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래한 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산부가염의 예는, 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 함께, 또는 당해 기술분야에 사용된 다른 방법, 예를 들어 이온 교환에 의해 형성된 아미노기의 염들이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0054] 적당한 염기 유래 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적 알칼리 또

는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 게다가 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한 때, 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 상대이온, 예를 들어 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0055] 달리 언급하지 않는 한, 여기 설명된 구조들은 또한 상기 구조의 모든 아이소머릭 (e.g., 엔안티오머릭, 디아스테레오머릭, 및 지오메트릭 (또는 컨포메이셔널)) 형태; 예를 들어, 각 비대칭 센터의 R 및 S 입체배치, Z 및 E 이중 결합 아이소머, 및 Z 및 E 컨포메이셔널 아이소머를 포함하는 것을 의미한다. 그러므로, 본 발명의 단일의 입체화학적 아이소머뿐만 아니라 엔안티오머릭, 디아스테레오머릭, 및 지오메트릭 (또는 컨포메이셔널) 혼합물은 본 발명의 범위 내이다. 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토우토머릭 형태가 본 발명의 범위 내이다.

[0056] 추가적으로, 달리 언급하지 않는 한, 여기 설명된 구조들은 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재에만 차이가 있는 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소 교체, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소에 의한 탄소 교체를 포함하는 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내이다. 일부 실시예에서, 상기 기는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다.

[0057] 게다가, 화학식 I의 화합물은 이의 동위원소-표지된 형태를 포함하는 것을 의미한다. 화학식 I의 화합물의 동위원소-표지된 형태는 통상 자연적으로 발생하는 원자의 원자량 또는 질량수와 다른 원자량 또는 질량수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 상기 화합물의 하나 이상의 원자가 교체되는 것을 제외하고는 본 화합물과 동일한 것이다. 용이하게 상업적으로 이용가능하고 잘 알려진 방법으로 화학식 I의 화합물 내로 통합될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}CI를 각각 포함한다. 하나 이상의 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 프로드러그 또는 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 일부로 의도된다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 수 많은 유리한 방법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 방사성 동위원소, 예를 들어 ^{3}H 또는 ^{14}C가 통합되어 있는 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은, 약제 및/또는 기질 조직 분포 분석에 적당하다. 이들 방사성 동위원소, i.e. 삼중수소 (^{3}H) 및 탄소-14 (^{14}C)는, 단순한 제조 및 우수한 검출성에 따라 특히 바람직하다. 보다 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소 (^{2}H)를 화학식 I의 화합물로 통합하는 것은, 동위원소-표지된 화합물의 보다 높은 신진대사 안정성 때문에 치료적 장점을 갖는다. 보다 높은 신진대사 안정성은 증가된 인비보 반감기 또는 보다 낮은 복용량으로 직접적으로 번역되며, 이는 대부분의 환경하에서 본 발명의 바람직한 예를 대표할 것이다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은, 비-동위원소-표지된 반응체를 용이하게 이용가능한 동위원소-표지된 반응체로 교체하면서, 통상 합성 반응식 및 관련된 설명, 본 명세서의 실시예 부분 및 제조부분에서 설명된 절차를, 수행하는 것으로 제조될 수 있다.

[0058] 중수소 (^{2}H)는 1차적 동력학적 동위원소 효과의 방법으로 상기 화합물의 산화적 신진대사를 조절하기 위한 목적을 위하여 화학식 I의 화합물 내로 또한 통합될 수 있다. 1차 동력학적 동위원소 효과는, 동위원소 핵의 교환 결과로서, 결국 동위원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지의 변화로 야기된 화학 반응 속도의 변화이다. 보다 무거운 동위원소의 교환은 통상 화학결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추게 되고 따라서 속도-제한 절단의 속도를 줄이게 된다. 만약 결합 절단이 다중-생성물 반응의 좌표를 따라 안장점(saddle-point) 영역 내 또는 그 인접해서 일어난다면, 생성물 분포비는 실질적으로 변경될 수 있다. 설명하자면: 중수소가 교체가능하지 않은 위치의 탄소에 결합되면, 속도 차이 k_M/k_D = 2-7가 적당하다. 이 속도 차이가 산화에 민감한 화학식 I의 화합물에 성공적으로 적용된다면, 인비보에서 이 화합물의 프로파일은 급격하게 변형되고 그 결과 개선된 약동학적 성질을 얻는다.

[0059] 치료제를 발견 및 개발할 때, 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 인비트로 성질을 바람직하게 유지하면서, 약동학적 파라미터를 최적화할 수 있다. 좋지 못한 약동학적 프로파일을 갖는 많은 화합물은 산화적 신진대사에 민감하다고 가정하는 것이 합리적이다. 현재 이용가능한 인비트로 간 마이크로솜 분석은, 이 타입의 산화적 신진대사 과정에 귀중한 정보를 제공하며, 이는 결과적으로 그러한 산화적 신진대사에 대한 저항성을 통하여, 화학식 I의 중수소화된 화합물을 합리적으로 디자인할 수 있게 한다. 이로 인하여 화학식 I의 화합물의 약동학적 프로파일에서 상당한 개선이 얻어지고, 인비보 반감기 (t/2), 최대 치료적 효과에서의 농도(C_{max}), 용량 반응 곡선 아래 면적(AUC), 및 F의 증가; 클리어런스, 용량 및 물질 단가의 감소라는 측면으로 정량적으로 표현될 수

있다.

[0060] 다음은 상기의 것을 설명하고자 한 것이다: 산화적 신진대사를 위한 잠재적 다중 공격 사이트, 예를 들어 벤질릭 수소 원자 및 질소 원자에 결합된 수소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물은, 다양한 조합의 수소 원자들이 중수소 원자에 의해 교체되어, 일부, 대부분 또는 모든 수소 원자들은 중수소 원자로 교체되는 일련의 유사물로서 제조된다. 반감기 결정은, 산화적 신진대사에 대한 저항성이 개선되는 정도를 우호적이고 정확하게 결정할 수 있게 한다. 이 방법에서, 모 화합물의 반감기는 이 타입의 중수소-수소 교환의 결과로서 100%까지 연장될 수 있다는 것이 결정된다.

[0061] 화학식 I의 화합물에서 중수소-수소 교환은 출발 화합물의 대사물질 스펙트럼의 우호적 변경을 할 수 있어, 원하지 않는 독성 대사물질을 줄이거나 제거할 수 있다. 예를 들어, 독성 대사물질이 탄소-수소(C-H) 결합 분열을 통해 일어난다면, 비록 특정 산화가 속도-결정 단계가 아니라 할지라도, 중수소화된 유사물은 원하지 않은 대사물질의 생성을 크게 줄이거나 제거할 것이라는 가정을 하는 것이 합리적일 수 있다. 게다가 중수소-수소 교환에 대한 기술 상태에 대한 정보가 발견될 수 있으며, 예를 들어 다음 문헌에서 발견될 수 있다: Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, 및 Jarman et al. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

[0062] 여기서 사용된, 용어 "조절자"는 측정가능한 친화도를 갖는 표적에 결합 및/또는 억제하는 화합물로서 정의된다. 특정 실시예에서, 조절자는 IC_{50} 및/또는 결합 상수가 약 50 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만 또는 약 10 nM 미만이다.

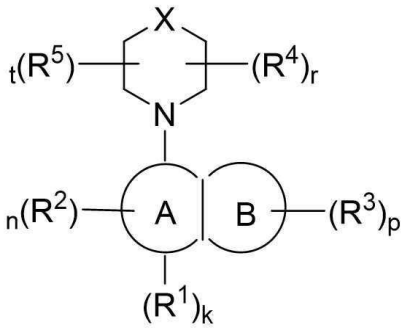
[0063] 여기 사용된 용어 "측정가능한 친화도" 및 "측정가능하게 억제하다"는, 본 발명의 화합물, 또는 이의 조성물을 포함하는 샘플, 및 상기 화합물, 또는 이의 조성물의 부존재시 TLR7/8, 및 TLR7/8을 포함하는 등가 샘플 사이의 TLR7/8 활성에서 측정가능한 변화를 의미한다.

[0064] 본 발명에 의해 가시화된 치환체 및 변수의 조합들은, 결과적으로 안정한 화합물을 형성하는 것들만이다. 여기 사용된 용어 "안정한"은, 제조가 가능하기에 충분한 안정성을 갖고 여기 설명된 목적(예를 들어, 대사에 치료적 또는 예방적 투여)에 유용한 충분한 기간 동안 화합물의 온전성을 유지하는 화합물을 의미한다.

[0065] 여기 변수의 임의 정의에서 화학적 기들의 설명은 하기 목록의 기의 단일기 또는 이들의 조합으로서 변수들의 정의를 포함한다. 여기 변수에 대한 예들의 설명은 임의 단일 실시예 또는 다른 실시예 또는 다른 부분과 병행한 실시예들을 포함한다.

[0066] *3.예시적 화합물의 설명*

[0067] 일 양상에 따라, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며:



I

[0068]

[0069] 여기서:

[0070] 링 A은, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 각각은 선택적으로 치환되며;

[0071] 링 B는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 각각은 선택적으로 치환되며;

[0072] R^1 는 부재, -H, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OMe, 또는 -CN이고;

[0073] 각 R^2는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0074] 각 R^3 는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0075] X는 $C(R^4)_2$, O, NR^4, S, $S(R^4)$, 또는 $S(R^4)_2$이며;

[0076] 각 R^4 는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0077] 각 R^5는 독립적으로 -H, -R, 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0078] 각 R는 독립적으로 수소, C_{1-6} 앨리패틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 각각은 선택적으로 치환되며; 또는

[0079] 동일 원자 위의 2개 R기는 이들에 부착된 원자와 함께, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 각각은 선택적으로 치환되며;

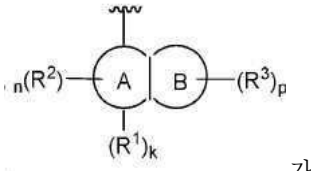
[0080] k 는 0 또는 1이며;

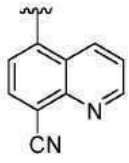
[0081] n 는 0, 1, 또는 2이며;

[0082] p 는 0, 1, 또는 2이며;

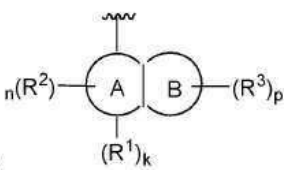
[0083] r 는 0, 1, 또는 2이며; 및

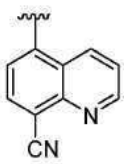
[0084] t 는 0, 1, 또는 2이다.

[0085] 특정 실시예에서, 

가 

이고, X가 CH_2일 때; R^4 는 H, 메틸, 또는 히드록실이 아니다.

[0086] 특정 실시예에서, 

가 

이고, X가 O일 때, R^4 는 $-C(O)N(R)_2$가 아니다.

[0087] 특정 실시예에서, R^1 는 없다.

[0088] 특정 실시예에서, R^1 는, -H이다.

[0089] 특정 실시예에서, R^1 는 $-CHF_2$이다.

[0090] 특정 실시예에서, R^1 은 $-CF_3$이다.

[0091] 특정 실시예에서, R^1 은 -OMe이다.

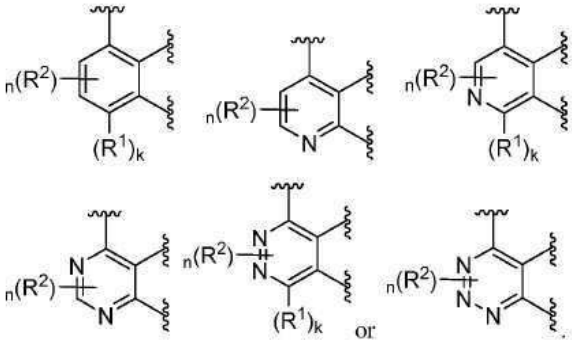
[0092] 특정 실시예에서, R^1 은 -CN이다.

[0093] 특정 실시예에서, 링 A는 C_6 아릴 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴이고; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0094] 특정 실시예에서, 링 A는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 트리아지닐이고; 각각은 선택적으로 치환된다.

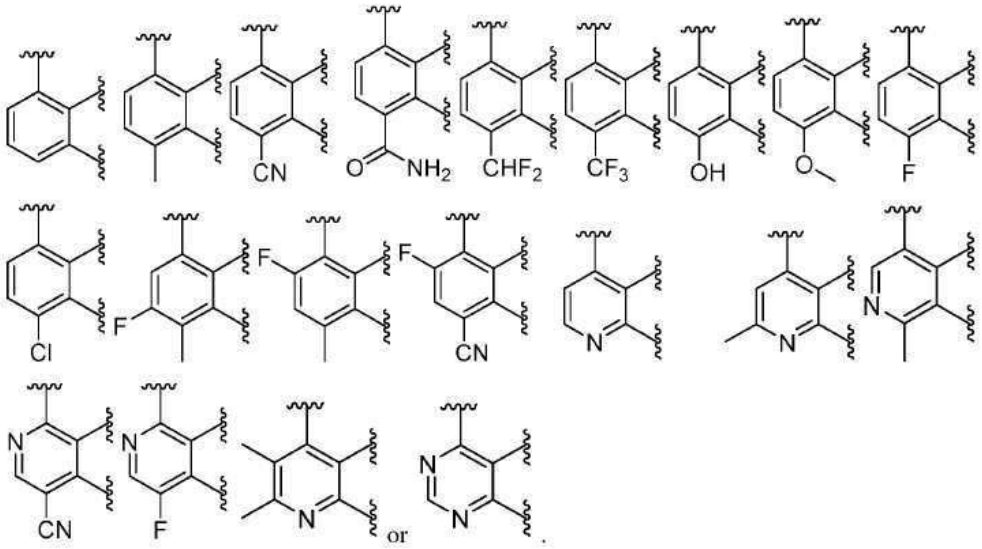
[0095] 특정 실시예에서, 링 A는 페닐, 피리딜, 또는 피리미디닐이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0096] 특정 실시예에서, 링 A는

[0097] 

[0098] 이다.

[0099] 특정 실시예에서, 링 A는

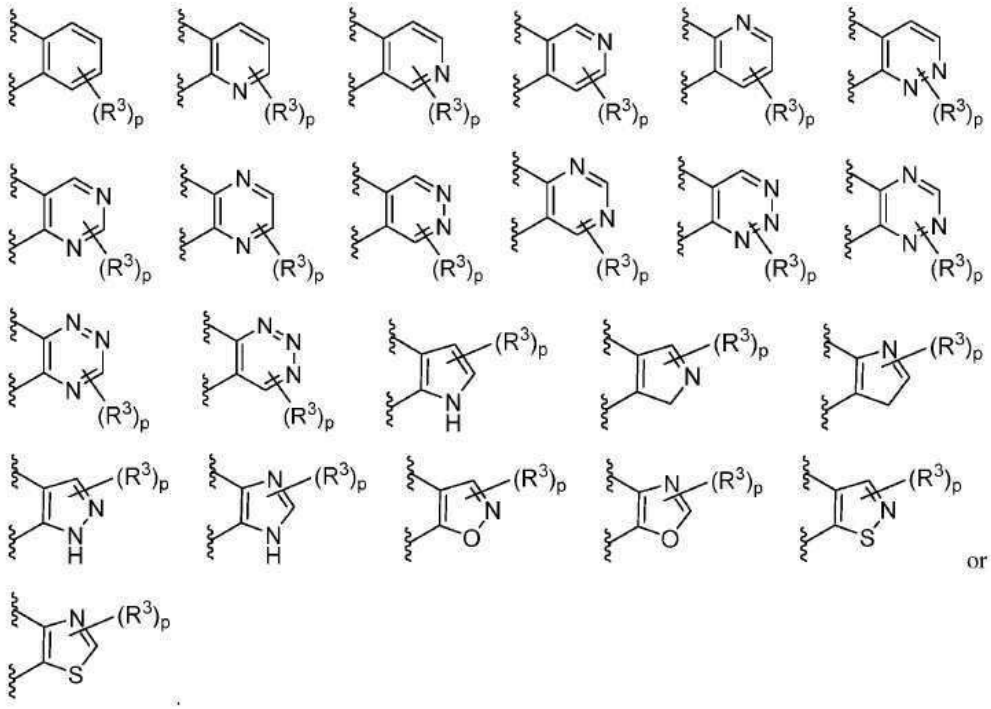
[0100] 

[0101] 이다.

[0102] 특정 실시예에서, 링 B는 C_6 아릴 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0103] 특정 실시예에서, 링 B은 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피롤, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 또는 티아졸이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

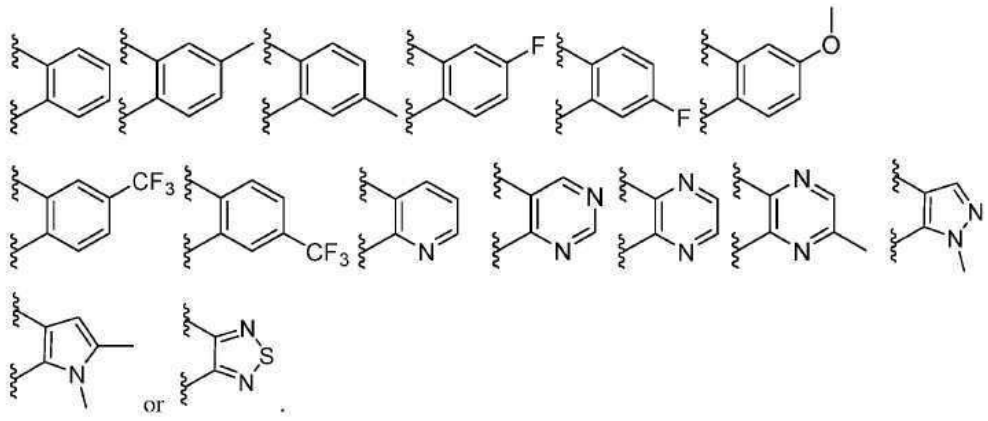
[0104] 특정 실시예에서, 링 B는



[0105]

[0106] 이다.

[0107] 특정 실시예에서, 링 B는



[0108]

[0109] 이다.

[0110] 특정 실시예에서, 각 R^2 는 독립적으로 -H이다.

[0111] 특정 실시예에서, 각 R^2 는 독립적으로 C_{1-6} 알리패틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴링이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0112] 특정 실시예에서, 각 R^2 은 독립적으로 메틸, 에틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 직쇄 또는 분지된 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지된 헥실이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0113] 특정 실시예에서, 각 R^2는, 독립적으로 페닐, 나프틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, [3.3.0]비시클로옥타닐, [4.3.0]비시클로노나닐, [4.4.0]비시클로데카닐, [2.2.2]비시클로옥타닐, 플루오레닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, NH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2*H*,6*H*-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-*b*] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3*H*-인돌릴, 이소인돌리닐, 이소인돌레닐, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴;- 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2*H*-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴뉴클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6*H*-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3--티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 옥세타닐, 아제티디닐, 또는 크산테닐이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0114] 특정 실시예에서, 각 R^2 는 독립적으로 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이다.

[0115] 특정 실시예에서, 각 R^3는 독립적으로 -H이다.

[0116] 특정 실시예에서, 각 R^3 은 독립적으로 C_{1-6} 앨리패틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0117] 특정 실시예에서, 각 R^3 는 독립적으로 메틸, 에틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 직쇄 또는 분지된 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지된 헥실이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0118] 특정 실시예에서, 각 R^3 은 독립적으로 메틸이다.

[0119] 특정 실시예에서, 각 R^3 은 독립적으로 페닐, 나프틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, [3.3.0]비시클로옥타닐, [4.3.0]비시클로노나닐, [4.4.0]비시클로데카닐, [2.2.2]비시클로옥타닐, 플루오레닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, NH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2*H*,6*H*-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-*b*] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3*H*-인돌릴, 이소인돌리닐, 이소인돌레닐, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴;- 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2*H*-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴뉴클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6*H*-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3--티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티

에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 옥세타닐, 아제티디닐, 또는 크산테닐이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0120] 특정 실시예에서, 각 R^3는 독립적으로 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이다.

[0121] 특정 실시예에서, X는 $C(R^4)_2$ 또는 O이다.

[0122] 특정 실시예에서, X는 $C(R^4)_2$이다. 특정 실시예에서, X는 CH_2 이다.

[0123] 특정 실시예에서, X는 O이다.

[0124] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로 -H이다.

[0125] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로 C_{1-6} 앨리패틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0126] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로 메틸, 에틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 직쇄 또는 분지된 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지된 헥실이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

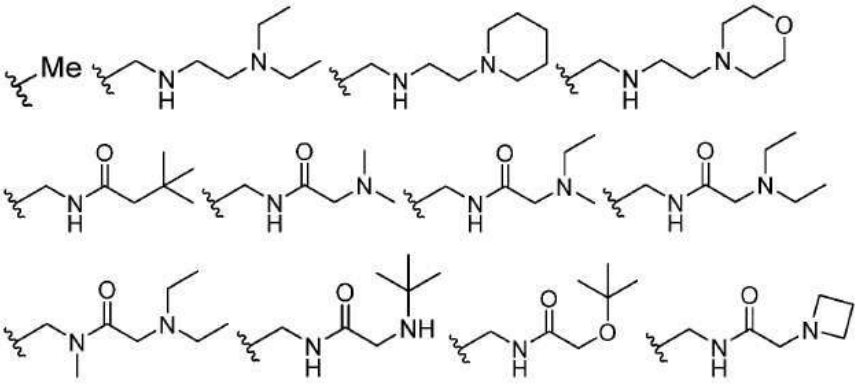
[0127] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로 페닐, 나프틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, [3.3.0]비시클로옥타닐, [4.3.0]비시클로노나닐, [4.4.0]비시클로데카닐, [2.2.2]비시클로옥타닐, 플루오레닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, NH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2*H*,6*H*-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-*b*] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3*H*-인돌릴, 이소인돌리닐, 이소인돌레닐, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴;- 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 펜안트리디닐, 펜안트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2*H*-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴뉴클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6*H*-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3--티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 옥세타닐, 아제티디닐, 또는 크산테닐이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0128] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이다.

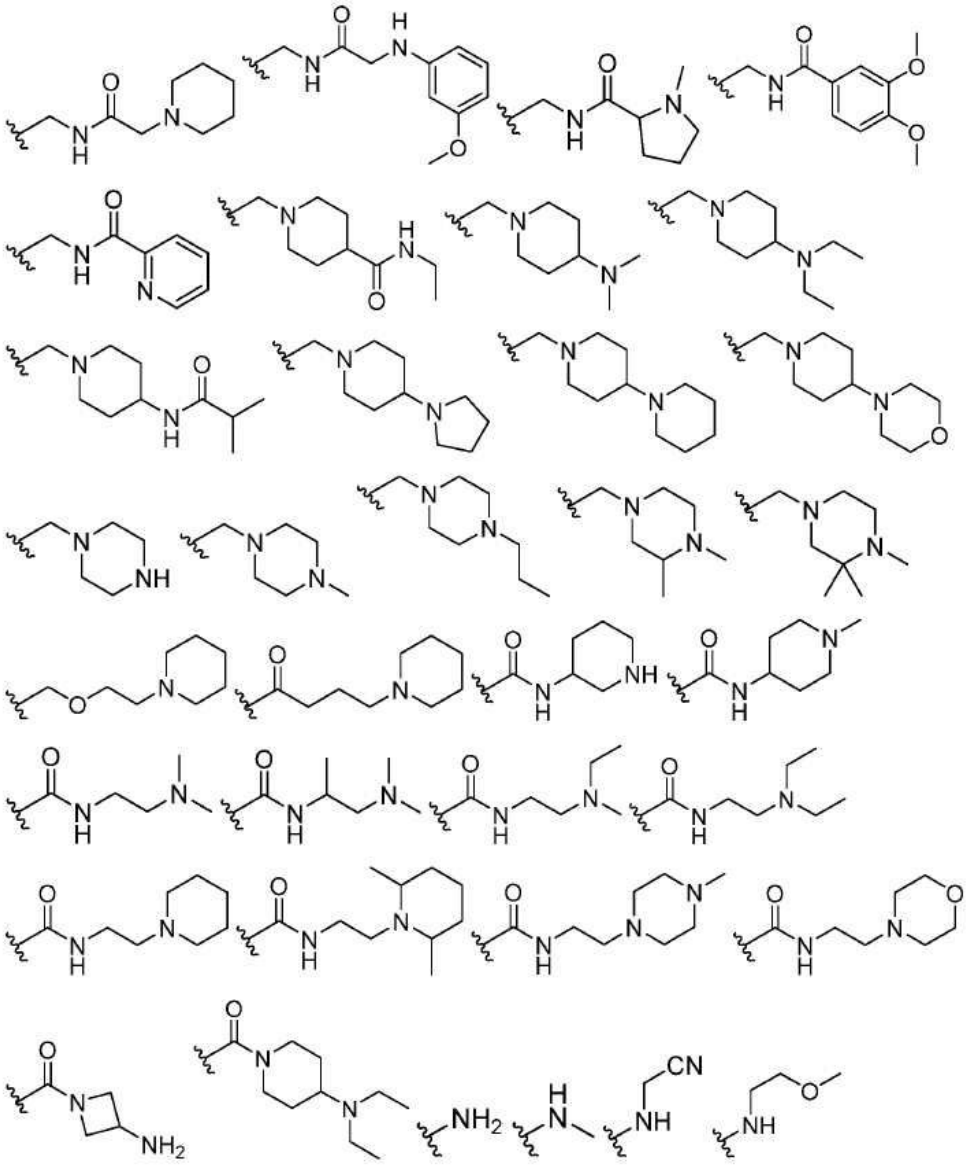
[0129] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로 -H, C_{1-6} 앨리패틱, -OR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0130] 특정 실시예에서, 각 R^4 은 독립적으로 -H, C_{1-6} 앨리패틱, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, 또는 $-N(R)_2$이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

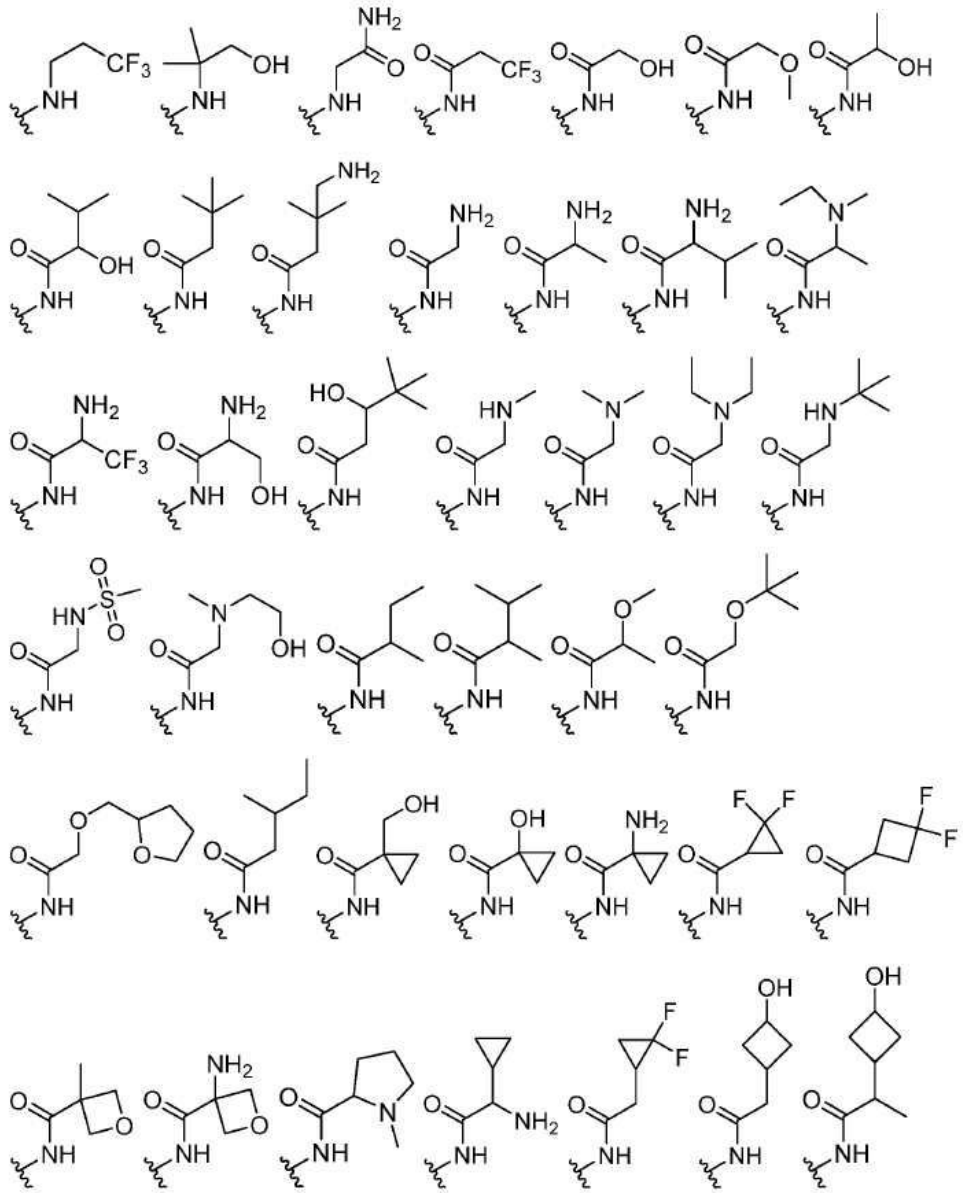
[0131] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로

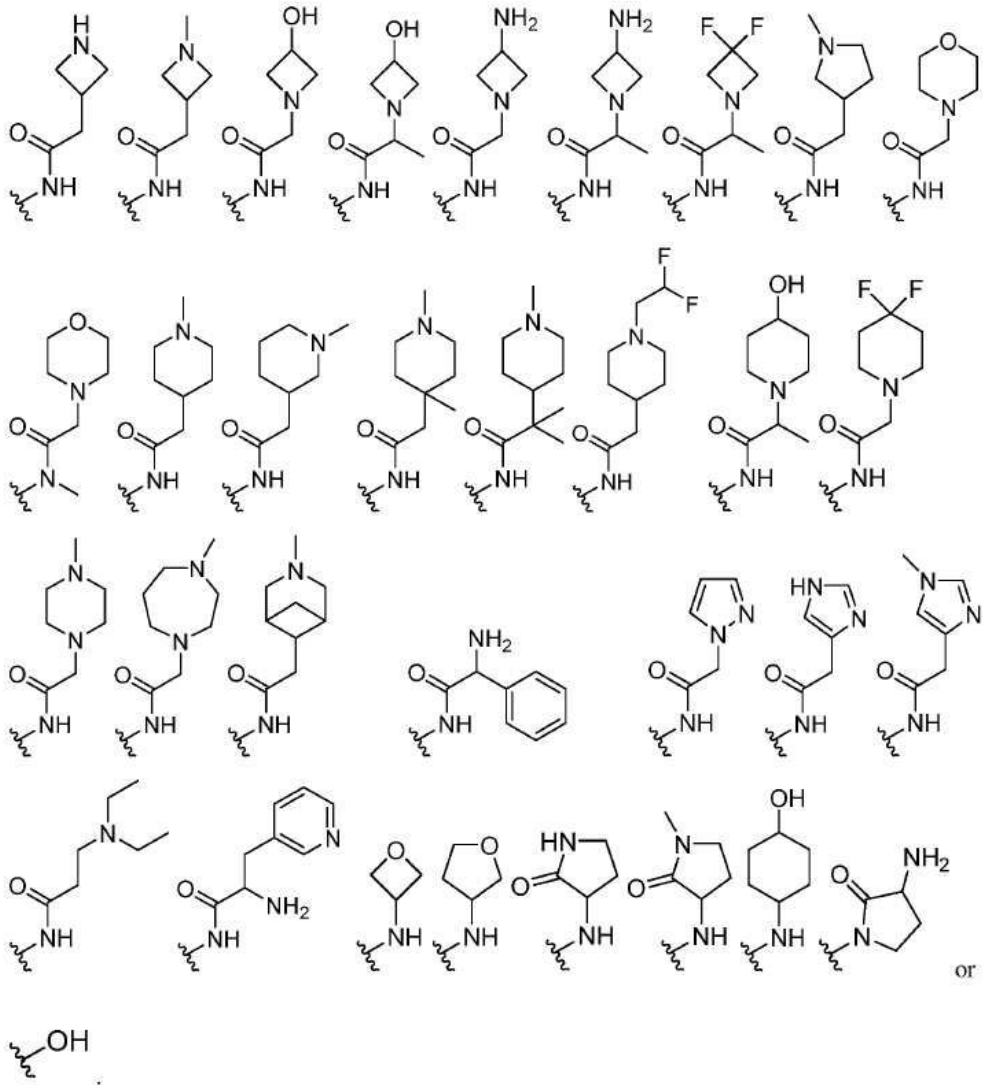


[0132]



[0133]

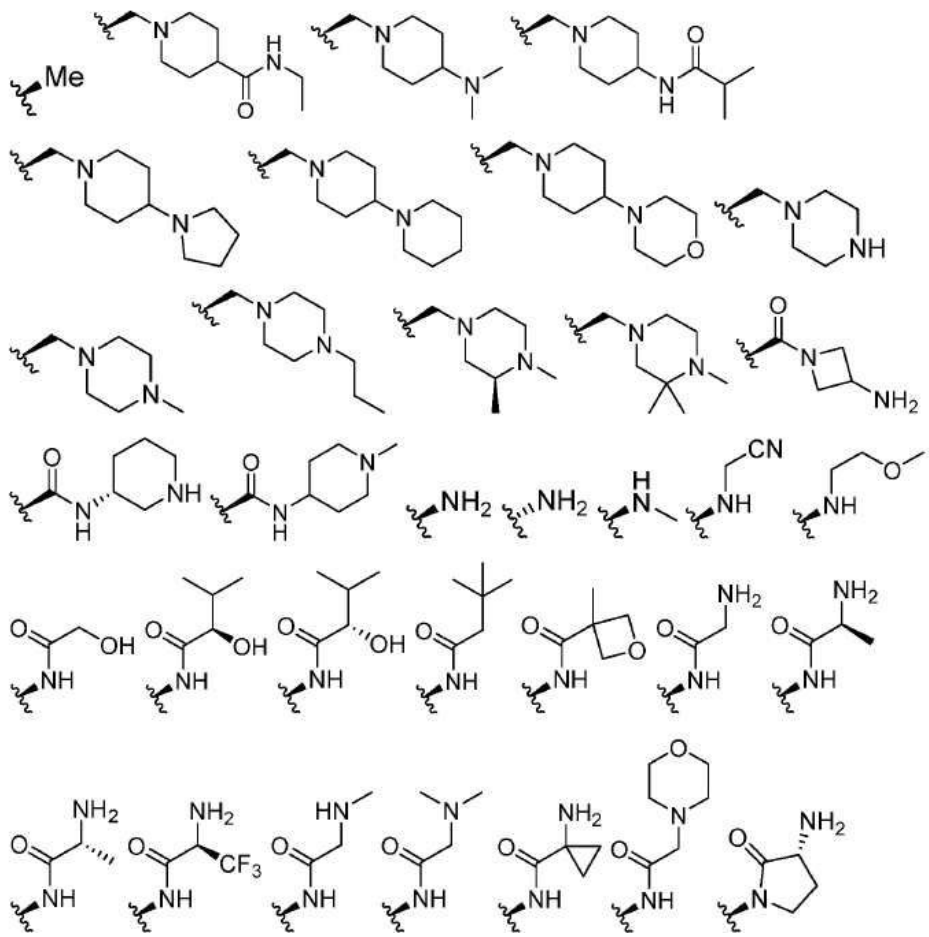
[0134] 



[0135]

[0136] 이다.

[0137] 특정 실시예에서, 각 R^4 는 독립적으로



[0138]

[0139] 이다.

[0140] 특정 실시예에서, 각 R^5 는 독립적으로 -H이다.

[0141] 특정 실시예에서, 각 R^5 은 독립적으로 C_{1-6} 앨리패틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0142] 특정 실시예에서, 각 R^5 는 독립적으로 메틸, 에틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 직쇄 또는 분지된 펜틸, 또는 직쇄 또는 분지된 헥실이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0143] 특정 실시예에서, 각 R^5 은 독립적으로 페닐, 나프틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 시클로옥틸, [3.3.0]비시클로옥타닐, [4.3.0]비시클로노나닐, [4.4.0]비시클로데카닐, [2.2.2]비시클로옥타닐, 플루오레닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸, 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, NH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2*H*,6*H*-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-*b*] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3*H*-인돌릴, 이소인돌리닐, 이소인돌레닐, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴;- 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 퓌안트리디닐, 퓌안트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이

닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2*H*-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴뉴클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6*H*-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3--티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 옥세타닐, 아제티디닐, 또는 크산테닐이며; 각각은 선택적으로 치환된다.

[0144] 특정 실시예에서, 각 R^5 은 독립적으로 할로겐, -할로알킬, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-SO_2R$, -SOR, -C(O)R, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$이다.

[0145] 특정 실시예에서, 각 R^5 은 독립적으로 메틸, 시클로프로필, -F, 또는 $-CF_3$이다.

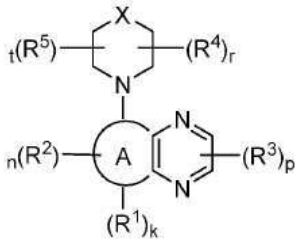
[0146] 특정 실시예에서, 각 R^5 은 독립적으로



[0147] -F, 또는 $-CF_3$이다.

[0148] 특정 실시예에서, 각 X, 링 A, 링 B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, m, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0149] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 **I-a**,의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

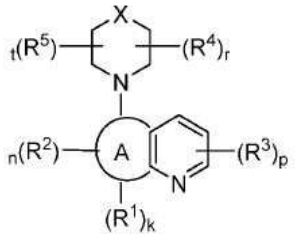


I-a;

[0150]

[0151] 여기서 각 X, 링 A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0152] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 **I-b**,의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

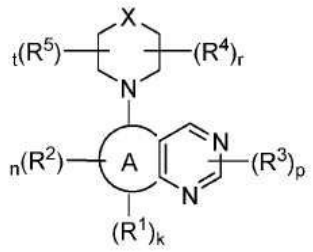


I-b;

[0153]

[0154] 여기서 각 X, 링 A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0155] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-c의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

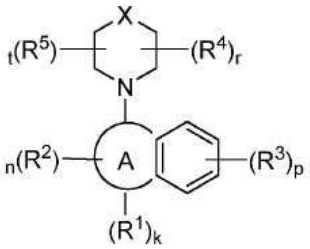


I-c;

[0156]

[0157] 여기서 각 X, 링 A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0158] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-d,의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

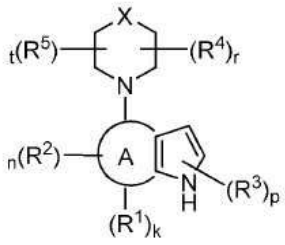


I-d;

[0159]

[0160] 여기서 각 X, 링 A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0161] 특정 실시예에서, 본 발명은, 화학식 I-e,의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

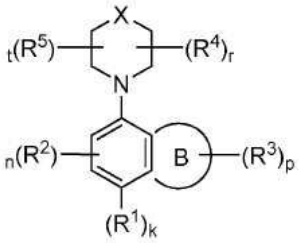


I-e;

[0162]

[0163] 여기서 각 X, 링 A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0164] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-f의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

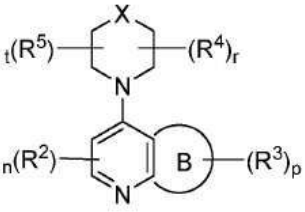


I-f;

[0165]

[0166] 여기서 각 X, 링 B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0167] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-g의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

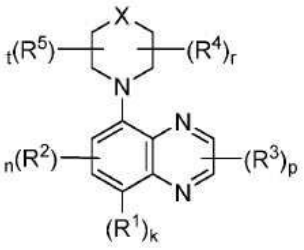


I-g;

[0168]

[0169] 여기서 각 X, 링 B, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0170] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-h의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

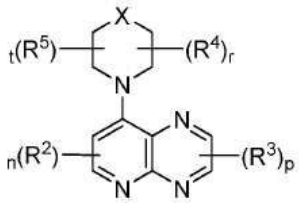


I-h;

[0171]

[0172] 여기서 각 X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t은, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0173] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-j의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

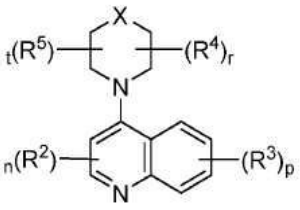


I-j;

[0174]

[0175] 여기서 각 X, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0176] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-m의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

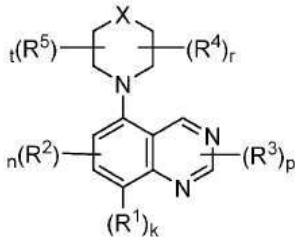


I-m;

[0177]

[0178] 여기서 각 X, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p, r, 및 t은, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0179] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-n의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

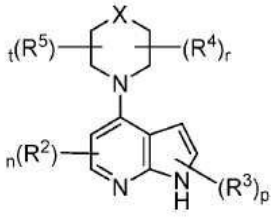


I-n;

[0180]

[0181] 여기서 각 X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, k, n, p, r, 및 t은, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

[0182] 특정 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-p의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



I-p;

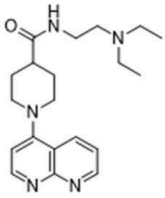
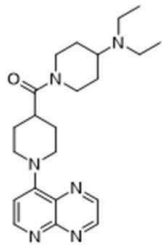
[0183]

[0184] 여기서 각 X, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p, r, 및 t는, 상기 정의되고 실시예, 류 및 하부류에 설명된 것과 같으며 여기서 단일 또는 병합하여 정의된다.

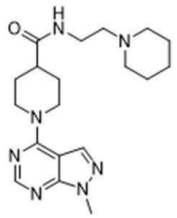
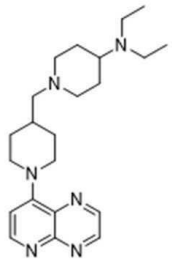
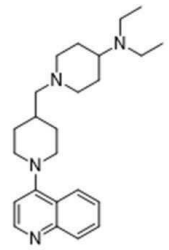
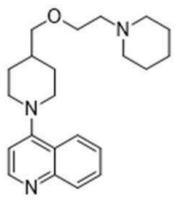
[0185] 특정 실시예에서, 본 발명은 다음 목록 1로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[0186] [목록 1]

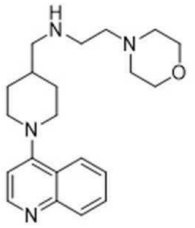
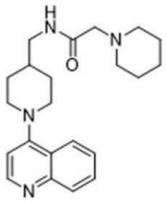
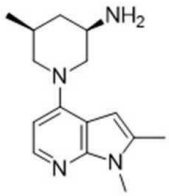
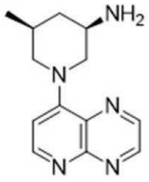
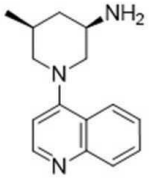
[0188]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
1	1	
2	1	

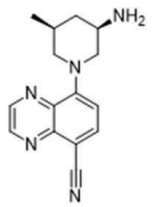
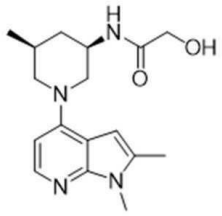
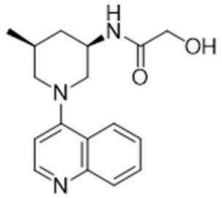
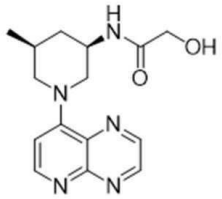
[0189]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
3	2	
4	3	
5	4	
6	5	

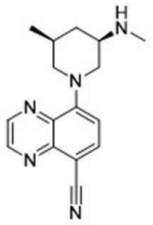
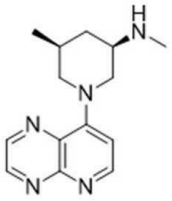
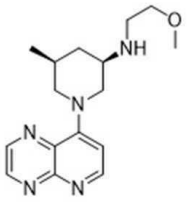
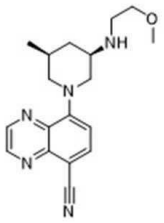
[0190]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
7	6	
8	7	
9	8	
10	9	
11	9	

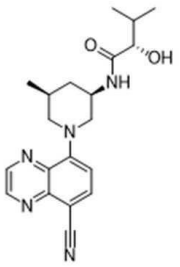
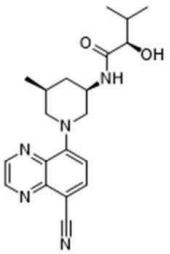
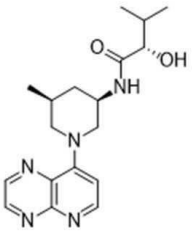
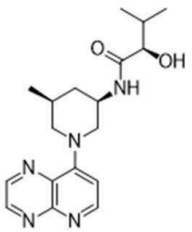
[0191]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
12	9	
13	10	
14	10	
15	10	

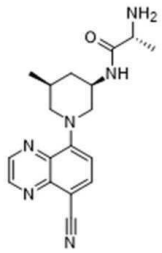
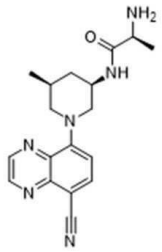
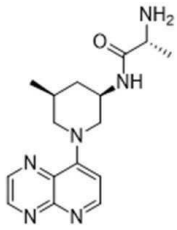
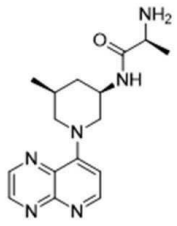
[0192]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
16	11	
17	11	
18	12	
19	12	

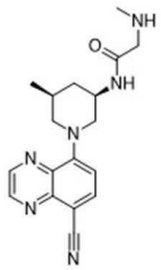
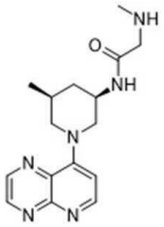
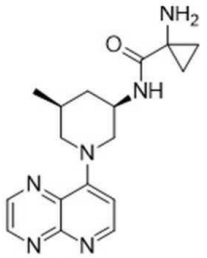
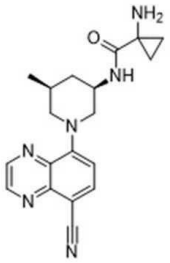
[0193]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
20	10	
21	10	
22	10	
23	10	

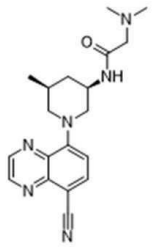
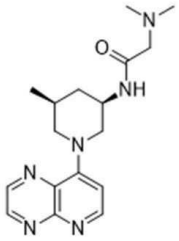
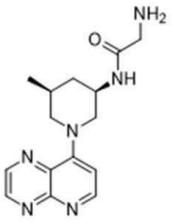
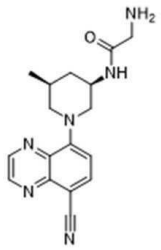
[0194]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
24	13	
25	13	
26	13	
27	13	

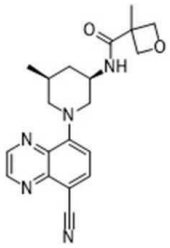
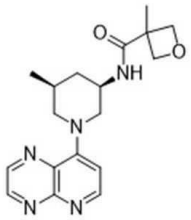
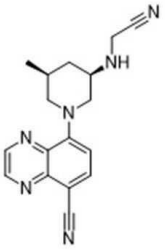
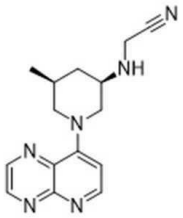
[0195]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
28	13	
29	13	
30	13	
31	13	

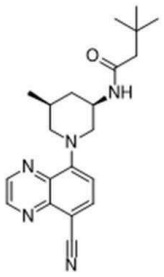
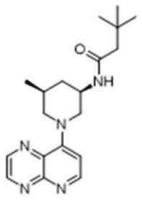
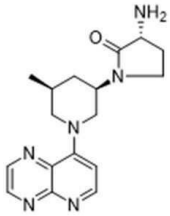
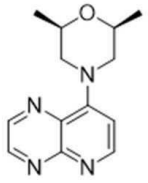
[0196]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
32	10	
33	10	
34	13	
35	13	

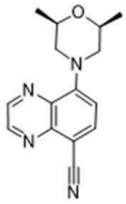
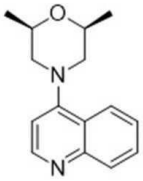
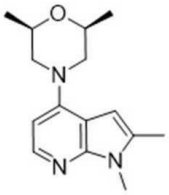
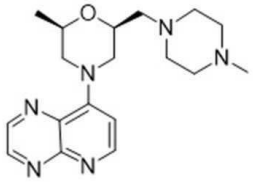
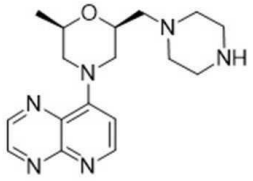
[0197]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
36	10	
37	10	
38	12	
39	12	

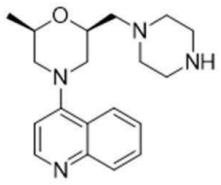
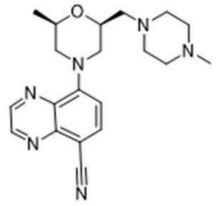
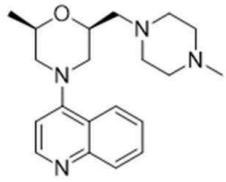
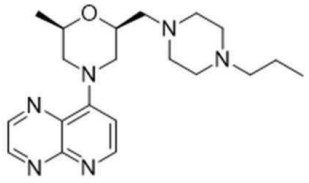
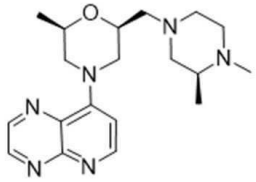
[0198]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
40	10	
41	10	
42	14	
43	15	

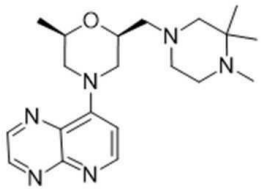
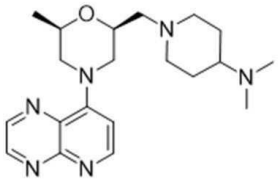
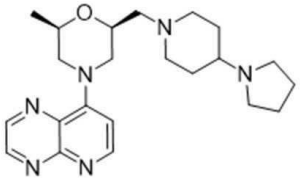
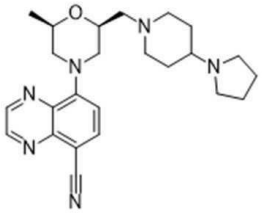
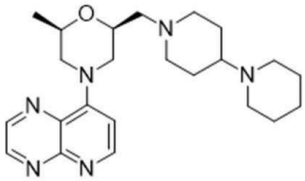
[0199]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
44	16	
45	16	
46	17	
47	18	
48	19	

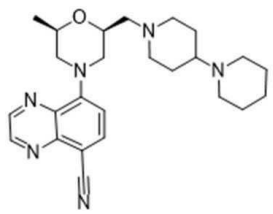
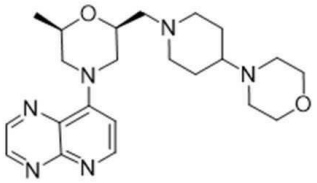
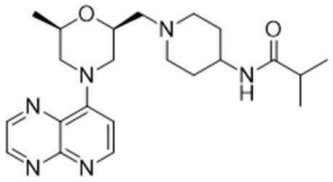
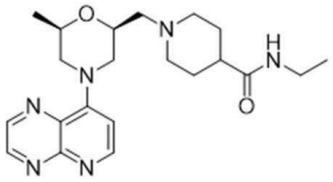
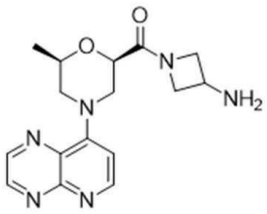
[0200]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
49	20	
50	21	
51	22	
52	22	
53	22	

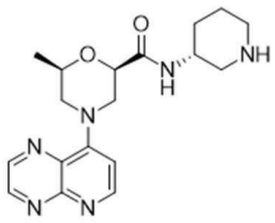
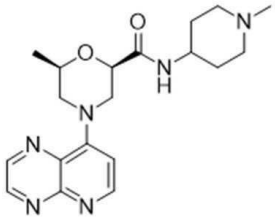
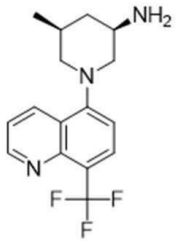
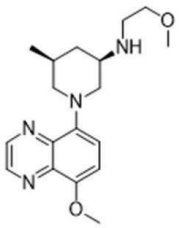
[0201]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
54	22	
55	22	
56	22	
57	22	
58	22	

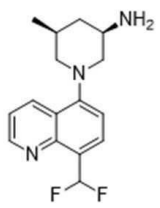
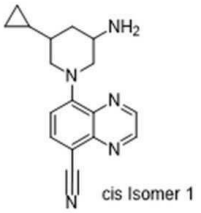
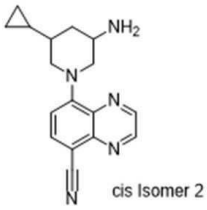
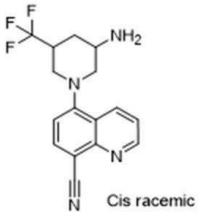
[0202]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
59	22	
60	22	
61	23	
62	24	
63	25	

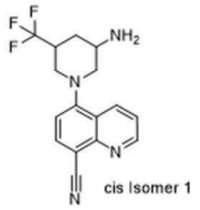
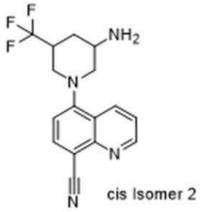
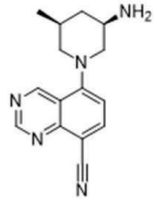
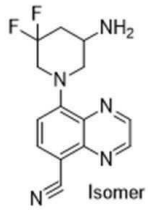
[0203]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
64	25	
65	25	
66	26	
67	27	

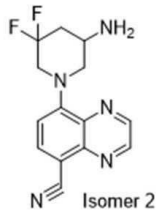
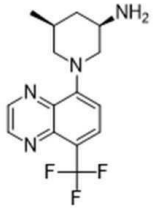
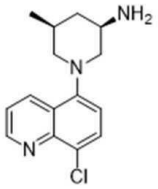
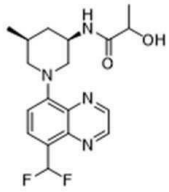
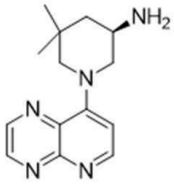
[0204]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
68	28	
69	29	 cis Isomer 1
70	29	 cis Isomer 2
71	30	 Cis racemic

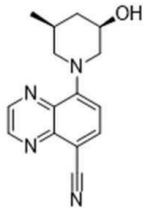
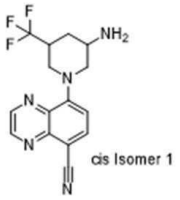
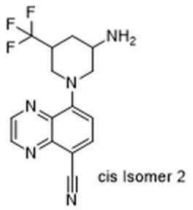
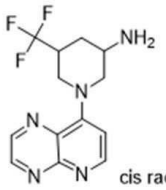
[0205]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
72	31	 cis Isomer 1
73	31	 cis Isomer 2
74	32	
75	33	 Isomer 1

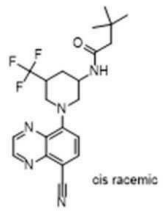
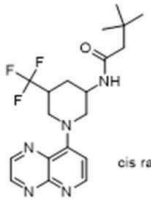
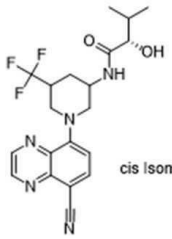
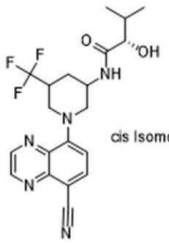
[0206]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
76	33	 Isomer 2
77	34	
78	35	
79	36	
80	37	

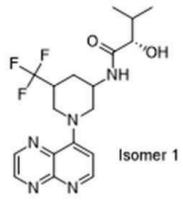
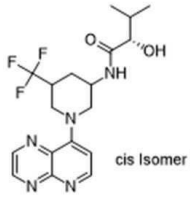
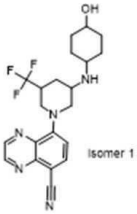
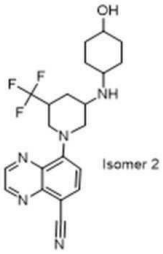
[0207]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
81	38	
82	39	 cis Isomer 1
83	39	 cis Isomer 2
84	39	 cis racemic

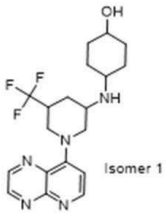
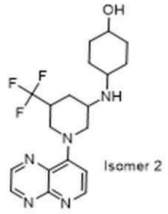
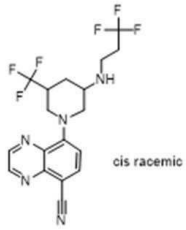
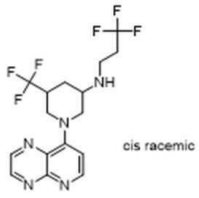
[0208]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
85	40	 cis racemic
86	40	 cis racemic
87	41	 cis Isomer 1
88	41	 cis Isomer 2

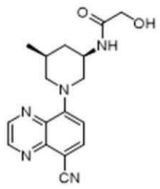
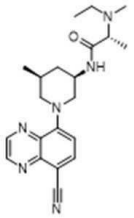
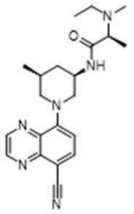
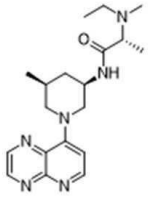
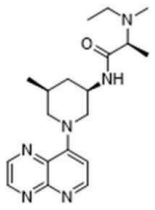
[0209]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
89	41	 Isomer 1
90	41	 cis Isomer 2
91	42	 Isomer 1
92	42	 Isomer 2

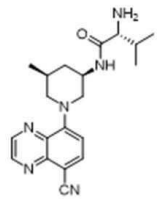
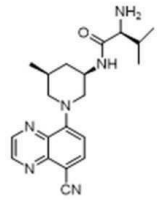
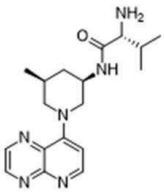
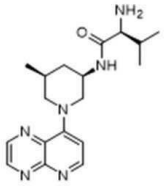
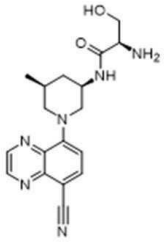
[0210]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
93	42	 Isomer 1
94	42	 Isomer 2
95	42	 cis racemic
96	42	 cis racemic

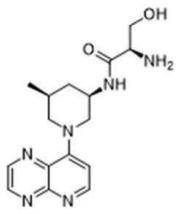
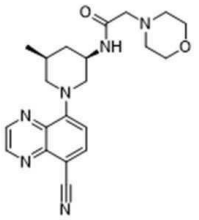
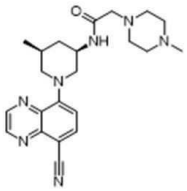
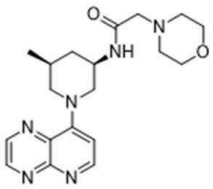
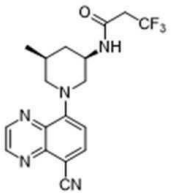
[0211]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
97	10	
98	43	
99	43	
100	43	
101	43	

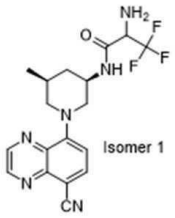
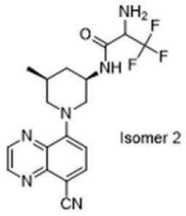
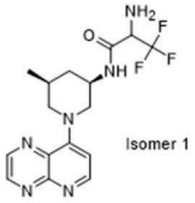
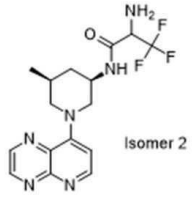
[0212]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
102	13	
103	13	
104	13	
105	13	
106	13	

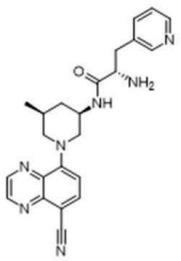
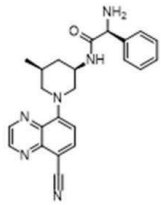
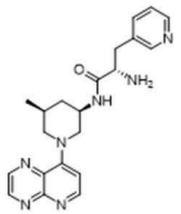
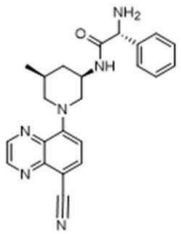
[0213]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
107	13	
108	10	
109	10	
110	10	
111	10	

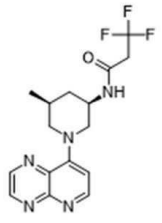
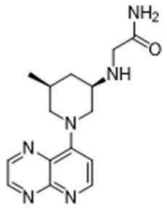
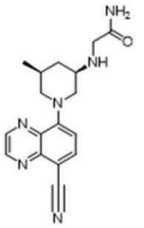
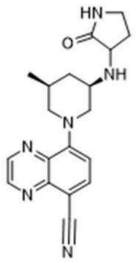
[0214]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
112	44	 Isomer 1
113	44	 Isomer 2
114	44	 Isomer 1
115	44	 Isomer 2

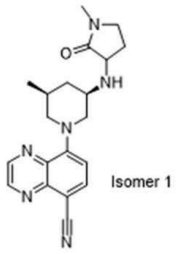
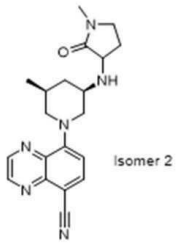
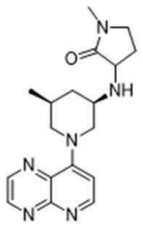
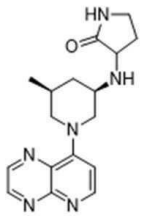
[0215]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
116	13	
117	13	
118	13	
119	13	

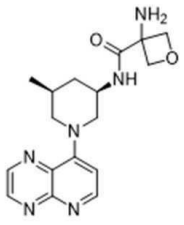
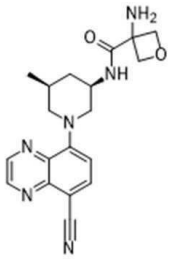
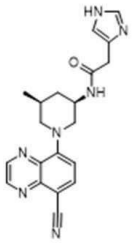
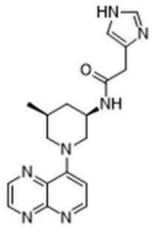
[0216]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
120	10	
121	12	
122	12	
123	45	

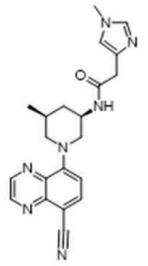
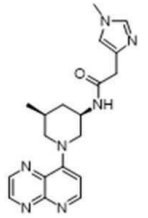
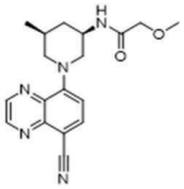
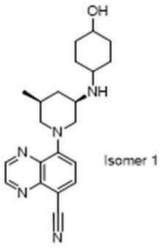
[0217]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
124	46	 Isomer 1
125	46	 Isomer 2
126	12	
127	45	

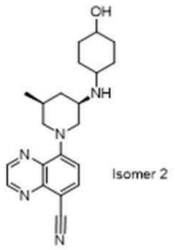
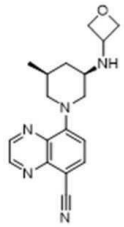
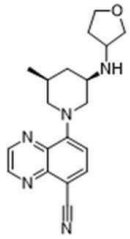
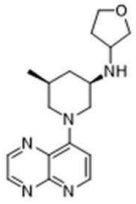
[0218]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
128	13	
129	13	
130	10	
131	10	

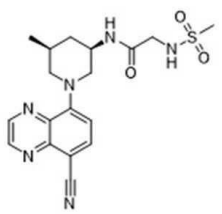
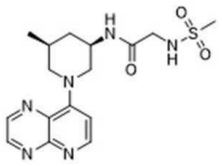
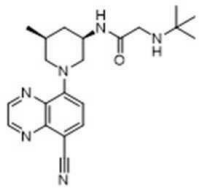
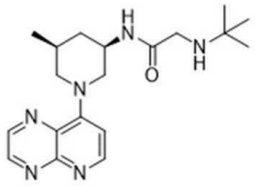
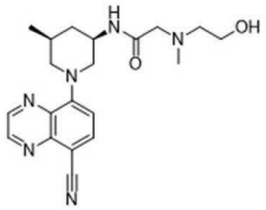
[0219]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
132	10	
133	10	
134	10	
135	42	

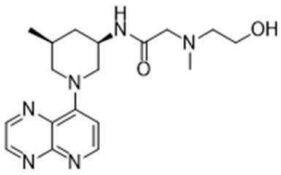
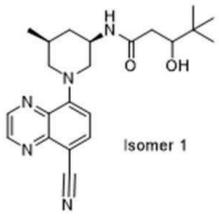
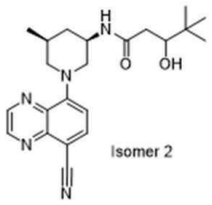
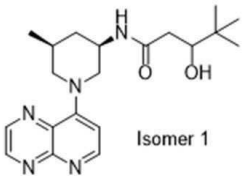
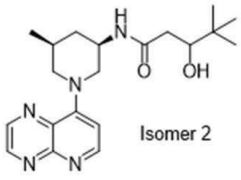
[0220]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
136	42	 Isomer 2
137	42	
138	42	
139	42	

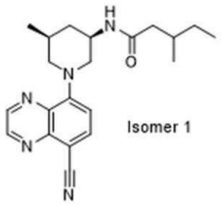
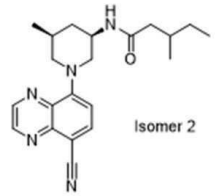
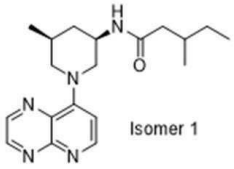
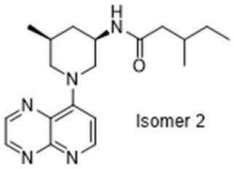
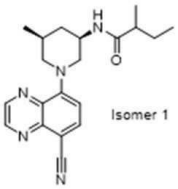
[0221]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
140	10	
141	10	
142	10	
143	10	
144	10	

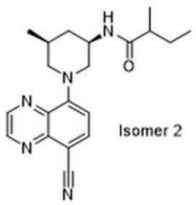
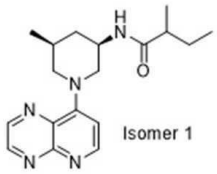
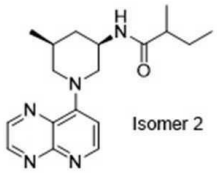
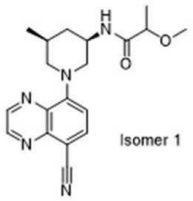
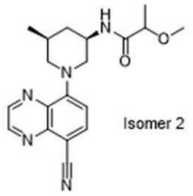
[0222]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
145	10	
146	41	 Isomer 1
147	41	 Isomer 2
148	41	 Isomer 1
149	41	 Isomer 2

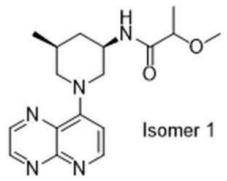
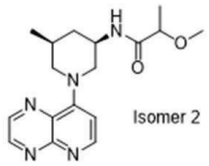
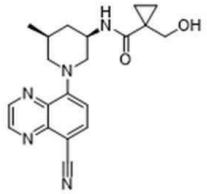
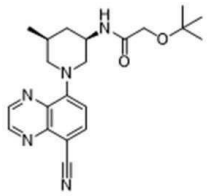
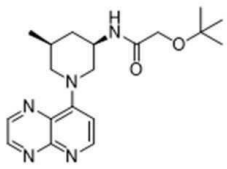
[0223]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
150	41	 Isomer 1
151	41	 Isomer 2
152	41	 Isomer 1
153	41	 Isomer 2
154	41	 Isomer 1

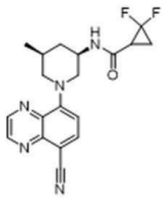
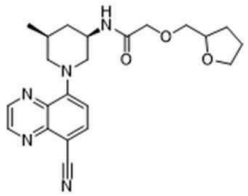
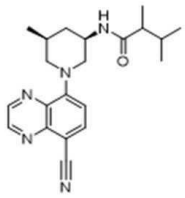
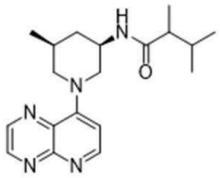
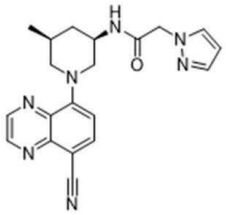
[0224]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
155	41	 Isomer 2
156	41	 Isomer 1
157	41	 Isomer 2
158	41	 Isomer 1
159	41	 Isomer 2

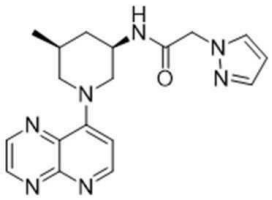
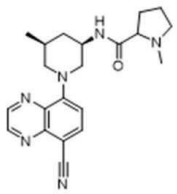
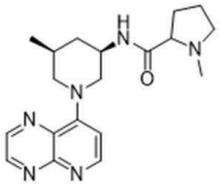
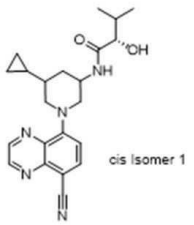
[0225]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
160	41	 Isomer 1
161	41	 Isomer 2
162	47	
163	10	
164	10	

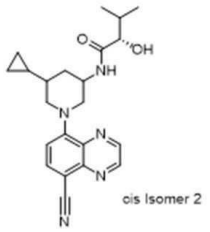
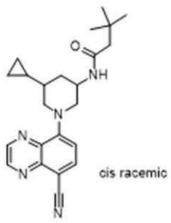
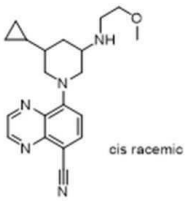
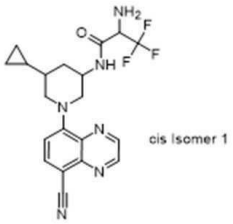
[0226]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
165	10	
166	10	
167	10	
168	10	
169	10	

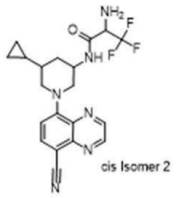
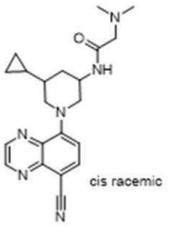
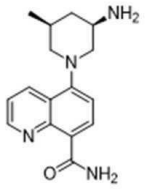
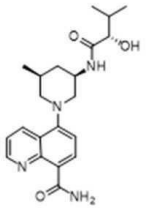
[0227]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
170	10	
171	10	
172	10	
173	41	 cis isomer 1

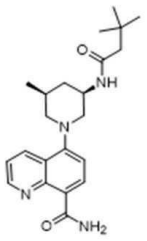
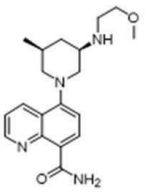
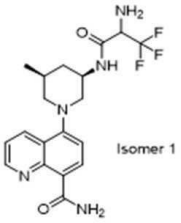
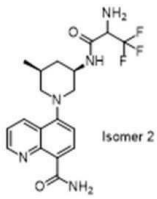
[0228]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
174	41	 cis Isomer 2
175	10	 cis racemic
176	12	 cis racemic
177	48	 cis Isomer 1

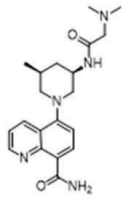
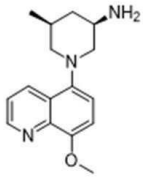
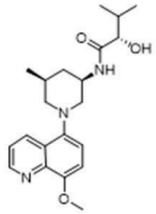
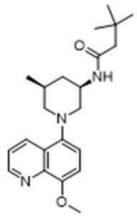
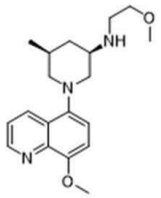
[0229]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
178	48	 cis Isomer 2
179	10	 cis racemic
180	49	
181	50	

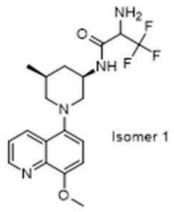
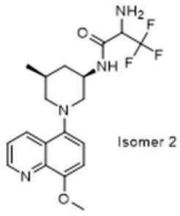
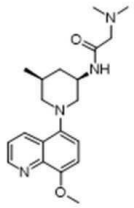
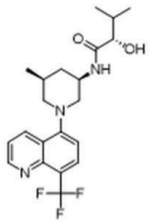
[0230]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
182	50	
183	51	
184	52	 Isomer 1
185	52	 Isomer 2

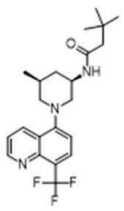
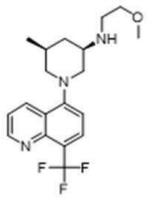
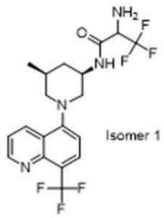
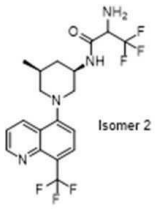
[0231]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
186	42	
187	53	
188	54	
189	54	
190	55	

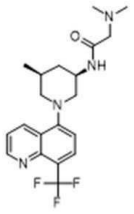
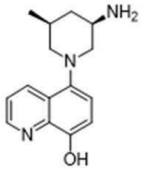
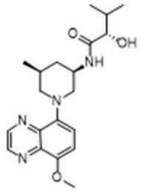
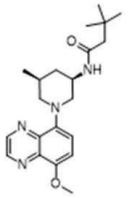
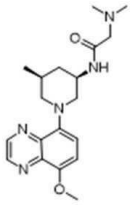
[0232]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
191	56	 Isomer 1
192	56	 Isomer 2
193	54	
194	57	

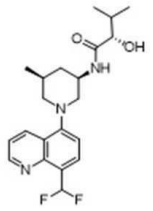
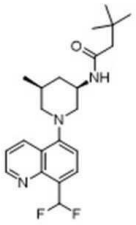
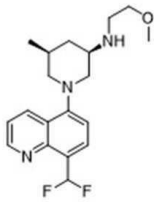
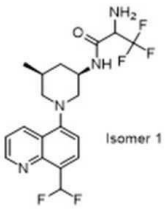
[0233]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
195	57	
196	58	
197	59	 Isomer 1
198	59	 Isomer 2

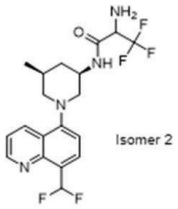
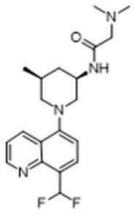
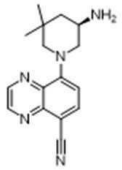
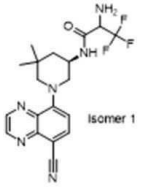
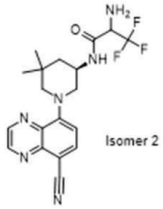
[0234]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
199	57	
200	60	
201	27	
202	27	
203	27	

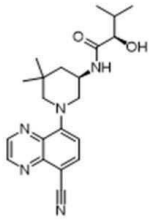
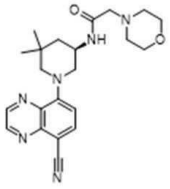
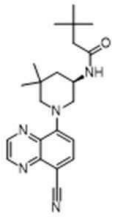
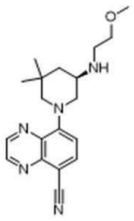
[0235]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
204	61	
205	61	
206	62	
207	63	 Isomer 1

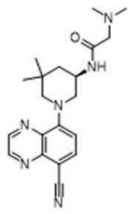
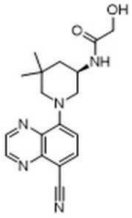
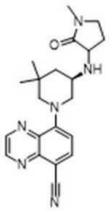
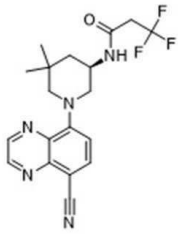
[0236]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
208	63	 Isomer 2
209	61	
210	64	
211	65	 Isomer 1
212	65	 Isomer 2

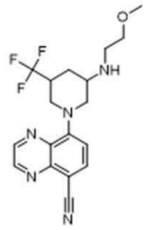
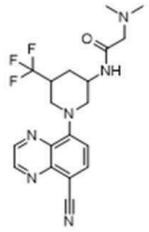
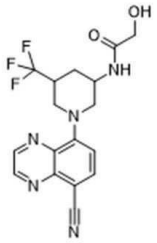
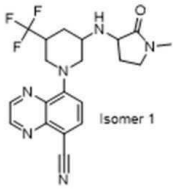
[0237]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
213	66	
214	66	
215	66	
216	67	

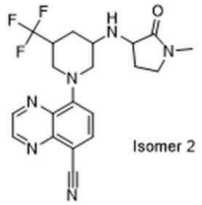
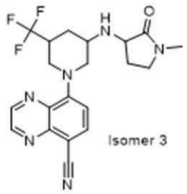
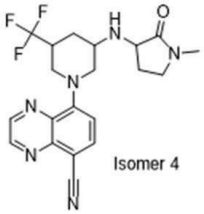
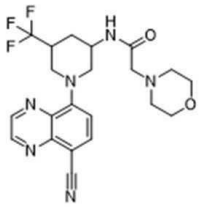
[0238]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
217	66	
218	66	
219	67	
220	66	

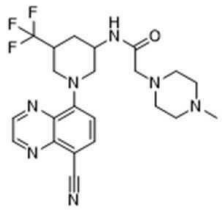
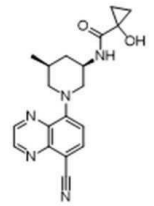
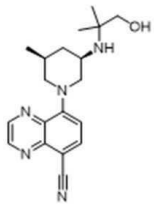
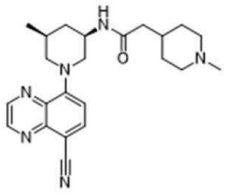
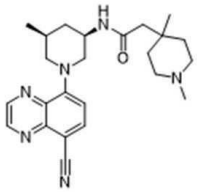
[0239]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
221	68	
222	40	
223	40	
224	69	

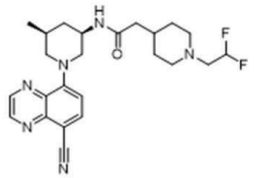
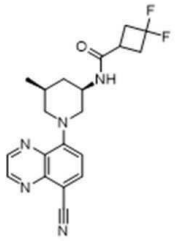
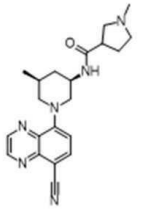
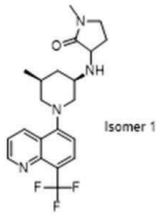
[0240]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
225	69	 Isomer 2
226	69	 Isomer 3
227	69	 Isomer 4
228	40	

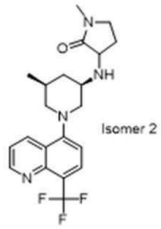
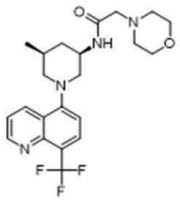
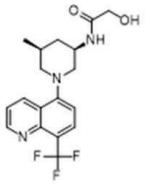
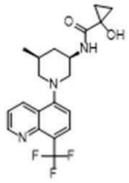
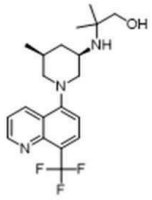
[0241]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
229	40	
230	10	
231	70	
232	10	
233	10	

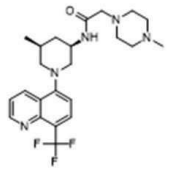
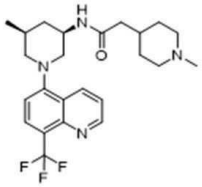
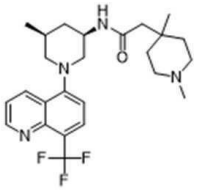
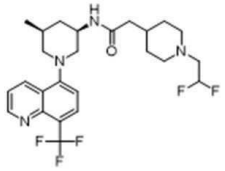
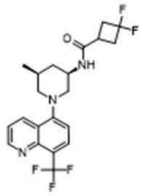
[0242]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
234	10	
235	10	
236	10	
237	69	 Isomer 1

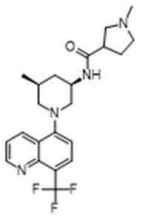
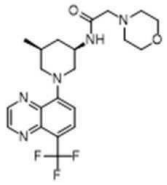
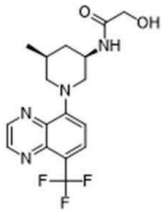
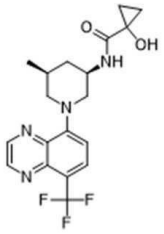
[0243]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
238	69	
239	57	
240	57	
241	57	
242	70	

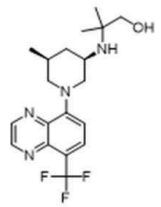
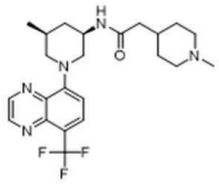
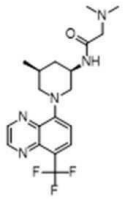
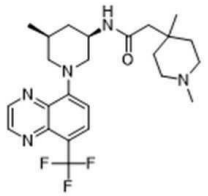
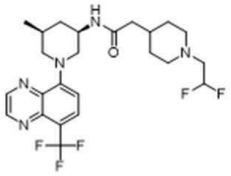
[0244]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
243	57	
244	57	
245	57	
246	57	
247	57	

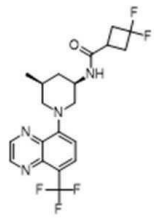
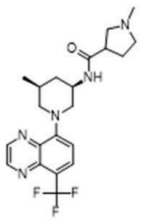
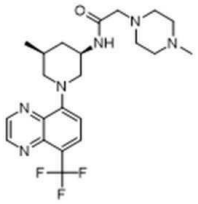
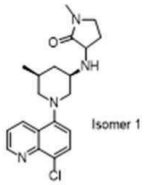
[0245]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
248	57	
249	71	
250	71	
251	71	

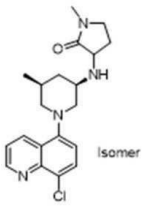
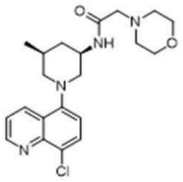
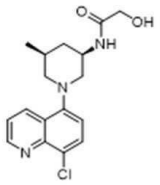
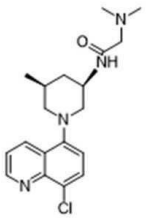
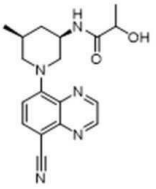
[0246]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
252	70	
253	71	
254	71	
255	71	
256	71	

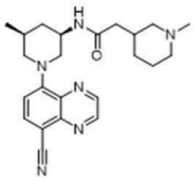
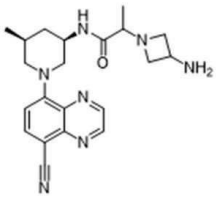
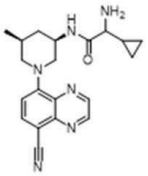
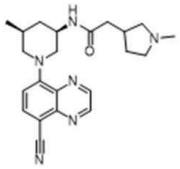
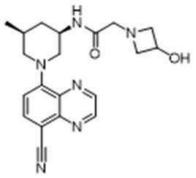
[0247]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
257	71	
258	71	
259	71	
260	72	 Isomer 1

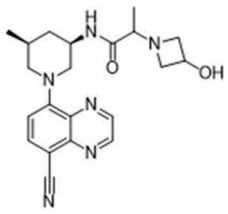
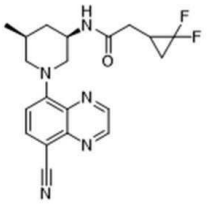
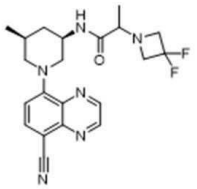
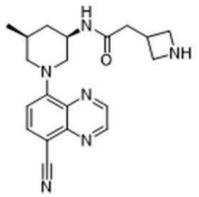
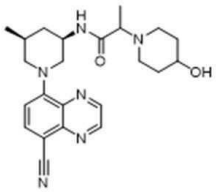
[0248]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
261	72	
262	73	
263	73	
264	73	
265	10	

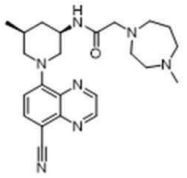
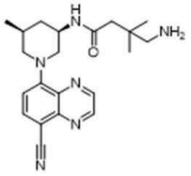
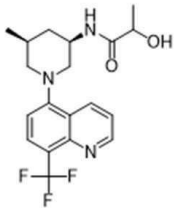
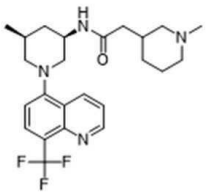
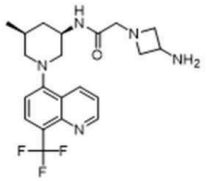
[0249]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
266	10	
267	74	
268	13	
269	10	
270	75	

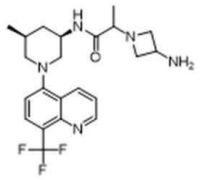
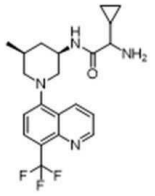
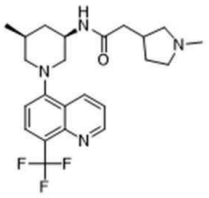
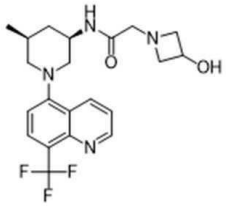
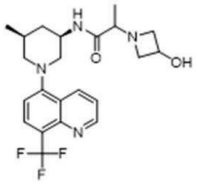
[0250]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
271	75	
272	76	
273	75	
274	77	
275	75	

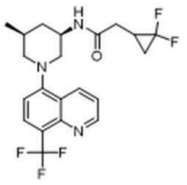
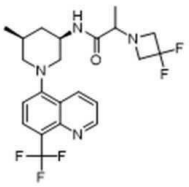
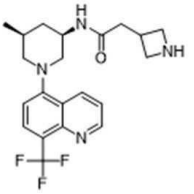
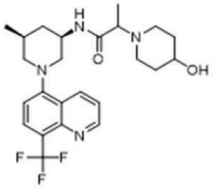
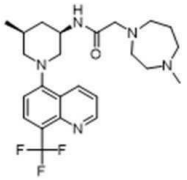
[0251]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
276	78	
277	13	
278	57	
279	57	
280	79	

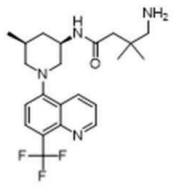
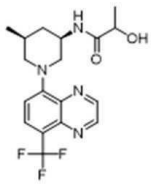
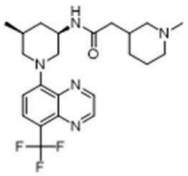
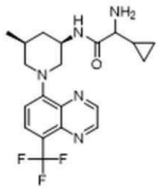
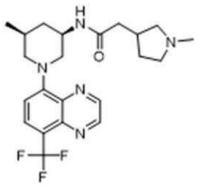
[0252]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
281	80	
282	80	
283	57	
284	75	
285	75	

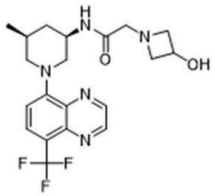
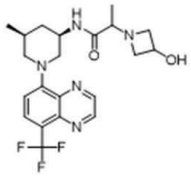
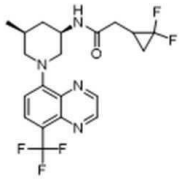
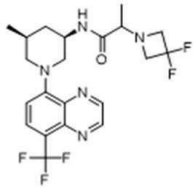
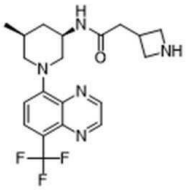
[0253]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
286	76	
287	57	
288	80	
289	57	
290	78	

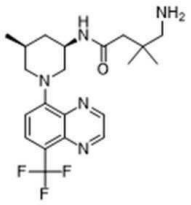
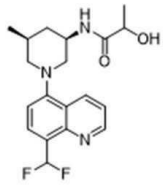
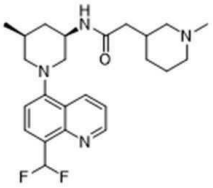
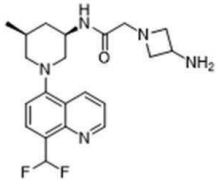
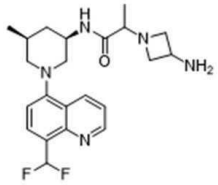
[0254]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
291	80	
292	71	
293	71	
294	81	
295	71	

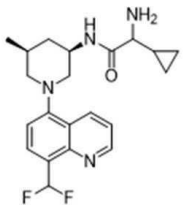
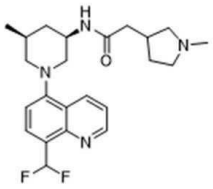
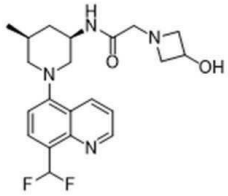
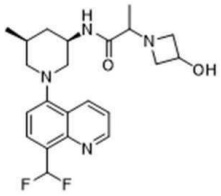
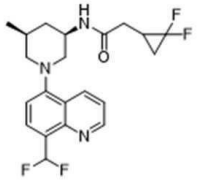
[0255]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
296	75	
297	75	
298	76	
299	71	
300	81	

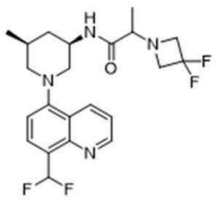
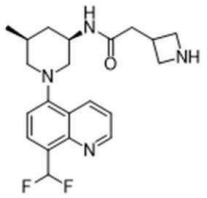
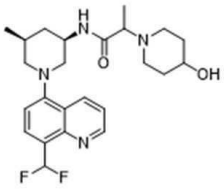
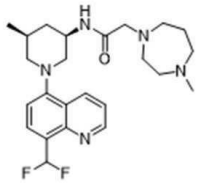
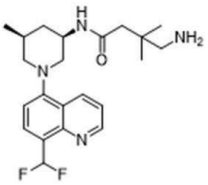
[0256]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
301	81	
302	61	
303	61	
304	82	
305	83	

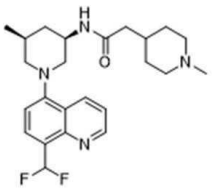
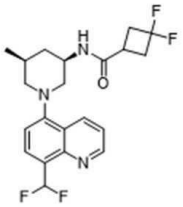
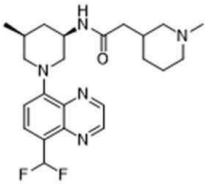
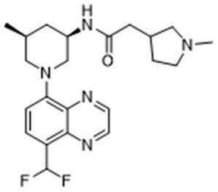
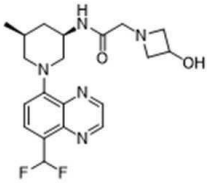
[0257]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
306	83	
307	61	
308	75	
309	75	
310	76	

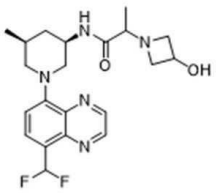
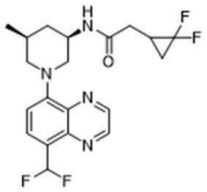
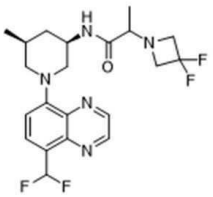
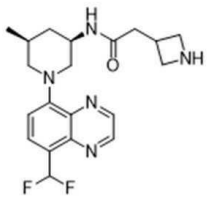
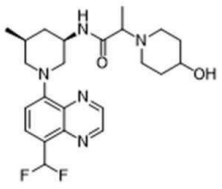
[0258]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
311	61	
312	83	
313	61	
314	78	
315	83	

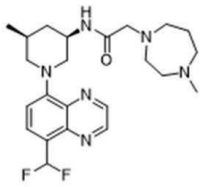
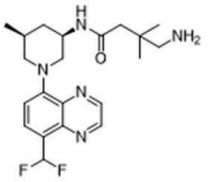
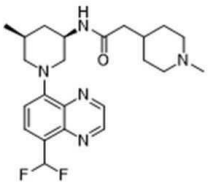
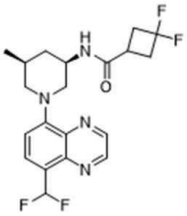
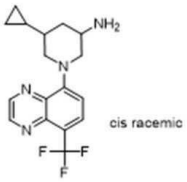
[0259]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
316	61	
317	61	
318	61	
319	61	
320	75	

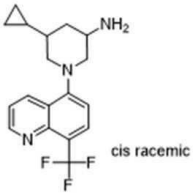
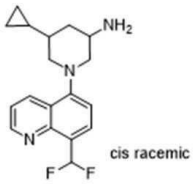
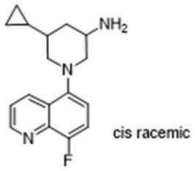
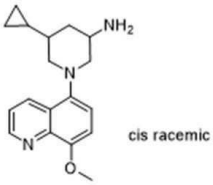
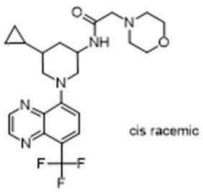
[0260]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
321	75	
322	76	
323	61	
324	83	
325	61	

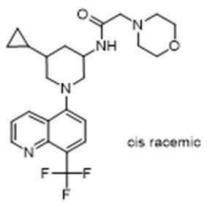
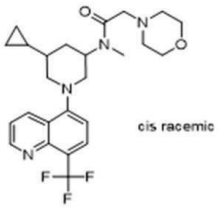
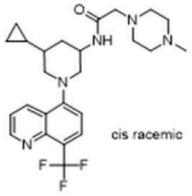
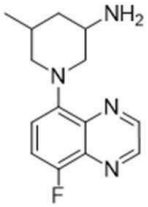
[0261]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
326	78	
327	83	
328	61	
329	61	
330	84	 cis racemic

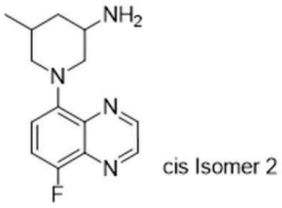
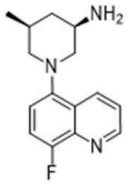
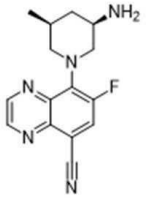
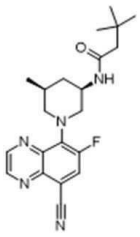
[0262]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
331	84	 cis racemic
332	85	 cis racemic
333	84	 cis racemic
334	84	 cis racemic
335	86	 cis racemic

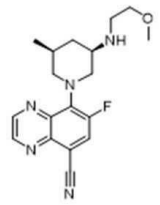
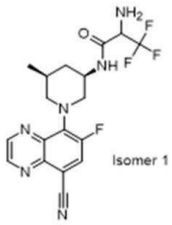
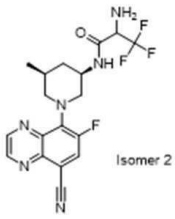
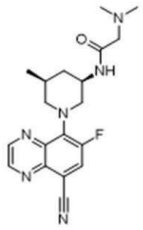
[0263]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
336	86	 cis racemic
337	87	 cis racemic
338	86	 cis racemic
339	88	 cis Isomer 1

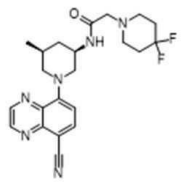
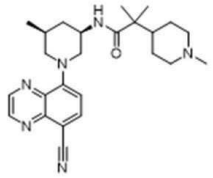
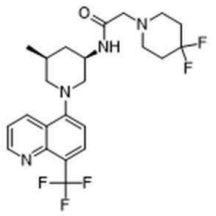
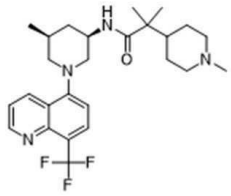
[0264]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
340	88	 cis Isomer 2
341	89	
342	90	
343	91	

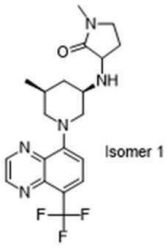
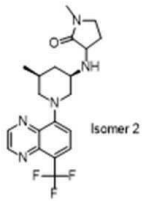
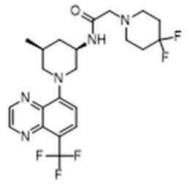
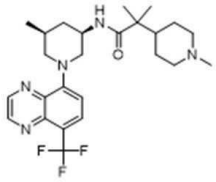
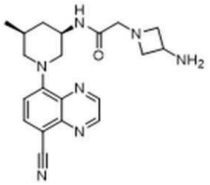
[0265]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
344	95	
345	93	 Isomer 1
346	93	 Isomer 2
347	94	

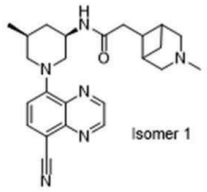
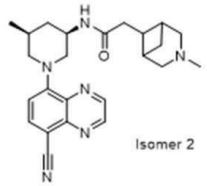
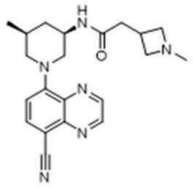
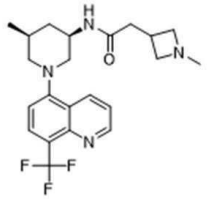
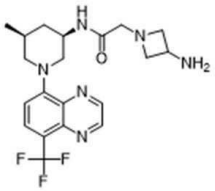
[0266]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
348	95	
349	96	
350	95	
351	96	

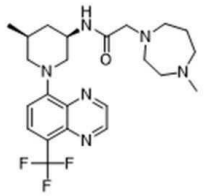
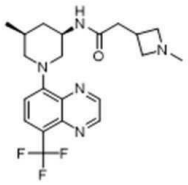
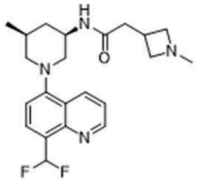
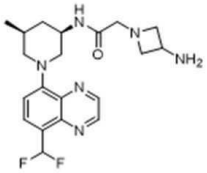
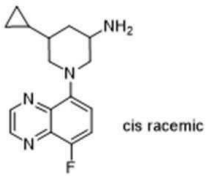
[0267]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
352	97	
353	98	
354	95	
355	96	
356	98	

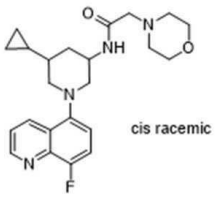
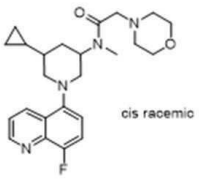
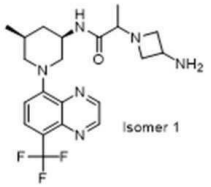
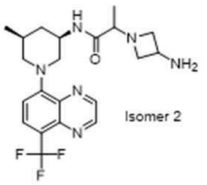
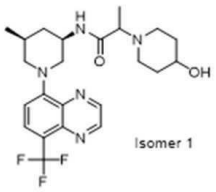
[0268]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
357	99	 Isomer 1
358	99	 Isomer 2
359	100	
360	100	
361	82	

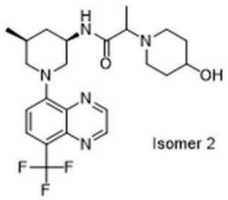
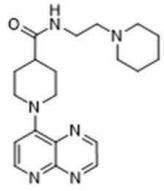
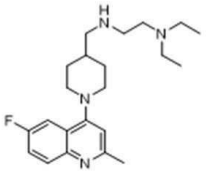
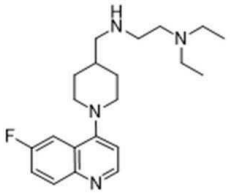
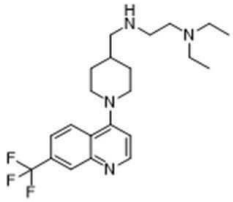
[0269]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
362	78	
363	100	
364	100	
365	82	
366	101	 cis racemic

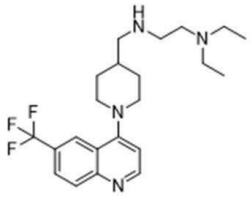
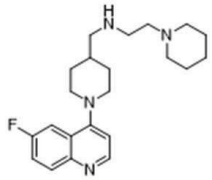
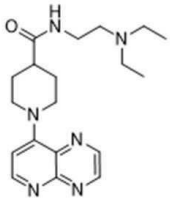
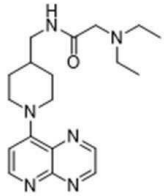
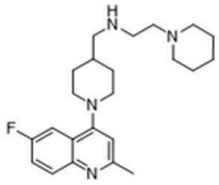
[0270]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
367	102	 cis racemic
368	103	 cis racemic
369	104	 Isomer 1
370	104	 Isomer 2
371	104	 Isomer 1

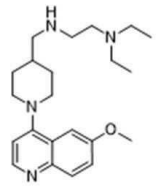
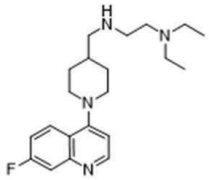
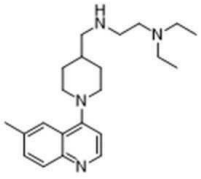
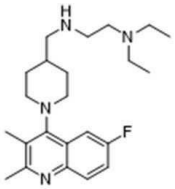
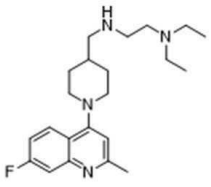
[0271]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
372	104	
373	105	
374	106	
375	106	
376	106	

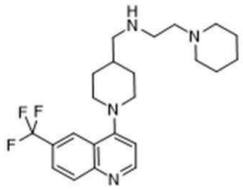
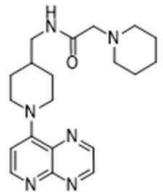
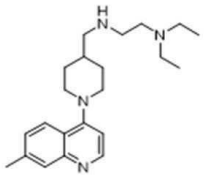
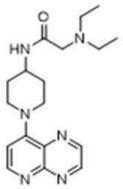
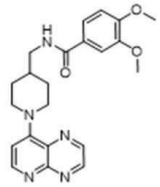
[0272]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
377	106	
378	106	
379	105	
380	105	
381	106	

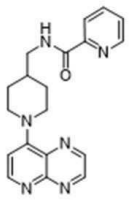
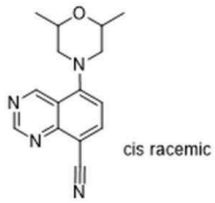
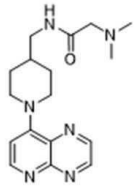
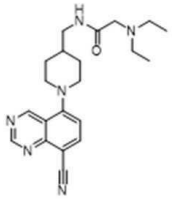
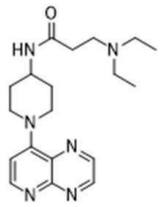
[0273]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
382	106	
383	106	
384	106	
385	106	
386	106	

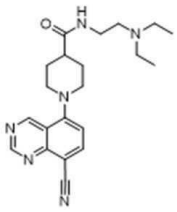
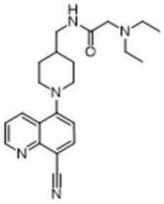
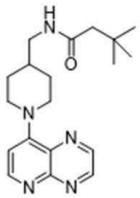
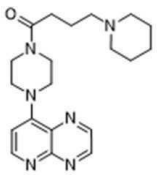
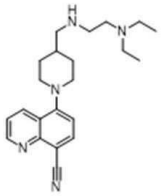
[0274]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
387	106	
388	7	
389	106	
390	7	
391	7	

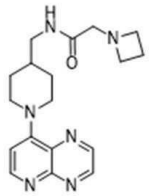
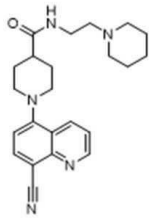
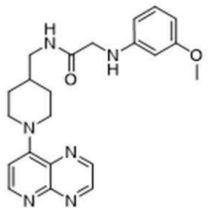
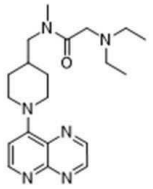
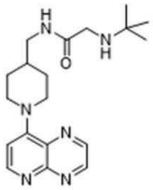
[0275]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
392	7	
393	107	 cis racemic
394	7	
395	108	
396	7	

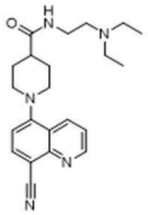
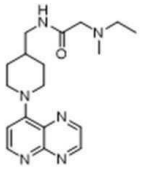
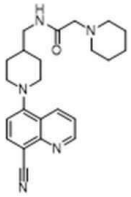
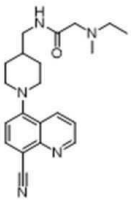
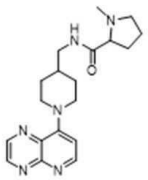
[0276]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
397	108	
398	108	
399	7	
400	7	
401	106	

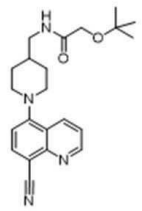
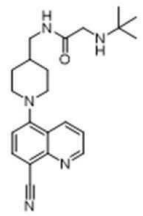
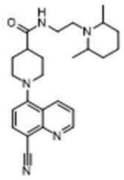
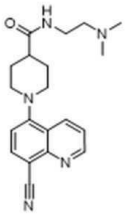
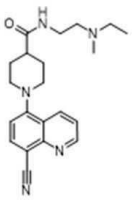
[0277]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
402	7	
403	108	
404	109	
405	7	
406	109	

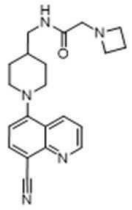
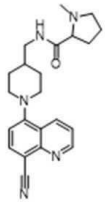
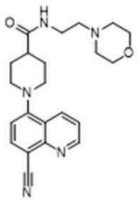
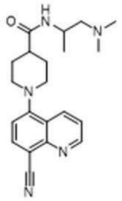
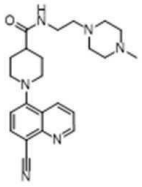
[0278]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
407	108	
408	7	
409	7	
410	7	
411	7	

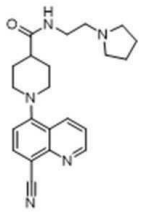
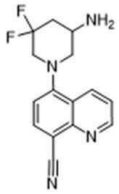
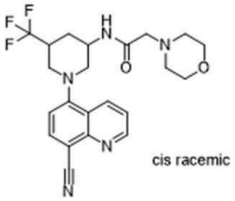
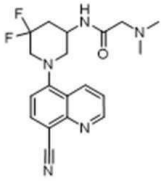
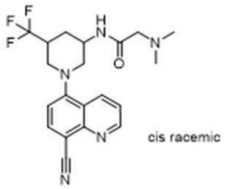
[0279]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
412	7	
413	109	
414	1	
415	1	
416	1	

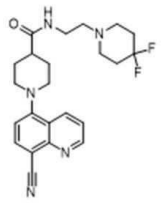
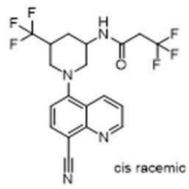
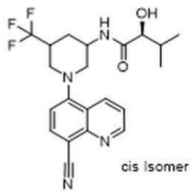
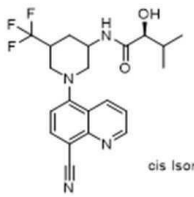
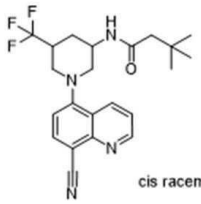
[0280]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
417	7	
418	7	
419	1	
420	1	
421	1	

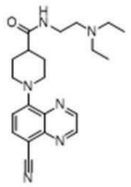
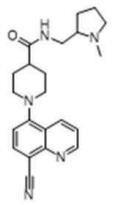
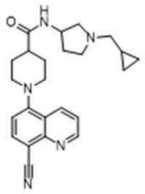
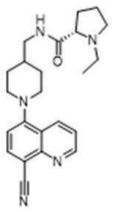
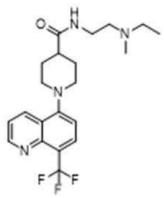
[0281]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
422	1	
423	30	
424	40	 cis racemic
425	110	
426	40	 cis racemic

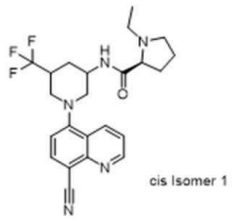
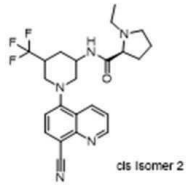
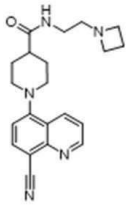
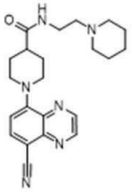
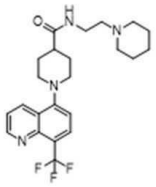
[0282]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
427	1	
428	40	 cis racemic
429	41	 cis isomer 1
430	41	 cis isomer 2
431	40	 cis racemic

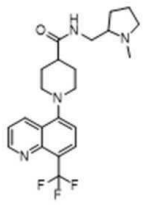
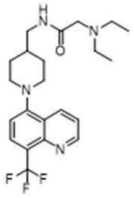
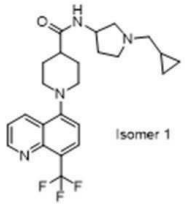
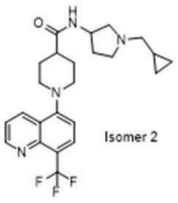
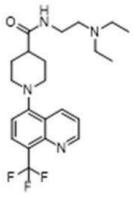
[0283]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
432	105	
433	1	
434	1	
435	1	
436	111	

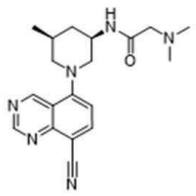
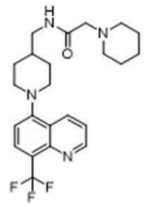
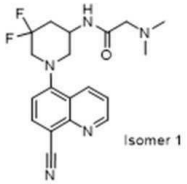
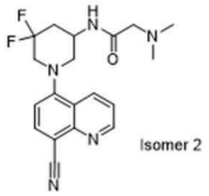
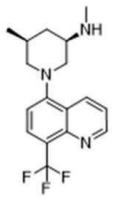
[0284]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
437	41	 cis Isomer 1
438	41	 cis Isomer 2
439	1	
440	1	
441	111	

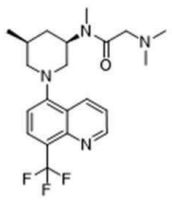
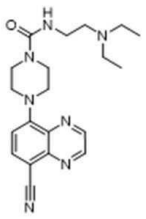
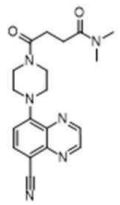
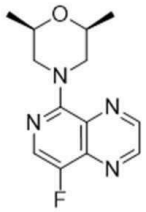
[0285]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
442	111	
443	112	
444	113	 Isomer 1
445	113	 Isomer 2
446	111	

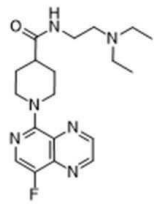
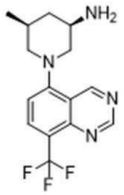
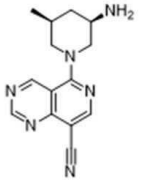
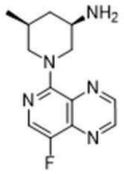
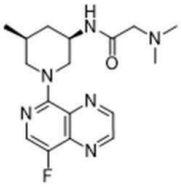
[0286]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
447	114	
448	112	
449	115	 Isomer 1
450	115	 Isomer 2
451	116	

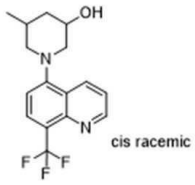
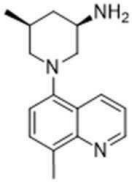
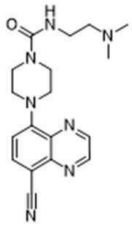
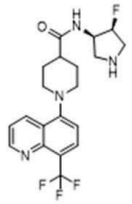
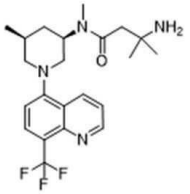
[0287]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
452	117	
453	118	
454	1	
455	107	

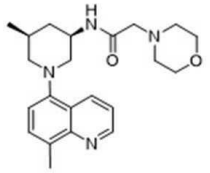
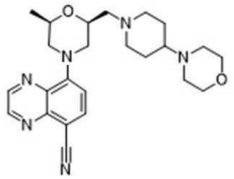
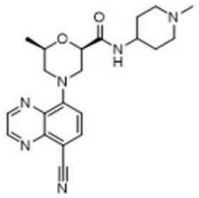
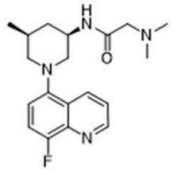
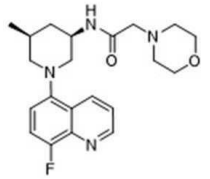
[0288]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
456	1	
457	32	
458	119	
459	32	
460	114	

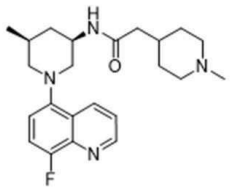
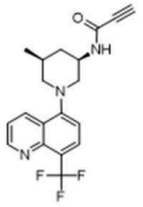
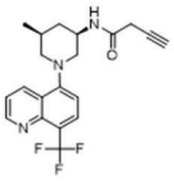
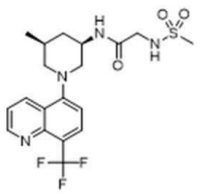
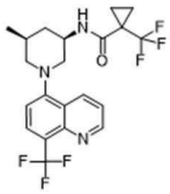
[0289]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
461	119	 cis racemic
462	89	
463	118	
464	120	
465	121	

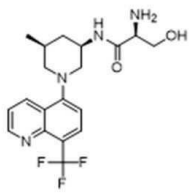
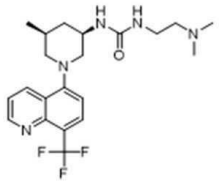
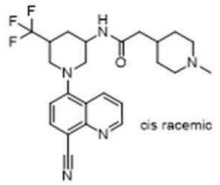
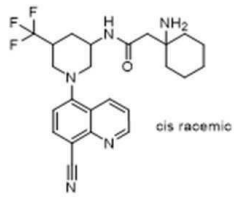
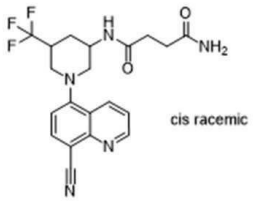
[0290]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
466	114	
467	22	
468	25	
469	114	
470	114	

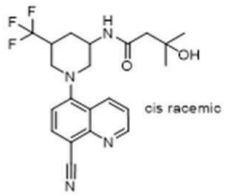
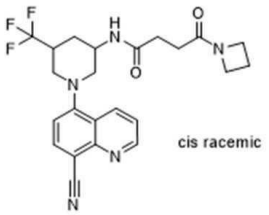
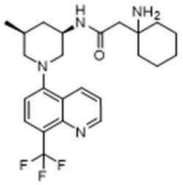
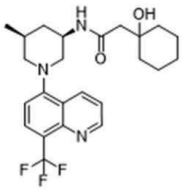
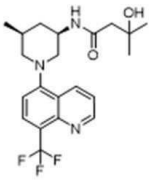
[0291]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
471	114	
472	57	
473	57	
474	57	
475	57	

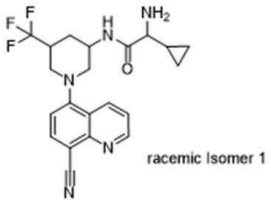
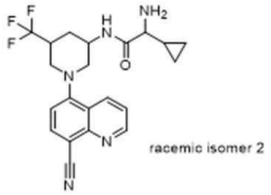
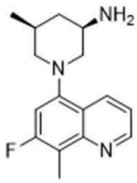
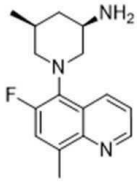
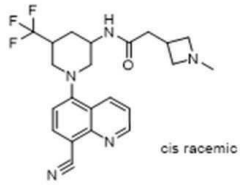
[0292]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
476	80	
477	121	
478	122	 cis racemic
479	123	 cis racemic
480	124	 cis racemic

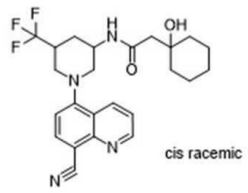
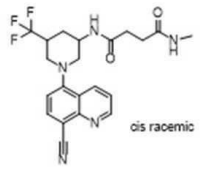
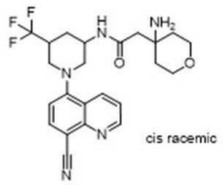
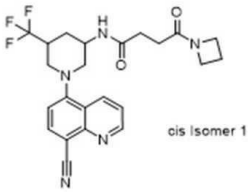
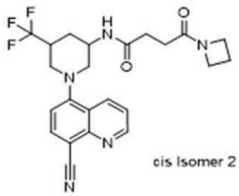
[0293]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
481	122	 cis racemic
482	124	 cis racemic
483	123	
484	122	
485	122	

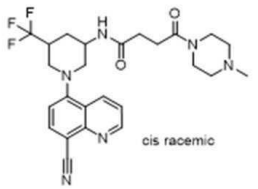
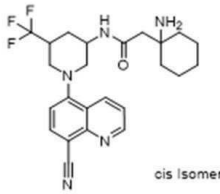
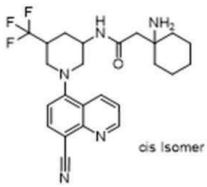
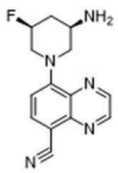
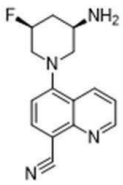
[0294]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
486	123	 racemic isomer 1
487	123	 racemic isomer 2
488	125	
489	125	
490	122	 cis racemic

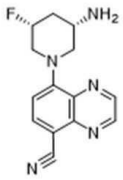
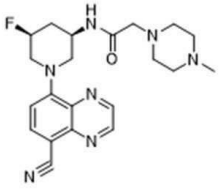
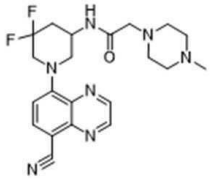
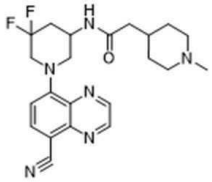
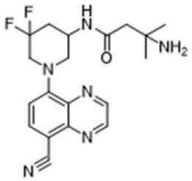
[0295]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
491	122	 cis racemic
492	124	 cis racemic
493	123	 cis racemic
494	126	 cis Isomer 1
495	126	 cis Isomer 2

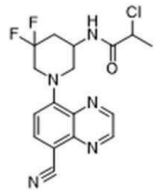
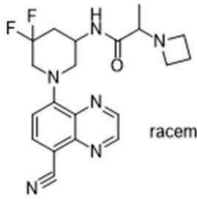
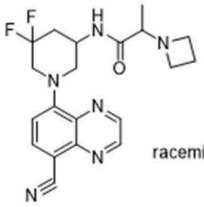
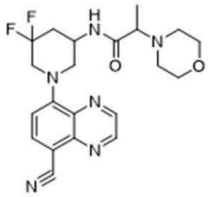
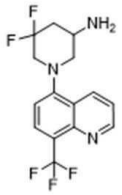
[0296]

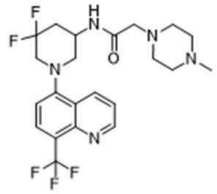
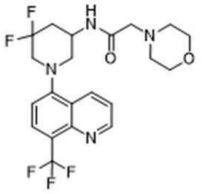
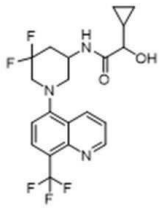
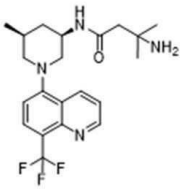
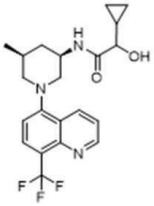
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
496	122	 cis racemic
497	126	 cis isomer 1
498	126	 cis isomer 2
499	127	
500	127	

[0297]

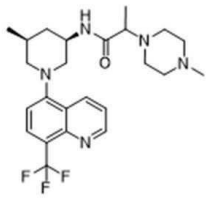
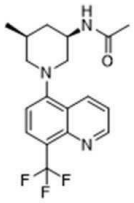
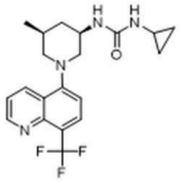
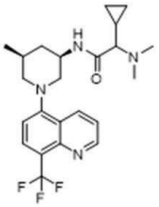
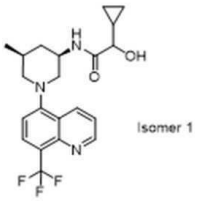
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
501	127	
502	128	
503	129	
504	129	
505	130	

[0298]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
506	129	
507	131	 racemic Isomer 1
508	131	 racemic Isomer 2
509	131	
510	30	

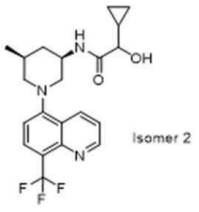
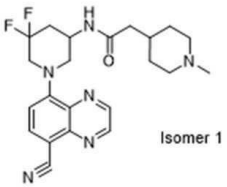
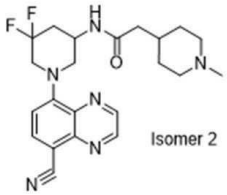
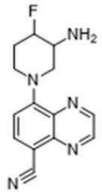
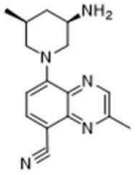
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
511	40	
512	40	
513	40	
514	80	
515	57	

[0299]

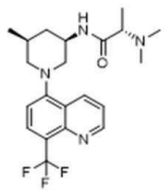
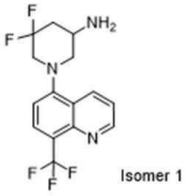
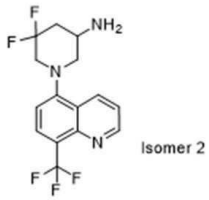
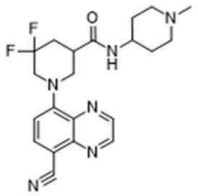
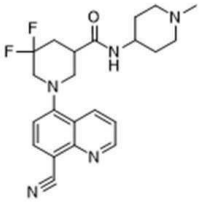
화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
516	57	
517	57	
518	132	
519	57	
520	126	 Isomer 1

[0300]

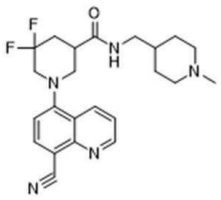
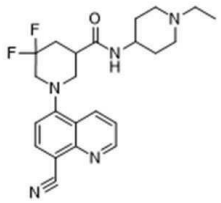
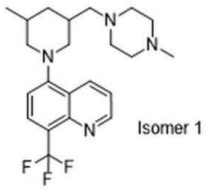
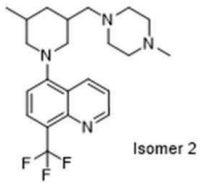
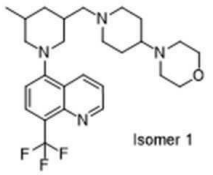
[0301]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
521	126	 Isomer 2
522	126	 Isomer 1
523	126	 Isomer 2
524	30	
525	133	

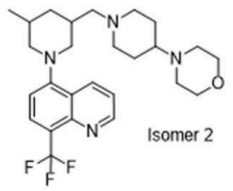
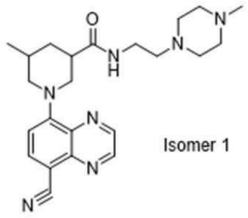
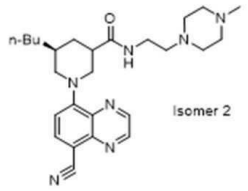
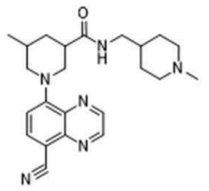
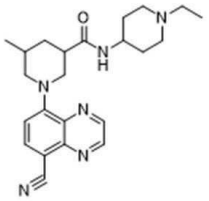
[0302]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
526	57	
527	126	 Isomer 1
528	126	 Isomer 2
529	134	
530	134	

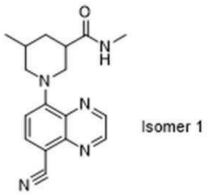
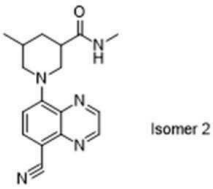
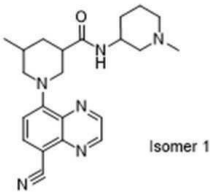
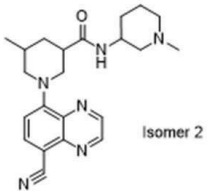
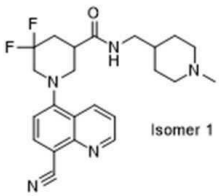
[0303]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
531	134	
532	134	
533	135	 Isomer 1
534	135	 Isomer 2
535	135	 Isomer 1

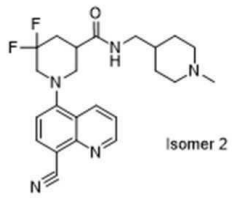
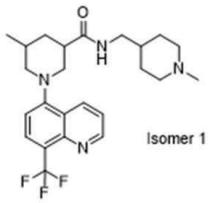
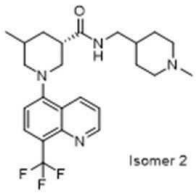
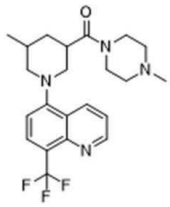
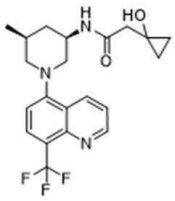
[0304]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
536	135	 Isomer 2
537	134	 Isomer 1
538	134	 Isomer 2
539	134	
540	134	

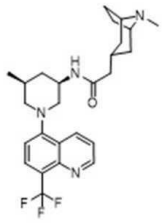
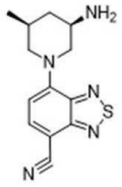
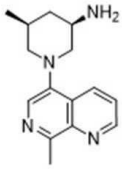
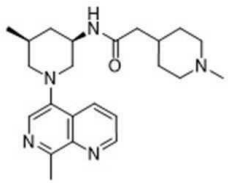
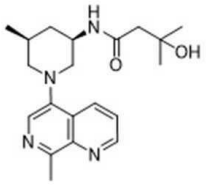
[0305]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
541	134	 Isomer 1
542	134	 Isomer 2
543	134	 Isomer 1
544	134	 Isomer 2
545	136	 Isomer 1

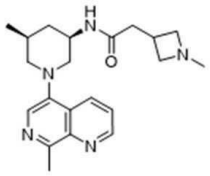
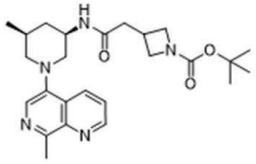
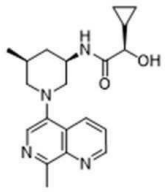
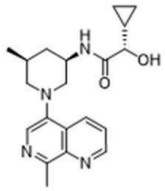
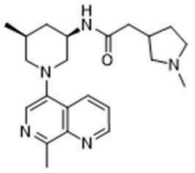
[0306]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
546	136	 Isomer 2
547	134	 Isomer 1
548	134	 Isomer 2
549	134	
550	57	

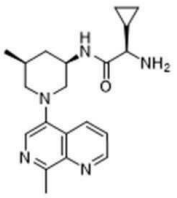
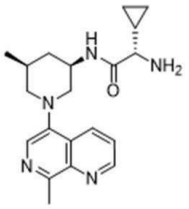
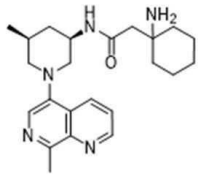
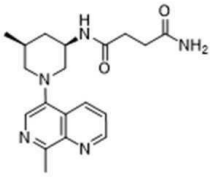
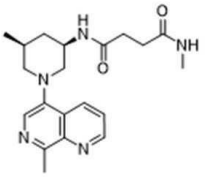
[0307]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
551	57	
552	137	
553	30	
554	122	
555	122	

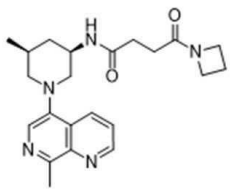
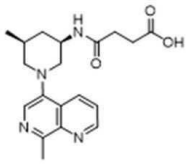
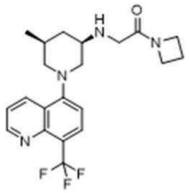
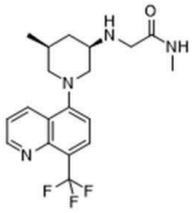
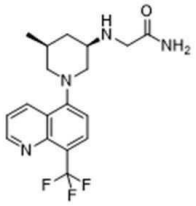
[0308]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
556	122	
557	122	
558	122	
559	122	
560	122	

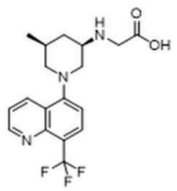
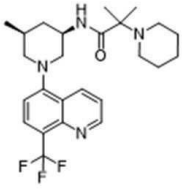
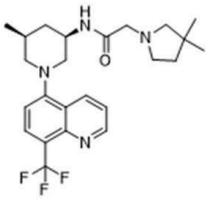
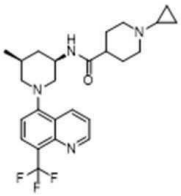
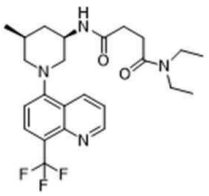
[0309]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
561	123	
562	123	
563	123	
564	124	
565	124	

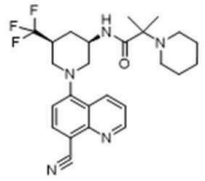
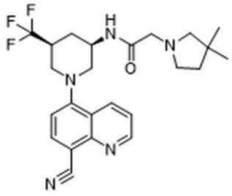
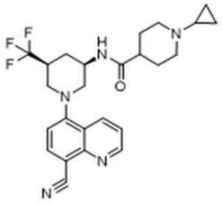
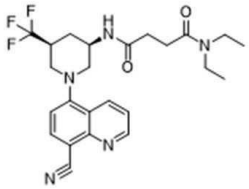
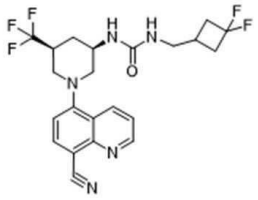
[0310]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
566	124	
567	138	
568	139	
569	139	
570	139	

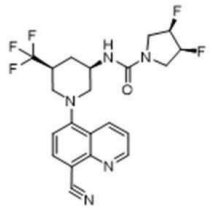
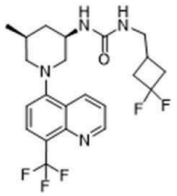
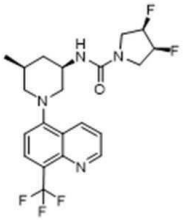
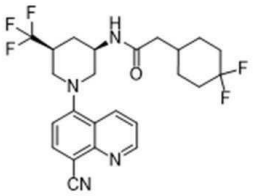
[0311]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
571	140	
572	57	
573	57	
574	57	
575	57	

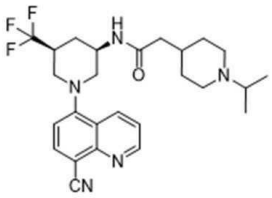
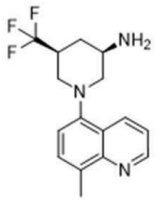
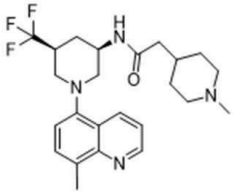
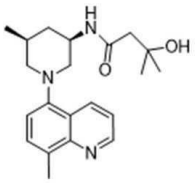
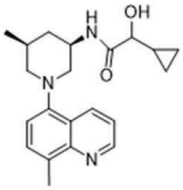
[0312]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
576	40	
577	40	
578	40	
579	40	
580	141	

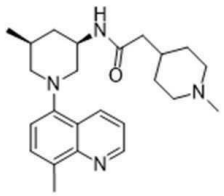
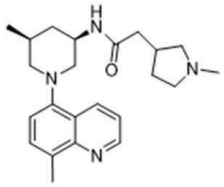
[0313]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
581	141	
582	141	
583	141	
584	40	

[0314]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
585	40	
586	89	
587	94	
588	94	
589	94	

[0315]

화합물 번호	실시예 번호	화학 구조
590	94	
591	94	

[0316] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 묘사된 것들로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0317] 다양한 구조적 묘사는, 부착된 기, 라디칼, 또는 상대이온없는 헤테로원자를 나타낼 수 있다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자는, 헤테로원자에 수소가 부착된 것을 나타낸 것을 의미하고 있다는 것을 인식하고 있다(예를 들어,  는  로 이해된다).

[0318] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 이하 실시예에서 제공된 반응식에 따라 합성되었다.

[0319] *4.용도, 제형 및 투여*

[0320] ***약제학적으로 허용가능한 조성물***

[0321] 또 다른 실시예에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 아주반트, 또는 비이클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물의 화합물의 함량은, 생물학적 샘플 또는 환자에서 TLR7/8, 또는 이의 돌연변이를 측정가능하게 억제하는데 효과적이 되도록 하는 함량이다. 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물에서 화합물의 함량은 생물학적 샘플 또는 환자에서 TLR7/8, 또는 이의 돌연변이를 측정가능하게 억제하는데 효과적이도록 하는 함량이다. 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 그러한 조성물이 필요한 환자에게 투여되기 위하여 제형화된다.

[0322] 여기 사용된 용어 "환자" 또는 "대상"는, 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0323] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체, 아주반트, 또는 비이클"은, 제형화되는 화합물의 약물학적 활성을 파괴하지 않는 무-독성 담체, 아주반트, 또는 비이클을 의미한다. 본 발명의 조성물에 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체, 아주반트 또는 비이클은, 이에 한정되지 않지만, 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, , 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 우지를 포함한다.

[0324] "약제학적으로 허용가능한 유도체"는, 수혜자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제적으로 활성 대사물질 또는 잔사를 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의 무독성염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0325] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소적, 직장, 코, 볼, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여된다. 여기 사용된 용어 "비경구"은, 피하, 정맥, 근육 내, 관절 내, 윤활액 내(intra-synolial), 흉골 내, 척

추강 내, 간 내, 장애 내 및 두개 내 주사 또는 투입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구, 복강 내 또는 정맥으로 투여된다. 멸균 주사가능한 형태의 본 발명의 조성물은 수성 또는 유성 현탁액을 포함한다. 이들 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당해 기술 분야에 알려진 기술에 따라 제형화된다. 멸균 주사가능한 제제는 무-독성 비경구 허용가능한 희석액 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용된 허용가능한 비이클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 종래적으로 사용된다.

[0326] 이 목적을 위하여, 사용된 임의 완화성 지방유는 합성 모노- 또는 디-글리세라이드을 포함한다. 지방산, 예를 들어 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사가능한 제제로 유용하며, 이는 자연 약제학적으로 허용가능한 오일, 예를 들어 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버전이 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 긴-사슬 알콜 희석액 또는 분산액, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 에멀젼 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 복용 형태의 제형에서 공통적으로 사용되는 유사 분산제를 포함한다. 다른 공통으로 사용된 계면활성제, 예를 들어 Tweens, Spans 및 다른 에멀젼화제 또는 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 다른 복용 형태의 제조에 공통으로 사용된 생체이용가능성 증가제는 제형화의 목적으로 또한 사용된다.

[0327] 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 조성물은 임의의 경구 허용가능한 복용 형태에서 경구로 투여된다. 예시적 경구적 복용 형태은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액이다. 경구적 용도를 위한 정제의 경우에, 공통으로 사용된 담체는, 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트가, 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구적 투여를 하기 위하여, 유용한 희석액은 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구적 용도로 필요할 때, 활성 성분은 에멀화제 및 현탁화제와 조합된다. 원한다면, 특정 감미제, 향료제 또는 착삭제가 선택적으로 또한 첨가된다.

[0328] 대안적으로, 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 조성물은 직장 투여를 위해 좌약 형태로 투여된다. 이들은 약제를 실온에서는 고체이나, 직장 온도에서는 액체여서, 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적당한 비자극성 부형제와 혼합하는 것으로 제조될 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0329] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하급 장관(intestinal tract)의 질병을 포함하여, 국소적으로 사용시 용이하게 접근가능한 면적 또는 기관을 포함할 때, 국소적으로 투여된다. 적당한 국소적 제형은 이들 면적 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다

[0330] 하급 장관에 대해 국소적 사용은 직장 좌약 제형(상기 참조) 또는 적당한 관장 제형에 효과적일 수 있다. 국소적-경피 패치가 또한 사용된다.

[0331] 국소적 사용을 위하여, 제공된 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하나 이상의 담체 중에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적당한 연고로 제형화된다. 이 화합물의 국소적 투여를 위한 예시적 담체는 미네랄 오일, 유동 파라핀, 백색 와셀린(white petrolatum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀젼화 왁스 및 물이다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적당한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적당한 담체는, 이에 한정되지 않지만, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물을 포함한다.

[0332] 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 조성물은 코 에어로졸 또는 흡입으로 선택적으로 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 약제학적 제형의 기술 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적당한 방부제, 생체이용가능성을 증가시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 종래 용매화제 또는 분산제를 사용하여 염류 용액으로 제조된다.

[0333] 가장 바람직하게는, 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 조성물은 경구적 투여를 위해 제형화된다. 그러한 제형은 음식과 함께 또는 음식없이 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식없이 투여된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식과 함께 투여된다.

[0334] 단일 복용 형태로 조성물을 제조하기 위하여 담체 물질과 선택적으로 조합되는 본 발명의 화합물 함량은 치료될 호스트, 투여의 특정 모드에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 화합물 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 복용량으로 이들 조성물을 받는 환자에 투여될 수 있도록 제형화되어야만 한다.

[0335] 임의 특정 환자에 대한 특정 복용량 및 치료요법은, 다양한 인자들, 즉 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식습관 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료하는 의사의 판단 및 치료될 특정 질병의 심각성을 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것으로 이해되어야만 한다. 조성물에서 본 발명의 화합물의 함량은 조성물 중 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0336] *화합물 및 약제학적으로 허용가능한 조성물의 용도*

[0337] 게다가, 본 발명은, TLR7/8 관련 질환으로 고통받는 대상을 치료하는 방법으로서, 화학식 I 및 관련된 화학식들의 화합물의 효과적인 함량을 상기 대상에 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0338] 본 발명의 화합물은 TLR7 활성화에 반응하는 암의 항암제로서 유용하다. 특정 실시예에서, 상기 암은, 이에 한정되지 않지만, 다음 암을 포함한다: 유방, 방광, 뼈, 뇌, 중추 및 말초 신경계, 결장, 내분비샘, 식도, 자궁내막, 배세포, 두부 및 목, 콩팥, 간, 폐, 후두(larynx) 및 하인두(hypopharynx), 중피종(mesothelioma), 육종, 난소, 이자(pancreas), 전립샘, 직장, 신장, 작은 창자, 연조직, 고환, 위, 피부, 요관, 질 및 외음부; 유전된 암, 망막싹세포종(retinomblastoma) 및 윌름즈 종양(Wilms tumor); 백혈병, 림프종, 비-호지킨병(non-Hodgkins disease), 만성 및 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 호지킨병, 다발성 골수종 및 T-세포 림프종; 골수이형성 증후군, 혈장 세포 종양 형성(plasma cell neoplasia), 부종양 증후군(paraneoplastic syndrome), 원발불명의 암(cancer의 unknown primary site) 및 AIDS 관련 악성종양.

[0339] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 피부 또는 콩팥의 암을 치료하는데 사용된다. TLR7의 활성화에 대한 주어진 암의 민감성은, 이에 한정되지는 않지만, 다음에 의해 평가될 수 있다: 원발성 또는 전이성 종양 부하의 감소(최소, 부분적 또는 완전한 퇴행)의 측정, 헤모그램의 변경, 혈액 중 변경된 호르몬 또는 시토카인 농도, 종양 부하의 추가 증가의 억제, 환자 내 질병의 안정화, 질병에 대해 관련된 바이오마커 또는 대리 마커의 평가, 환자의 모든 생존의 지연, 환자의 질병 진행에 대한 지연 시간, 환자의 무진행 생존(progression-free survival) 지연, 환자의 무질병 생존(disease-free survival)의 지연, 환자 삶의 질의 향상, 또는 질병[예를 들어 이에 한정되지 않지만, 고통, 악액질(cachexia), 가동화(mobilization), 입원, 변경된 헤모그램, 상처 치유, 열]의 동방질병(co-morbidity)의 조절.

[0340] 본 발명에 따른 화합물은, 또한 다양한 질환의 치료에서 유용하다고 하는 수 많은 다른 방법으로 면역 반응을 조절할 수 있는 면역 반응 조절자로서 사용될 수 있다.

[0341] 여기 제공된 것은, 여기 설명된 화합물을 사용하여, TLR7 및/또는 TLR8(예를 들어, TLR 억제제)의 효과적인 함량을 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 개인의 면역 반응을 억제하는 방법이다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR7-종속 면역 반응을 억제한다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR8-종속 면역 반응을 억제한다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR7-종속 및 TLR8-종속 면역 반응을 억제한다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR7-종속, TLR8-종속, 및 다른 TLR-종속 면역 반응을 억제한다. 다르게 언급되지 않는 한, 상기 용어 TLR 억제제는 여기 개시된 TLR 억제제들 중 어느 하나를 의미한다. 일부 바람직한 실시예에서, 상기 개인은 인간 환자이다.

[0342] 면역조절의 방법은, 본 개시 내용에 의해 제공되며, 이에 한정되지는 않지만 면역 반응을 포함하여, 면역 반응을 진압하거나 및/또는 억제하는 것들을 포함한다. 본 개시 내용은 또한, 원하지 않는 면역 활성화와 관련된 증후군을 개선하기 위한 방법을 제공한다. 여기 설명된 방법에 따른 면역 진압 및/또는 억제는, 면역 반응의 원하지 않는 활성화와 관련된 질환으로 고통받는 환자들을 포함하는 개인에 실용적일 수 있다. 본 개시 내용은 또한 TLR7 및/또는 TLR8 유도된 반응(e.g., 인비트로 또는 인비보)을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 일부 변형예에서, 상기 세포는 면역 반응에 기여하는 세포의 반응을 억제하는데 효과적인 함량의 TLR 억제제와 접촉된다.

[0343] TLR7 및/또는 TLR8의 억제는, 시토카인에 반응적인 다양한 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. TLR7 및/또는 TLR8 억제제가 치료로서 사용되는 조건은, 이에 한정되지 않지만, 자가면역 질병 및 염증성 질환을 포함한다. 여기 제공된 것은, 효과적인 함량의TLR7 및/또는 TLR8의 억제제를 개인에 투여하는 단계를 포함하는, 개인의 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법이다. 게다가, 제공된 것은 질병 또는 질환을 갖는 개인에게 효과적인 함량의 TLR7 및/또는 TLR8의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 질병과 관련된 증후군을 완화시키는 방법이다. 질병 또는 질환을 갖는 개인에게 효과적인 함량의 하나 이상의 TLR7 및/또는 TLR8의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 질병 또는 질환의 발달을 지연시키거나 예방하기 위한 방법이 제공된다. 특정 실시예에서, 상기 억제제는 여기 설명된 화합물이다.

[0344] 여기 제공된 것은, 개인의 면역 반응을 억제하는 방법으로서, 상기 개인의 면역 반응을 억제하는데 효과적인 함량으로 여기 개시된 적어도 하나의 TLR 억제제를 개인에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은, 자가면역 질환과 관련이 있다. 추가 양상에서, 면역 반응을 억제하는 것은 자가면역 질환의 하나 이상의 증후군을 완화시킨다. 추가 양상에서, 면역 반응을 억제하는 것은 자가면역 질환을 치료한다. 추가 양상에서, 면역 반응은 자가면역 질환의 발달을 예방하거나 지연한다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR7-종속 면역 반응을 억제한다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR8-종속 면역 반응을 억제한다. 일부 변형예에서, 상기 TLR 억제제는 TLR7-종속 및 TLR8-종속 면역 반응을 억제한다. 일부 양상에서, 적어도 하나의 TLR 억제제는 개인의 면역 반응을 억제하는데 효과적인 함량으로 투여된다.

[0345] 여기 제공된 것은, 또한 개인의 자가면역 질병을 치료 또는 예방하는 방법이며, 효과적인 함량의 TRL7 및/또는 TLR8 억제제를 개인에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질환은, 관절 통증, 항핵항체 긍정성(antinuclear antibody positivity), 안면부 발진(malar rash), 또는 원반형 발진(discoid rash)으로 특징된다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 피부, 근육 조직, 및/또는 결합 조직과 관련이 있다. 일부 실시예에서, 상기 자가면역 질병은, 피부, 조직, 및/또는 결합 조직 증후군에 의해 개인에서 증거되지는 않는다. 일부 실시예에서, 상기 자가면역 질병은 전체적이다. 자가면역 질병은, 제한없이, 류마티스 관절염(RA), 자가면역 췌장염(AIP), 전신홍반루푸스(SLE), 타입 I 당뇨병, 다발성 경화증(MS), 항인지질항체 증후군(APS), 경화성 담관염, 전신형 초기 관절염(systemic onset arthritis), 과민성 대장 질환 (IBD), 피부경화증, 쇼그렌 질환(Sjogren's disease), 백반증, 다발근육염, 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 낙엽상 천포창(pemphigus foliaceus), 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 대장 질환, 자가면역 간염, 뇌하수체기능부전, 이식편 대숙주병(GvHD), 자가면역 피부 질환, 포도막염(uveitis), 악성빈혈, 및 부갑상선기능저하증(hypoparathyroidism)을 포함한다. 자가면역 질병은, 또한 제한없이, 다발혈관염 중복 증후군(polyangiitis overlap syndrome), 가와사키병(Kawasaki's disease), 유육종증, 사구체신염, 및 한랭병증을 포함할 수 있다.

[0346] 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은, 관절염, 췌장염, 혼합 결합 조직병 (MCTD), 루푸스, 항인지질항체 증후군 (APS), 전신형 초기 관절염, 및 과민성 대장 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0347] 다른 양상에서, 상기 자가면역 질병은 전신홍반루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 자가면역 피부 질병, 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0348] 다른 양상에서, 상기 자가면역 질병은, 췌장염, 사구체신염, 신우염, 경화성 담관염, 및 타입 I 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 류마티스 관절염이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 자가면역 췌장염 (AIP)이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 사구체신염이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 신우염이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 경화성 담관염이다. 일부 양상에서 상기 자가면역 질환은 건선이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 류마티즘성 질병 또는 질환이다. 일부 양상에서, 상기 류마티즘성 질병 또는 질환은 류마티스 관절염이다. 일부 양상에서, 상기 질병은 당뇨병 및/또는 당뇨병-관련 질병 또는 질환이다. 일부 양상에서, 여기서 상기 자가면역 질병은, RNA-포함 면역 복합체와 관련이 있다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 쇼그렌 질환이다.

[0349] 여기 제공된 것은, 개인의 면역 반응을 억제하는 방법이며, 상기 방법은, 개인의 면역 반응을 억제하기는데 효과적인 함량으로 여기 개시된 적어도 하나의 TLR 억제제를 개인에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 염증성 질환과 관련이 있다. 여기 사용된, 용어 "염증성 질환"은, 자가면역 질병뿐만 아니라, 알려진 자가면역 성분이 없는 염증성 상태(예를 들어, 동맥경화, 천식 등)을 포함한다. 추가 양상에서, 면역 반응을 억제하는 것은, 상기 염증성 질환의 하나 이상의 증후군을 완화시킨다. 추가 양상에서, 면역 반응을 억제하는 것은, 염증성 질환을 치료한다. 추가 양상에서, 면역 반응을 억제하는 것은, 염증성 질환의 발달을 예방 또는 지연한다. 일부 양상에서, 상기 염증성 질환은 비-류마티스 관절염, 콩팥 섬유증, 및 간 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 상기 염증성 질환은, 경계면 피부염이다. 일부 추가 양상에서, 상기 경계면 피부염은, 편평태선(lichen planus), 태선모양 발진(lichenoid eruption), 편평태선-유사 각화증(lichen planus-like keratosis), 선상태선(lichen striatus), 만성 태선 각화증(keratosis lichenoides chronica), 다형 홍반(erythema multiforme), 고정약진(fixed drup eruption), 태선양 비강진(pityriasis lichenoide), 광독성 피부염, 방사선 피부염, 바이러스성 발열성발진(viral exanthema), 피부근육염(dermatomyositis), 제2 매독(secondary syphilis), 경화성 위축성 태선(lichen sclerosus et atrophicus), 균상 식육종(mycosis fungoides), 수포성 유사천포창(bullous pemphigoid), 아우레우스 태선(lichen aureus), 땀구멍각화증(porokeratosis), 만성위축서단피부염(acrodermatitis chronicus atrophicans), 및 퇴행성 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 상기 염증성 상태는 피부 질환, 예를 들어 아토피성 피부염

(습진)이다. 일부 양상에서, 상기 염증성 질환은 멸균 염증성 상태, 예를 들어 약물-유도된 간 및/또는 이자 염증이다. 일부 추가 양상에서, 상기 염증성 질병은 염증성 간 질환이다. 일부 추가 양상에서, 상기 염증성 질병은 염증성 췌장 질환이다.

[0350] 여기 제공된 것은, 개인의 면역 반응을 억제하는 방법이고, 상기 방법은 개인의 면역 반응을 억제하는데 효과적인 함량으로 여기 개시된 적어도 하나의 TLR 억제제를 상기 개인에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 만성 병원균 자극과 관련이 있다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 HIV에 의한 감염과 관련이 있다. 추가 양상에서, 면역 반응을 억제하는 것은, HIV에 의한 감염으로 나타난 바이러스성 질병 또는 질환의 하나 이상의 증후군을 완화시킨다. 추가 양상에서, 여기서 면역 반응을 억제하는 것은, HIV에 의한 감염 결과 얻어진 바이러스성 질병 또는 질환을 치료한다. 추가 양상에서, 여기서 면역 반응을 억제하는 것은, HIV에 의한 감염 결과 얻어진 바이러스성 질병 또는 질환의 발달을 예방 또는 지연한다. 여기서 제공되는 다른 변형예는, HIV에 노출되거나 감염된 개인의 면역 억제적 치료법과 관련이 있다. HIV에 노출되거나 감염된 개인에게 TLR 억제제를 투여한 결과, HIV 유도된 시토카인 생성을 억제한다. 일부 양상에서, 적어도 하나의 TLR 억제제는 HIV에 노출되거나 이것으로 감염된 개인에서 HIV 유도된 시토카인 생성을 억제하는데 효과적인 함량으로 투여된다.

[0351] 여기 제공된 것은, 개인의 TLR7 및/또는 TLR8-종속 면역 반응을 억제하는 방법이고, 상기 방법은 개인의 면역 반응을 억제하는데 효과적인 함량으로 TLR 억제제를 상기 개인에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 자가면역 질병과 관련이 있다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 류마티스 관절염이다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 류마티스 관절염의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 다발성 경화증이다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 다발성 경화증의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 루푸스이다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 루푸스의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 췌장염이다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 췌장염의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 양상에서, 상기 자가면역 질병은 당뇨병이다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 당뇨병의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 양상에서, 상기 질병은 쇼그렌 질환이다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 쇼그렌 질환의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 염증성 질환과 관련이 있다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 염증성 질환의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 만성 병원균 자극과 관련이 있다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 만성 병원균 자극의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 일부 변형예에서, 상기 면역 반응은 HIV의 감염 결과 나타난 바이러스성 질병과 관련이 있다. 일부 양상에서, 상기 TLR 억제제는 HIV의 감염 결과 나타난 바이러스성 질병의 하나 이상의 증후군을 억제하는데 효과적이다. 임의 변형예에서, 상기 TLR 억제제는, TLR7, TLR8, 및 TLR9 중 하나 이상에 대한 억제적 모티프를 포함하는 폴리뉴클레오티드이다.

[0352] 개인에게 TLR 억제제를 투여하는 것과 관련된 임의 상기 방법 (e.g., 면역 반응을 억제하고, 자가면역 질병 또는 염증성 질환 등을 치료 또는 예방하는 방법)의 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 치료학적으로 허용가능한 안전한 프로피일을 갖는다. 상기 TLR 억제제는, 예를 들어, 만약 있다면, 상기 간, 콩팥, 이자, 또는 다른 기관의 허용가능하게 낮은 독성을 포함하는 치료학적으로 허용가능한 조직학적 프로파일을 가질 수 있다. 경우에 따라서, 폴리뉴클레오티드는 특정 기관, 예를 들어 간, 콩팥 및 이자에 대한 독성과 관련이 있다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 예상하지 못하고 유리한 안전성 프로파일을 갖는다. 일부 실시예에서, 안전성 프로파일은 독성, 조직학적 프로파일, 및/또는 괴사 (e.g., 간, 콩팥 및/또는 심장)의 평가를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 치료학적으로 허용가능한 준위의 독성을 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 다른 TLR 억제제에 비하여 독성 준위가 축소된다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 치료된 개인의 초기 체중에 비하여 치료학적으로 허용가능한 체중 감소를 유도한다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 총 체중의 5%, 7.5%, 10%, 12.5, 또는 15% 미만의 체중 감소를 유도한다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 치료학적으로 허용가능한 조직학 프로파일을 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 예를 들어 참조 TLR 억제제에 비하여 보다 우수한(예를 들어 보다 낮은 심각성 점수) 조직학 프로파일을 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 상기 간, 콩팥 및/또는 심장의 평가시 보다 우수한(예를 들어 보다 낮은 심각성 점수)를 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 치료학적으로 허용가능한 괴사 점수를 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 예를 들어 기준 TLR 억제제에 비하여, 줄어든 괴사 및/또는 보다 우수한(예를 들어 보다 낮은) 괴사 점수를 갖는다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 예를 들어 기준 TLR 억제제에 비하여, 줄어든 신장 및/또는 간세포성 괴사 및/또는 보다 우수한 신장 및/또는 간세포성 괴사 점수를 갖는다.

[0353] 따라서, 본 발명은, 동물, 특히 포유동물, 바람직하게는 인간에서 TLR7을 활성화하는 방법을 제공하며, 이는 동물에 효과적인 함량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 면역 반응의 억제를 위한 모든 조성물을 사용한 것으로서, 상기 특정 TLR 억제제 제형의 효과적인 투여의 함량 및 방법은 개인, 치료되는 조건 및 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백한 다른 인자들을 기초로 변화할 수 있다. 화합물의 효과적인 함량은 당해 기술 분야에서 알려진 인자들에 따라 변화할 것이지만, 약 0.1 내지 10 mg/kg, 0.5 내지 10 mg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 또는 1 내지 20 mg/kg의 용량으로 예상된다.

[0354] 본 발명은, 동물의 바이러스성 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 상기 동물에 화학식 I의 화합물을 효과적인 함량으로 투여하는 단계를 포함한다. 바이러스성 감염을 치료하거나 억제하는데 효과적인 함량은, 치료받지 않은 대조군 동물에 비하여, 바이러스성 감염의 하나 이상의 징후, 예를 들어 바이러스성 병변, 바이러스성 부하(load), 바이러스 생성 속도, 및 사망률의 감소를 야기할 정도의 함량이다. 정확한 함량은 당해 기술분야에 알려진 인자들에 따라 달라질 것이지만, TLR7의 활성화에 관하여 상기 지정된 것과 같은 용량, 또는 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 약 10 ㎍/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 예상된다.

[0355] 다양한 실시예에서, 화학식 (I), 및 관련 화학식들의 화합물은, TLR7/8에 대한 결합에 대해 IC50가 약 5 ㎛ 미만, 바람직하게는 약 1 μM 미만 및 보다 더 바람직하게는 약 0.100 μM 미만을 나타낸다.

[0356] 본 발명의 방법은, 인비트로 또는 인비보로 수행될 수 있다. 본 발명에 다른 화합물의 치료에 대한 특정 세포의 민감성은, 연구 또는 임상 사용 과정에서 인비트로 시험에 의해 특히 결정될 수 있다. 전형적으로, 세포 배양은 활성 약제가TLR7/8 활성을 억제하기에 충분한 기간 동안, 통상 약 1 시간 내지 1주일 동안 다양한 농도로 본 발명에 따른 화합물과 조합된다. 인비트로 처리는 생체검사 샘플 또는 세포주로부터 배양된 세포를 사용하여 수행될 수 있다.

[0357] 숙주 또는 환자는 임의 포유류 종, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 랫트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말, 소, 개, 고양이 등에 속할 수 있다. 동물 모델은 인간의 치료를 위한 모델을 제공하는 실험 조사에 중요롭다.

[0358] 신호전달 경로의 확인 및 다양한 신호 전달 경로들 사이의 상호작용들의 검출을 위하여, 여러 과학자들은 적당한 모델 또는 모델 시스템, 예를 들어 세포 배양 모델 및 형질전환 동물의 모델을 개발해왔다. 상기 신호 전달 캐스케이드에서 특정 단계의 결정을 위하여, 상호작용하는 화합물을 사용하여 상기 신호를 조절할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 본 출원에서 언급된 임상 질병에서 또는 동물 및/또는 세포 배양 모델에서 TLR7/8-종속 신호전달 경로를 시험하기 위한 시약으로서 또한 사용될 수 있다.

[0359] 게다가, 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 약제의 제조를 위한 화학식(I)에 따른 화합물 및 이의 유도체의 용도와 관련한 본 명세서의 연속적인 교시 내용은, 편의에 따라 TLR7/8 활성의 억제를 위한 화합물의 용도에 대하여 제한없이 타당하고 이용가능한 것으로 여겨진다.

[0360] 본 발명은 또한, TLR7/8 활성에 의해 야기, 매개 및/또는 전파된 질병을 예방 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한, 화학식(I) 및/또는 이의 생리적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은, TLR7/8 활성에 의해 야기, 매개 및/또는 전파된 질병을 예방 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한, 약제의 제조를 위한 화학식(I) 및/또는 이의 생리적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 본 발명은 TLR7/8-매개 질환의 예방적 또는 치료적 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0361] 화학식(I) 및/또는 이의 생리적으로 허용가능한 염은 또한 추가 약제 활성 성분의 제조를 위한 중간체로서 또한 사용될 수 있다. 상기 약제는, 예를 들어 상기 활성 성분을 적어도 하나의 고체, 유체 및/또는 반유체 담체 또는 부형제, 및 선택적으로 단일 또는 그 이상의 다른 활성 물질과 병행하여 적당한 복용 형태로 조합하여 비-화학적 방법으로 바람직하게 제조된다.

[0362] 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물은 질병의 시작 전 또는 그 후에 치료법으로서 한번 또는 서너번 투여될 수 있다. 발명적 용도의 상기 언급된 화합물 및 의학 제품은 치료적 처료를 위하여 특히 사용된다. 치료적으로 관련된 효과는, 질환의 하나 이상의 증후군을 어느 정도로 완화시키거나, 또는 질병 또는 병적 상태와 관련이 있거나 이의 원인이 되는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전하게 정상으로 돌리는 것이다. 모니터링은 상기 화합물을 분명한 간격을 두고 투여하여, 예를 들어 상기 반응을 북돋우고 상기 질병의 병원균 및/또는 증후군을 제거한다는 것을 전제로 일종의 치료로 여겨진다. 동일한 화합물 또는 다른 화합물이 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은, TLR7/8 활성과 관련된 질환을 발달시킬 가능성을 줄이거나, 질환의

시작을 사전에 방지하거나 또는 발생하고 지속되는 증후군을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0363] 본 발명의 의미에서, 예방적 처료는 대상이 상기 언급된 생리학적 병원적 상태에 대한 임의 전제 조건, 예를 들어, 가족 성향, 유전적 결함, 또는 이전에 발생된 질병을 갖는다면 권할만한 것이다.

[0364] 본 발명은 게다가 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 이용가능한 유도체, 염, 용매화물 및 스테레오아이소머, 모든 비의 이들의 혼합물을 적어도 하나 포함하는 약제에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및/또는 생리적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0365] 본 발명의 의미에서 "약제"는, 화학식(I)의 하나 이상의 화합물 또는 이의 제제(e.g. 약제학적 조성물 또는 약제학적 제형)를 포함하는, 의학 분야에서의 임의 약제이고, 유기체의 모든 상태 또는 특정 영역의 상태의 병원성 변형이 적어도 일시적으로 성립될 수 있도록 하는 방법으로, TLR7/8 활성과 관련된 질병으로 고통받는 환자의 예방, 치료, 팔로우업 또는 사후보호에 사용될 수 있다.

[0366] 다양한 실시예에서, 상기 활성 성분은 단독 또는 다른 치료와 병행하여 투여될 수 있다. 시너지 효과는 상기 약제학적 조성물 중 하나 이상의 화합물을 사용하여 얻어질 수 있으며, 즉 화학식(I)의 화합물은 활성 성분으로서 적어도 다른 약제와 조합되며, 상기 다른 약제는 화학식(I)의 다른 화합물 또는 다른 구조적 스캐폴드의 화합물이다. 상기 활성 성분은 동시에 또는 연속해서 사용될 수 있다.

[0367] 본 개시 내용의 TLR 억제제는 하나 이상의 추가적 치료약제와 병행하여 투여될 수 있다. 여기 설명된 것처럼, 상기 TLR 억제제는 생리학적으로 허용가능한 담체와 조합될 수 있다. 여기 설명된 방법은 상기 질환을 치유하기 위한 표준을 만드는 다른 치료법, 예를 들어 항염증제의 투여와 병행하여 실시될 수 있다.

[0368] 일부 실시예에서, 여기 설명된 TLR 억제제는 코르티코스테로이드와 병행하여 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 글루코코르티코스테로이드이다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 무기질코르티코이드이다. 코르티코스테로이드는, 이에 한정되지 않지만, 크로티코스테론 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물, 코르티손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Cortone), 알도스테론 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물, 덱사메타손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Decadron), 프레드니손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Prelone), 플루오로코르티손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물, 히드로코르티손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., 코르티솔 또는 Cortef), 히드록시코르티손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물, 베타메타손 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물 (i.e., 셀레스톤), 부데소니드 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Entocort EC), 메틸프레드니솔론 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Medrol), 프레드니솔론 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Deltasone, Crtan, Meticorten, Orasone, 또는 Sterapred), 트리암시놀론 및 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 및 유사물(i.e., Kenacort 또는 Kenalog), 및 이와 유사한 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 플루오로코르티손 또는 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 또는 유사물이다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 플루오로코르티손이다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 히드록시코르티손 또는 이의 유도체, 프로드러그, 아이소머 또는 유사물이다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 히드록시코르티손이다.

[0369] 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는, 임의의 약 0.001 mg 내지 1 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 40 mg, 40 내지 80 mg, 80 내지 120 mg, 120 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 500 mg, 또는 500 mg 내지 1000 mg/일의 범위로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는, 임의의 약 0.1 mg/kg 내지 0.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 2 mg/kg 내지 5 mg/kg, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 10 mg/kg 내지 15 mg/kg, 15 mg/kg 내지 20 mg/kg, 20 mg/kg 내지 25 mg/kg, 25 mg/kg 내지 35 mg/kg, 또는 35 mg/kg 내지 50 mg/kg/일의 범위로 투여된다.

[0370] 일부 실시예에서, 송달된 TLR 억제제의 함량으로 주어진, 병행요법에서 사용된 TLR 억제제는, 예를 들어, 임의의 약 0.1 내지 10 mg/kg, 0.5 내지 10 mg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 0.1 내지 20 mg/kg, 또는 1 내지 20 mg/kg의 함량일 수 있다.

[0371] 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 이에 한정되지는 않지만, 코르티코스테로이드 (동시 투여)을 포함하는 하나 이상의 추가적 치료제와 동시에 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는, 이에 한정되지는 않지만, 코르티코스테로이드 (연속 투여)을 포함하는 추가적 치료제와 연속해서 투여된다. 일부 실시예에서, 연속적 투여는 약 1분, 5분, 30분, 1시간, 5시간, 24시간, 48시간, 또는 1 주일 내에 상기 TLR 억제제 또는 추가적인 치

료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 추가적 치료제와 동일한 투여 경로로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 TLR 억제제는 추가적 치료제외 다른 투여 경로로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 추가적 치료제는 비경구(e.g., 중추 정맥관, 동맥 내, 정맥, 근육 내, 복강내, 진피내, 또는 피하 주사), 경구, 위장, 국소적, 코인두 및 폐 (e.g. 흡입 또는 코내)로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 추가적 치료제는 코르티코스테로이드이다.

[0372] 화학식 I의 개시된 화합물은 항암제를 포함하여 다른 알려진 치료제와 함께 투여될 수 있다. 여기 사용된 용어 "항암제"는 상기 암 치료의 목적을 위하여 암 환자에게 투여되는 임의 약제에 관한 것이다.

[0373] 상기 정의된 항암 치료는 단일 치료로서 사용될 수 있거나, 또는 화학식 I의 여기 개시된 화합물외에, 종래 외과 또는 방사선 치료 또는 약물요법과 관련이 있다. 그러한 약물 요법, 예를 들어 화학치료 또는 표적치료는, 하나 이상의, 그러나 바람직하게는 하나의 다음 항종양제를 포함할 수 있다:

[0374] 알킬화제: 예를 들어 알트레타민(altretamine), 벤다무스틴(bendamustine), 부설판(busulfan), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 클로르메틴(chlormethine), 시클로포스파미드, 다카르바진(dacarbazine), 이포스파미드(ifosfamide), 임프로술판(improsulfan), 토실레이트(tosilate), 로무스틴(lomustine), 멜팔란, 미토브로니톨, 미톨락톨(mitolactol), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine), 테모졸로미드(temozolomide), 티오테파(thiotepa), 트레오술판(treosulfan), 메클로렛타민(mechloretamine), 카르보퀴온(carboquone); 아파지퀴온(apaziquone), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosfamide), 팔리포스파미드(palifosfamide), 피포브로만(pipobroman), 트로포스파미드(trofosfamide), 우라무스틴(uramustine), TH-302[4], VAL-083[4];

[0375] 플라티늄 화합물: 예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 에프타플라틴, 미리플라틴 수화물, 옥살리플라틴, 로바플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴; 로바플라틴, 네다플라틴, 피코플라틴, 사트라플라틴;

[0376] DNA 변경제: 예를 들어 암루비신(amrubicin), 비산트렌(bisantrene), 데시타빈(decitabine), 미톡산트론(mitoxantrone), 프로카르바진(procarbazine), 트라벡테딘(trabectedin), 클로파라빈(clofarabine); 암사크린(amsacrine), 브로스탈리신(brostallicin), 픽산트론(pixantrone), 라로무스틴(laromustine)[1,3];

[0377] 토포아이소머라제 억제제: 예를 들어 에토포시드(etoposide), 이리노테칸(iri주의can), 라족산(razoxane), 소부족산(sobuzoxane), 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan); 아모나피드(amonafide), 벨로테칸(belotecan), 엘리프티늄 아세테이트(elliptinium acetate), 보렐록신(voreloxin);

[0378] 미세소관 변경자: 예를 들어 카바지탁셀(cabazitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에리불린(eribulin), 익사베필론(ixabepilone), 파크릴탁셀(paclitaxel), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 빈데신(vindesine), 빈플루닌(vinflunine); 포스브레타불린(fosbretabulin), 테세탁셀(tesetaxel);

[0379] 항대사물질: 예를 들어 아스파라기나아제[3], 아자시티딘, 칼슘 레보폴리네이트, 카페시타빈(capecitabine), 클라드리빈(cladribine), 시스타라빈, 에노시타빈, 플록수리딘(floxuridine), 플루다라빈(fludarabine), 플루오로우라실, 겜시타빈, 메르캅토퓨린, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 퍼메트렉시드(pemetrexed), 프랄라트렉세이트(pralatrexate), 아자티오프린(azathioprine), 티오구아닌, 카르모푸르(carmofur); 독시플루리딘(doxifluridine), 엘라시타라빈(elacytarabine), 랄티트렉시드(raltitrexed), 사파시타빈(sapacitabine), 테가푸르(tegafur)[2,3], 트리메트렉세이트;

[0380] 항암항생물질: 예를 들어 블레오마이신, 닥티오마이신, 데옥소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 레바미솔, 밀테포신, 미토마이신 C, 로미뎁신, 스트렙토조신, 발루비신, 지노스타틴, 조루비신, 다우누로비신, 플리카마이신; 아클라루비신, 페플로마이신, 피라루비신;

[0381] 호르몬/안타고니스트: 예를 들어 아바렐릭스, 아비라테론, 비칼루타미드, 부세렐린, 칼루스테론, 클로로트리아니센, 데가렐릭스, 덱사메타손, 에스타라디올, 플루오코르톨론 플루옥시메스테론, 플루타미드, 풀베스트란트, 고세렐린, 히스트렐린, 루프로렐린, 메게스톨, 미토탄, 나파렐린, 난드롤론(nandrolone), 닐루타미드, 옥트레오티드, 프레드니솔론, 랄록시펜, 타목시펜, 티로트로핀 알파(thyrotropin alfa), 토레미펜(toremifene), 트리롤스탄(trilostane), 트립토렐린, 디에틸스틸베스톨; 아콜비펜, 다나졸, 데스로렐린(deslorelin), 에피티오스탄올

(epitiostanol), 오르테로넬(orteronel), 엔잘루타미드(enzalutamide)[1,3];

[0382] 아로마타아제 억제제: 예를 들어 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 파드로졸, 레트로졸, 테스톨락톤; 포르메스탄;

[0383] 소분자 키나아제 억제제: 예를 들어 크리조티닙(crizotinib), 다사티닙(dasatinib), 에르로티닙(erlotinib), 이미타티닙(imatinib), 라파티닙(lapatinib), 닐로티닙(nilotinib), 파조파닙(pazopanib), 레고라페닙(regorafenib), 룩소리티닙(ruxolitinib), 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 반데타닙(vandetanib), 베무라페닙(vemurafenib), 보수티닙(bosutinib), 게피티닙(gefitinib), 악시티닙(axitinib); 아파티닙(afatinib), 알리세르팁(alisertib), 다브라페닙(dabrafenib), 다코미티닙(dacomitinib), 디나시클립(dinaciclib), 도비티닙(dovitinib), 엔자스타우린(enzastaurin), 닌테다닙(nintedanib), 렌바티닙(lenvatinib), 리니파닙(linifanib), 린시티닙(linsitinib), 마시티닙(masitinib), 미도스타우린(midostaurin), 모테사닙(motesanib), 네라티닙(neratinib), 오란티닙(orantinib), 페리포신(perifosine), 포나티닙(ponatinib), 라도티닙(radotinib), 리고세르팁(rigosertib), 티피파르닙(tipifarnib), 트리반티닙(tivantinib), 티보자닙(tivozanib), 트라메티닙(trametinib), 피마세르팁(pimasertib), 브리바닙 알라니네이트(brivanib alaninate), 세디라닙(cediranib), 아파티닙(apatinib)[4], 카보잔티닙(cabozantinib) S-말레이트[1,3], 이브로티닙(ibrutinib)[1,3], 이코티닙(icotinib)[4], 부파르리십(buparlisib)[2], 시파티닙(cipatinib)[4], 코비메티닙(cobimetinib)[1,3], 이델랄리십(idelalisib)[1,3], 페드라티닙(fedratinib)[1], XL-647[4];

[0384] 광민감제: 예를 들어 메톡살렌(methoxsalen)[3]; 포르피머(porfimer) 소듐, 탈라포르핀(talaporfin), 테모포르핀(temoporfin);

[0385] 항체: 예를 들어 알렘투주맵(alemtuzumab), 베실레소맵(besilesomab), 브렌툭시맵 베도틴(brentuximab vedotin), 세툭시맵(cetuximab), 데노수맵(denosumab), 이필리무맵(ipilimumab), 오파투무맵(ofatumumab), 파니투무맵(panitumumab), 리툭시맵(rituximab), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵(trastuzumab), 베박시주맵(bevacizumab), 페르투주맵(pertuzumab)[2,3]; 카투맥소맵(catumaxomab), 엘로투주맵(elotuzumab), 에프라투주맵(epratuzumab), 파르레투주맵(farletuzumab), 모가물리주맵(mogamulizumab), 네시투무맵(necitumumab), 니모투주맵(nimotuzumab), 오비누투주맵(obinutuzumab), 오카라투주맵(ocaratuzumab), 오레고보맵(oregovomab), 라무시루맵(ramucirumab), 릴로투무맵(rilotumumab), 실툭시맵(siltuximab), 토실리주맵(tocilizumab), 잘루투무맵(zalutumumab), 자놀리무맵(zanolimumab), 마투주맵(matuzumab), 달로투주맵(dalotuzumab)[1,2,3], 오나르투주맵(onartuzumab)[1,3], 라코투모맵(racotumomab)[1], 타발루맵(tabalumab)[1,3], EMD-525797[4], 니볼루맵(nivolumab)[1,3];

[0386] 시토카인: 예를 들어 알데스루킨, 인터페론 alfa[2], 인터페론 alfa2a[3], 인터페론 alfa2b[2,3]; 셀모루킨, 타소네르민(tasonermin), 테세루킨, 오프레루킨[1,3], 재조합 인터페론 beta-1a[4];

[0387] 약물 컨주게이트: 예를 들어 데닐루킨 디프티톡스(denileukin diftitox), 이브리투모맵 티욱세탄(ibritumomab tiuxetan), 이오벤구안(iobenguane) I123, 프레드니무스틴(prednimustine), 트라스투주맵 엠탄신(trastuzumab emtansine), 에스트라무스틴(estramustine), 겜투주맵(gemtuzumab), 오조가미신(ozogamicin), 아플리베르셉트(aflibercept); 신트레데킨 베수도톡스(cintredekin besudotox), 에도트레오티드(edotreotide), 이노투주맵 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 나프투모맵 에스타페나톡스(naptumomab estafenatox), 오포르투주맵 모나톡스(oportuzumab monatox), 테크네튬(technetium) (99mTc) 아르시투모맵(arcitumomab)[1,3], 빈타폴리드(vintafolide)[1,3];

[0388] 백신: 예를 들어 시풀루셀(sipuleucel)[3]; 비테스펜(vitespen)[3], 에메페피무트(emepepimut)-S[3], oncoVAX[4], 린도페피무트(rindopepimut)[3], troVax[4], MGN-1601[4], MGN-1703[4]; 및

[0389] 기타:알리트레티노인(alitretinoin), 벡사로텐(bexarotene), 보르테조밉(bortezomib), 에베롤리무스(everolimus), 이반드론산(ibandronic acid), 이미퀴모드(imiquimod), 레날리도미드(lenalidomide), 렌티난(lentinan), 메티로신(metirosine), 미파무르티드(mifamurtide), 파미드론산(pamidronic acid), 페가스파르가제(pegaspargase), 펜토스타틴(pentostatin), 시풀루셀(sipuleucel)[3], 시조피란(sizofiran), 타미바로텐

(tamibarotene), 테미시롤리무스(temsirolimus), 탈리도미드(thalidomide), 트레티노인(tretinoin), 비스모데깁(vismodegib), 졸레드론산(zoledronic acid), 보리노스탯트(vorinostat); 셀레콕십(celecoxib), 실렌기티드(cilengitide), 엔티노스탯트(entinostat), 에타니다졸(etanidazole), 가네테스핍(ganetespib), 이드로녹실(idronoxil), 이니파립(iniparib), 익사조밉(ixazomib), 로니다민(lonidamine), 니모라졸(nimorazole), 파노비노스탯트(panobinostat), 페레티노인(peretinoin), 플리티뎁신(plitidepsin), 포말리도미드(pomalidomide), 프로코다졸(procodazol), 리다포롤리무스(ridaforolimus), 타스퀴니모드(tasquinimod), 텔로트리스탯트(telotristat), 티말파신(thymalfasin), 티라파자민(tirapazamine), 토세도스탯트(tosedostat), 트라베데르센(trabedersen), 우베니멕스(ubenimex), 발스포다르(valspodar), 겐디신(gendicine)[4], 피시바닐(picibanil)[4], 레올리신(reolysin)[4], 레타스피마이신 히드로클로라이드(retaspimycin hydrochloride)[1,3], 트레바나닙(trebananib)[2,3], 비룰리진(virulizin)[4], 카르필조밉(carfilzomib)[1,3], 엔도스타틴(endostatin)[4], 임무코텔(immucothel)[4], 벨리노스탯트(belinostat)[3], MGN-1703[4].

[0390] ([1] Prop. INN (Proposed International Nonproprietary Name); [2] Rec. INN (Recommended International Nonproprietary Names); [3] USAN (United States Adopted Name); [4] no INN).

[0391] 일부 실시예에서, TLR 억제제와 하나 이상의 추가적 치료제의 조합은, 상기 TLR 억제제 또는 상기 추가적 치료제가 단독으로 투여될 때 투여되는 효과적인 함량에 비하여, 동일한 결과를 얻기 위하여 투여되는 상기 TLR 억제제 및/또는 하나 이상의 추가적인 치료제의 효과적인 함량(이에 한정되지는 않지만, 복용량 부피, 복용량 농도 및/또는 투여되는 총 약물 용량을 포함)을 감소시킨다. 일부 실시예에서, TLR 억제제와 코르티코스테로이드의 조합은 코르티코스테로이드 단독 투여에 비하여, 투여된 코르티코스테로이드의 효과적인 함량을 줄인다. 일부 실시예에서, TLR 억제제와 추가적 치료제의 조합은, 추가적 치료제 단독 투여에 비하여 상기 치료제의 투여 빈도를 줄인다. 일부 실시예에서, TLR 억제제와 상기 추가적 치료제의 조합은 상기 추가적 치료제 단독 투여에 비하여, 치료의 총 기간을 줄인다. 일부 실시예에서, TLR 억제제와 상기 추가적 치료제의 조합은, 상기 추가적 치료제 단독 투여와 관련된 부작용을 줄인다. 일부 실시예에서, 상기 추가적 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 플루오로코르티손 또는 그의 유도체, 프로드러그, 아이소머 또는 유사물이다. 일부 실시예에서, 상기 코르티코스테로이드는 플루오로코르티손이다. 일부 실시예에서, 효과적인 함량의 TLR 억제제와 상기 추가적 치료제의 조합은, 효과적인 함량의 TLR 억제제 또는 상기 추가적 치료제 단독에 비하여 더 효과적이다.

[0392] TLR 억제제는 또한, 체액성 및/또는 세포 매개 면역 반응을 조절하는 임의 물질, 예를 들어, 살아있는 바이러스성, 박테리아성, 또는 기생충에 의한 면역원; 불활성화된 바이러스성, 종양-유래된, 원생동물, 유기체-유래된, 균류, 또는 박테리아성 면역원, 톡소이드, 톡신; 자기 항원; 다당류; 단백질; 글리코단백질; 펩티드; 세포성 백신; DNA 백신; 재조합 단백질; 글리코단백질; 펩티드; 및 이와 유사한 것과 함께 사용되는 백신 아주반트로서 유용할 것이다. 일부 양상에서, 이에 한정되지는 않지만 TLR 억제제 및 백신의 조합을 포함하는 병행요법은 자가면역 질병 또는 염증성 질환의 치료에 사용된다. 일부 양상에서, 이에 한정되지는 않지만, TLR 억제제 및 백신의 조합을 포함하는 병행요법은 감염성 질병의 치료에 사용된다.

[0393] 일부 실시예에서, 이에 한정되지는 않지만 TLR 억제제 및 코르티코스테로이드의 조합을 포함하는 병행요법은 자가면역 질병 또는 염증성 질환의 치료에 사용된다. 일부 실시예에서, 상기 자가면역 질병은 이에 한정되지는 않지만, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 자가면역 피부 질병, 다발성 경화증, 췌장염, 사구체신염, 신우염, 경화성 담관염(Scerosing cholangitis), 및 타입 I 당뇨병으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 자가면역 질병 은 쇼그렌 질환이다.

[0394] 또한 여기서 제공된 것은, 에겨제 제공된 TLR 억제제, 및 TLR-7 및/또는 TLR8-종속 면역 반응을 억제하는 방법에서 사용에 대한 지시서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0395] 의도된 치료(e.g., TLR7 및/또는 TLR8 아고니스트에 대한 반응의 억제, TLR7 및/또는 TLR8-종속 면역 반응의 억제, 자가면역 질병의 하나 이상의 증후군을 완화시킴, 만성 염증성 질병의 증후군을 완화시킴, 바이러스에 반응하여 시토카인 생성의 축소, 및/또는 TLR7 및/또는 TLR8에 의해 매개된 질병 또는 질환의 하나 이상의 증후군의 치료 및/또는 예방)를 위한 TLR 억제제 또는 제형의 용도 및 복용량과 관련한, 지시서를 포함하는 전자식 저장 매체(예를 들어, 자기적 디스켓 또는 광학 디스크)가 또한 허용되지만, 상기 키트는 여기 설명된 TLR 억제제(또는 TLR 억제제를 포함하는 제형)을 포함하는 하나 이상의 용기, 및 한 세트의 지시서, 일반적으로 쓰여진 지

시서를 포함할 수 있다. 상기 키트와 함께 포함되는 지시서는, 일반적으로 의도한 치료를 위한 투여의 복용량, 복용 스케줄 및 투여의 경로에 대한 정보를 포함한다. 상기 TLR 억제제 (또는 TLR 억제제를 포함하는 제형)를 위한 용기는, 단위 복용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중 복용 패키지) 또는 하부-단위 복용일 수 있다. 상기 키트는 아주반트를 포함하는 용기를 더 포함한다.

[0396] 또 다른 양상에서, 본 발명은 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 스테레오아이소머, 모든 비의 이들의 혼합물, 및 선택적으로, 효과적인 함량의 추가 활성 성분의 별도 팩들로 이루어진 키트를 제공한다. 상기 키트는 적당한 용기, 예를 들어 박스, 개별 병, 백 또는 앰플을 포함한다. 상기 키트는, 예를 들어 별도 앰플을 포함할 수 있으며, 각각은 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 스테레오아이소머, 모든 비의 이들의 혼합물, 및 효과적인 함량의 추가 활성 성분을 용해되거나 동결건조된 형태로 포함한다.

[0397] 여기 사용된 용어 "치료," "치료하다," 및 "치료하는"는 여기 설명된 질병 또는 질환, 또는 이들의 하나 이상의 증후군의 시작을 역전시키거나, 완화시키거나, 지연시키거나 또는 이의 진행을 억제하는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 치료는 하나 이상의 증후군이 발달한 후에 투여되는 것이다. 다른 실시예에서, 치료는 증후군이 없을시 투여된다. 예를 들어, 치료는 증후군(증후군의 역사 및/또는 유전적 또는 다른 민감성 인자 측면에서)의 시작 전에 민감한 개인에게 투여된다. 치료는 증후군이 해소된 후에도, 예를 들어 이들의 재발을 예방하거나 지연시키기 위하여 계속된다.

[0398] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은, 상기 제공된 질환의 심각성을 치료하거나 약하게 하는데 효과적인 임의 함량 및 임의 투여 경로를 사용하여 투여된다. 필요한 정확한 함량은 대상에 따라, 상기 대상의 종, 연령 및 일반 건강, 감염의 심각도, 특정 약제, 투여의 모드, 및 이와 유사한 것에 따라 변화할 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 복용량의 균일성을 위하여 단위 복용 형태로 제형화된다. 여기 사용된 표현 "단위 복용 형태"는 치료할 환자에 적당한 약제의 물리적으로 분리된 단위를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 매일 복용량은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 참석한 의사에 의해 결정될 것이라 이해될 것이다. 임의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 효과적 용량 준위는 치료할 질환 및 상기 질환의 심각성; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 상기 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식습관; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료의 기간; 사용된 특정 화합물과 병행하거나 동시에 사용된 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다.

[0399] 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 조성물은, 치료될 감염의 심각성에 따라, 인간 및 다른 동물에 경구, 직장, 비경구, 거미막밑수조 내(intracisternally), 질 내, 복강 내, 국소적 (분말, 연고, 또는 드롭에 의해), 볼로, 경구적 또는 코 스프레이, 또는 유사한 경로로 투여될 수 있다. 특정 실시예에서 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위하여, 경구 또는 비경구로 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(대상의 체중)/일의 복용 준위로, 하루 한번 이상 투여될 수 있다.

[0400] 특정 실시예에서, 치료학적으로 효과적인 함량의 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 화합물 및 다른 활성 성분은 수 많은 인자들, 예를 들어 상기 동물의 나이 및 체중, 치료를 요하는 정확한 질병 상태, 및 이의 심각성, 제형의 성질 및 투여의 방법에 달려있으며, 궁극적으로 치료하는 의사 또는 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 효과적인 함량의 화합물은 일반적으로 0.1 내지 100 mg/kg(수혜자(포유동물)의 체중)/일의 범위 및 특히 전형적으로 1 내지 10 mg/kg(수혜자의 체중)/일의 범위이다. 그러므로, 70kg의 체중을 갖는 성인 포유동물에 대하여 하루당 실제 함량은 보통 70 내지 700mg 사이이며, 여기서 상기 함량은, 총 매일 복용량이 동일하게 되도록, 개별 복용량/일 또는 통상 일련의 부분-복용량(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6)/일으로 투여될 수 있다. 염 또는 용매화물 또는 이의 생리적으로 기능적 유도체의 효과적인 함량은, 효과적인 함량의 화합물 그 자체의 부분으로서 결정될 수 있다.

[0401] 특정 실시예에서, 상기 약제학적 제형은, 복용 단위 당 소정 함량의 활성성분을 포함하는, 복용 단위 형태로 투여될 수 있다. 그러한 단위는, 치료할 질병 상태, 투여의 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어, 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg의 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있거나, 또는 약제학적 제형은 복용 단위 당 소정 함량의 활성 성분을 포함하는 복용 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 복용 단위 제형은, 상기 지정된 매일 복용량 또는 부분-복용량을 포함하는 것들, 또는 활성 성분의 이들의 대응하는 분획물이다. 게다가, 이 타입의 약제학적 제형은 약제학적 기술 분야에 일반적으로 알려진 공정을 사용하여 제조될 수 있다.

[0402] 경구적 투여를 위한 액체 복용 형태는, 이에 한정되지는 않지만, 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에

멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 상기 활성 화합물외에, 상기 액체 복용 형태는 선택적으로 당해 기술분야에 공통으로 사용된 불활성 희석액, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀화제, 예를 들어 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참께 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 소르비탄의 폴리에틸렌 글리콜 및 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 불활성 희석액외에, 상기 경구 조성물은 또한 아주반트, 예를 들어 습윤제, 에멀화제 및 현탁화제, 감미제, 향료, 및 향수를 포함할 수 있다.

[0403] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은, 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 기존 기술에 따라 제형화된다. 상기 멸균 주사가능한 제제는 무독성 비경구 허용가능한 희석액 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액이다. 사용될수 있는 허용가능한 비이클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정유는, 용매 또는 현탁화 매질로서 종래적으로 사용된다. 이 목적을 위하여 임의의 완화성 지방유가 사용될 수 있으며, 이는 합성 모노- 또는 디글리세라이드을 포함한다. 추가로, 지방산, 예를 들어 올레산은 주사가능한 제제에 사용된다.

[0404] 주사가능한 제형은, 박테리아-고정 필터를 통한 여과, 또는 사용 전에 멸균 물 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태 내로 멸균 약제를 통합하는 것으로, 멸균될 수 있다.

[0405] 본 발명의 화합물의 효과를 지연시키기 위하여, 피하 또는 근육 내 주사로부터 화합물의 흡수를 느리게 하는 것이 때때로 바람직하다. 이것은 좋지 못한 수 용해성을 갖는 결정성 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용하여 얻어진다. 화합물의 흡수 속도는, 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있는 용해 속도에 따라 달라진다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 흡수 지연은 오일 비이클 중 화합물을 용해시키거나 현탁시키는 것으로 얻어진다. 주사가능한 데폿 형태는 생분해성 폴리머, 예를 들어 폴리락티드-폴리클리콜리드 중에 화합물을 마이크로 캡슐 매트릭스로 형성하는 것으로 제조된다. 폴리머에 대한 화합물의 비 및 사용된 특정 폴리머의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는, 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데폿 주사가능한 제형은 또한, 신체 조직과 적합가능한 리포솜 또는 마이크로에멀젼 내에 화합물을 포획하여 제조된다.

[0406] 직장 또는 질 내 투여를 위한 조성물은, 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적당한 무자극 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실온에서는 고체이나 신체 온도에서는 액체여서 직장 또는 질강 내에서 용융하여 활성 성분을 방출하는 좌약성 왁스를 혼합하여 제조될 수 있는 좌약이다.

[0407] 경구 투여를 위한 고체 복용 형태는, 캡슐, 정제, 필, 분말, 및 과립을 포함한다. 그러한 고체 복용 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 예를 들어 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 필러 또는 익스텐더, 예를 들어 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 바인더, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아, c) 보습제 , 예를 들어 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들어 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트, e) 용액 완염제, 예를 들어 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들어 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 상기 복용 형태는 또한 선택적으로 완충제를 포함한다.

[0408] 유사 타입의 고체 조성물은 또한, 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것과 같은 부형제를 사용하여, 연질 및 경질 충진된 젤라틴 캡슐 내에서 필러로서 사용된다. 정제, 드라제, 캡슐, 필, 및 과립의 고체 복용 형태는, 코팅 및 쉘, 예를 들어 장용성 제피 및 상기 약제학적 제형화 기술 분야에서 잘 알려진 다른 코팅을 가지고 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함하고, 활성 성분만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방법으로 방출하는 조성물의 일부일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사 타입의 고체 조성물은 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 필러로서 사용되며, 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌글리콜 및 이와 유사한 것과 같은 부형제를 사용한다.

[0409] 활성 화합물은 상기 언급된 하나 이상의 부형제로 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 필

및 과립의 고체 복용 형태는 코팅 및 쉘, 예를 들어 장용성 제피, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 기술에서 잘 알려진 다른 코팅을 가지고 제조될 수 있다. 그러한 고체 복용 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석액, 예를 들어 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 그러한 복용 형태는 또한, 일반적인 관례로서 불활성 희석액외 다른 추가적 물질, 예를 들어 정제 윤활제 및 마그네슘 스테아레이트 및 마세결정질 셀룰로오스와 같은 다른 정제화 보조제를 포함한다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 상기 복용 형태는 또한 선택적으로 완충제를 포함한다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함하고, 활성 성분만을, 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서, 선택적으로 지연된 방법으로 방출하는 조성물의 일부 일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0410] 본 발명의 화합물의 국소적 또는 경피 투여를 위한 복용 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입 또는 패치를 포함한다. 상기 활성 성분은 필요에 따라 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 방부제 또는 완충제와 멸균 조건하에서 혼합된다. 안과 제형, 귀 드롭, 및 눈 드롭은 또한 본 발명의 범위 내인 것으로 여겨진다.추가적으로, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하며, 이는 화합물을 신체에 제어적으로 송달한다는 추가 장점을 갖는다. 그러한 복용 형태는 적당한 매질 내에 상기 화합물을 용해시키거나 분산시키는 것으로 제조될 수 있다. 흡수 증가제는 피부를 가로지르는 화합물의 흐름을 증가시키기 위하여 또한 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 폴리머 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 용해시키는 것으로 제어될 수 있다.

[0411] 일 실시예에 따라, 본 발명은 생물학적 샘플 내 TLR 7/8을 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0412] 또 다른 실시예에 따라, 본 발명은 생물학적 샘플 중에서 TLR7/8, 또는 이의 돌연변이, 활성을 양성적 방법으로 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0413] 본 발명의 화합물은 TLR7/8의 제조 및 TLR7/8의 상호작용에 의해 영향을 주거나 받는 것으로 여겨지는 많은 인자들의 평가를 포함하는, TLR7/8의 생물학적 역할을 이해하기 위한 독특한 도구로서 인비트로에서 유용하다. 본 화합물이 개발을 용이하게 하는 중요한 구조-활성 관계성(SAR) 정보를 제공하기 때문에, 본 발명은 TLR7/8과 상호작용하는 다른 화합물 개발에 또한 유용하다. TLR7/8에 결합하는 본 발명의 화합물은 살아있는 세포, 고정된 세포, 생물학적 유체, 조직 호모게네이트, 정제된, 자연 생물학적 물질 등에서, TLR7/8을 검출하기 위한 시약으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 그러한 화합물을 표지하는 것에 의해, 본 발명의 화합물은 TLR7/8을 발현하는 세포를 확인할 수 있다. 추가로, TLR7/8에 결합하는 그들의 능력을 기초로, 본 발명의 화합물은 제자리 염색(in-situ staining), FACS(형광-활성화된 세포 분류), 소듐 도데실설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE), ELISA (효소-결합된 면역 흡착성 분석), etc., 효소 정제, 또는 투과가능하게된 세포 내부 TLR7/8을 발현하는 세포의 정제에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 의학적 연구 및 진단 용도에 대한 상업적 연구 시약으로 또한 사용될 수 있다. 그러한 용도는, 이에 한정되지는 않지만, 다음을 포함한다: 다양한 기능 분석에서 후보자 TLR7/8의 활성화를 정량화하기 위한 교정 표준기로서의 용도; 무작위 화합물 스크린에서 블록화제로서의 용도, 즉 TLR7/8 리간드의 새로운 패밀리를 찾는데 있어서의 용도로서, 상기 화합물은 현재 청구된 TLR7/8 화합물의 회수를 차단하기 위해 사용될 수 있는 용도; TLR7/8과 공동-결정화에서의 용도, 즉 본 발명의 화합물은 TLR7/8에 결합된 화합물의 결정 형성을 가능하게 하여 x-레이 결정학에 의해 효소/화합물 구조를 결정할 수 있게 하는 용도; 다른 연구 및 진단 응용분야로서, TLR7/8은 바람직하게는 활성화되거나 또는 그러한 활성화가 알려진 정량의 TLR7/8 억제제 등에 대해 편리하게 교정(눈금매김)되게 하기는, 용도; 및 TLR7/8 결합 리간드와 동일한 사이트에 결합하는 화합물을 검출하기 위한 분석법의 개발.

[0414] 본 발명의 화합물은 그들 스스로 사용되거나 및/또는 치료 효과의 진단을 위한 물리적 측정법과 병행하여 사용될 수 있다. 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 TLR7/8 매개 상태를 치료하기 위한 용도는, 인간 또는 동물에 있어서 건강 상태에서 직접적이고 즉각적인 개선을 야기하는 폭넓은 치료법을 위한 전망있고, 새로운 접근법이다. 본 발명의 경구적으로 생체이용가능하고 활성적인 새로운 화학 엔티니는 환자에 대한 편리성과 의사의 순응도를 개선시킨다.

[0415] 화학식(I)의 화합물, 이들의 염, 아이소머, 토우토머, 엔안티오머릭 형태, 디아스테레오머, 라세미체, 유도체, 프로드러그 및/또는 대사물질은, 높은 특이성 및 안정성, 낮은 제조단가 및 편리한 조작에 의해 특징된다. 이들 특징은 교차-반응성이 결핍된 재생산가능한 작용을 위한 기초, 및 표적 구조와 신뢰성 있고 안전한 상호작용을 위한 기초를 형성한다.

[0416] 여기 사용된 "생물학적 샘플"은, 제한없이, 이들의 세포 배양액 또는 추출물; 포유동물 또는 이들의 추출물로부터 얻어진 생검재료; 및 혈액, 침, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 신체 유체 또는 이들의 추출물을 포함한다.

[0417] 생물학적 샘플 내에서 TLR7/8, 또는 이의 돌연변이의 조절은 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 다양한 목적에 유용하다. 그러한 목적의 예는, 이에 한정되지는 않지만, 수혈, 기관 이식, 생물학적 견본 저장, 및 생물학적 분석을 포함한다.

[0418] **실시예**

[0419] 이하 실시예에서 묘사된 것처럼, 특정 예시적 실시예에서, 화합물은 다음 일반 절차에 따라 제조된다. 일반 방법은 본 발명의 특정 화합물의 합성을 묘사하고 있지만, 다음 일반 방법, 및 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 다른 방법이, 모든 화합물, 및 여기 설명된 이들 화합물의 류 및 종에 적용될 수 있다.

[0420] 공정, 반응식 및 실시예의 다음 설명에서 사용된 기호 및 관례는 동시대 과학 문헌, 예를 들어 Journal of the American Chemical Society 또는 Journal of Biological Chemistry에 사용된다.

[0421] 다르게 지정되지 않는 한, 모든 온도는 ℃(섭씨)로 표시된다.

[0422] 사용된 모든 용매는 상업적으로 이용가능하며, 추가 정제없이 사용되었다. 반응은 전형적으로 질소의 불활성 대기 하에서 무수 용매를 사용하여 운전되었다.플래쉬 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로 실리카 겔 60 (0.035-0.070 mm 입자 크기)을 사용하여 수행되었다.

[0423] 모든 NMR 실험은, 양성자 NMR에 대해 400MHz에서 Bruker 400 BBFO 탐침이 장착된 Bruker Mercury Plus 400 NMR 분광기, 또는 양성자 NMR에 대해서 300 MHz에서 Bruker 300 BBFO 탐침이 장착된 Bruker Mercury Plus 300 NMR 분광기, 또는 양성자 NMR에 대해 400MHz에서 Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD 탐침이 장착된 Bruker Avance III 400 NMR 분광기로 기록되었다. 대부분 중수소화된 용매는 전형적으로 0.03% 내지 0.05% v/v 테트라메틸실란을 포함하였고, 이는 기준 신호 (^{1}H 및 ^{13}C 둘 다에 대해 d 0.00에서 설정됨)로서 사용되었다. 중수소화된 용매가 테트라메틸실란을 포함하지 않은 경우에, 잔기 비-중수소화된 용매 피크는 기준 신호로서 사용되었고, 공개된 지침서로서 사용되었다(*J. Org. Chem., Vol. 62, No. 21, 1997*).

[0424] LC-MS 분석은 2개의 다음 도구들 중 하나로 수행되었다:

[0425] - UFLC 20-AD 시스템 및 LCMS 2020 MS 검출기로 이루어진 SHIMADZU LC-MS 기계. 사용된 컬럼은 Shim-pack XR-ODS, 2.2μm, 3.0 x 50 mm이었다. 선형 그래디언트가 사용되었으며, 95% A (A: 물 중0.05% TFA)에서 시작하여, 100% B (B: 아세토니트릴 중0.05% TFA)으로 끝났으며, 총 3.6min 운전 시간에서 2.2min 동안 운전되었다. 상기 컬럼 온도는 1.0 mL/min의 흐름 속도에서 40℃이었다. Diode Array 검출기는 200-400nm으로 스캔되었다. 상기 질량 분광기는 양성 또는 음성 모드에서 작동된 전기적 스프레이 이온 원료 (ES)이 장착되어 있다. 상기 질량 분광기는 0.6s의 스캔 시간 동안 *m/z* 90-900 로 스캔되었다.

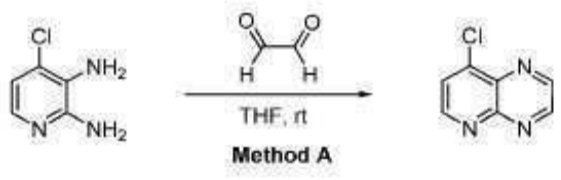
[0426] - Agilent Technologies 사 Agilent 1200 Series 질량 분광기, Atmospheric Chemical Ionization (APCI) 또는 Electrospray Ionization (ESI)을 사용함. Diode Array 검출기는 200-400 nm에서 스캔되었다. 상기 질량 분광기는 0.6s의 스캔 시간 동안 *m/z* 90-900 사이에서 스캔되었다. 컬럼: XBridge C8, 3.5 μm, 4.6 x 50 mm;용매 A: 물 + 0.1 % TFA; 용매 B: ACN + 0.1 % TFA; Flow: 2 ml/min; 그래디언트: 0 min: 5 % B, 8 min: 100 % B, 8.1 min: 100 % B, 8.5 min: 5% B, 10 min 5% B 또는 LC/MS 물 ZMD (ESI).

[0427] HPLC 데이터는, 컬럼(XBridge C8, 3.5μm, 4.6 x 50 mm) 및 2개 이동상(이동상 A: 물 + 0.1 % TFA; 이동상 B: ACN + 0.1 % TFA)을 사용하는, Agilent technologies사의 Agilent 1100 series HPLC를 사용하여 얻어졌다. 흐름 속도는 2 ml/min이었다. 상기 그래디언트 방법은 다음과 같다: 다르게 지정되지 않는 한, 0min: 5 % B; 8 min: 100 % B; 8.1 min: 100 % B; 8.5 min: 5% B; 10 min 5% B.

[0428] 일반적으로, 본 발명의 화학식(I) 및 관련 화학식들의 화합물은 용이하게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 그러한 출발 물질이 상업적으로 이용가능하지 않다면, 표준 합성 기술로 제조될 수 있다. 일반적으로, 화학식(I) 및 관련 화학식들의 임의 개별 화합물을 위한 합성 경로는, 각 분자의 특정 치환체에 따라 달라질 것이며, 그러한 인자들은 당해 기술분야의 통상의 기술자들에 의해 인식된다. 이후 실시예에 설명된 다음 일반 방법 및 절차는 화학식(I) 및 관련 화학식들의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 다음 반응식에서 설명된 반응 조건, 예를 들어 온도, 용매, 또는 공동-시약은 실시예로서만 주어지고 제한되는 것은 아니다. 전형적이거나

또는 바람직한 실험 조건(i.e. 반응 온도, 시간, 시약의 몰, 용매 등)이 주어지는 경우에, 다른 실험 조건은 달리 언급하지 않는 한 또한 사용될 수 있다는 것으로 인식될 것이다. 최적 반응 조건은 사용된 특정 시약 또는 용매에 따라 달라질 것이지만, 그러한 조건은 경로 최적화 절차를 사용하여, 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 모든 보호 및 탈보호방법에 대하여 다음을 참조한다: Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective 기s in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

[0429] **중간체 1: 8-클로로피리도[2,3-b]피라진**

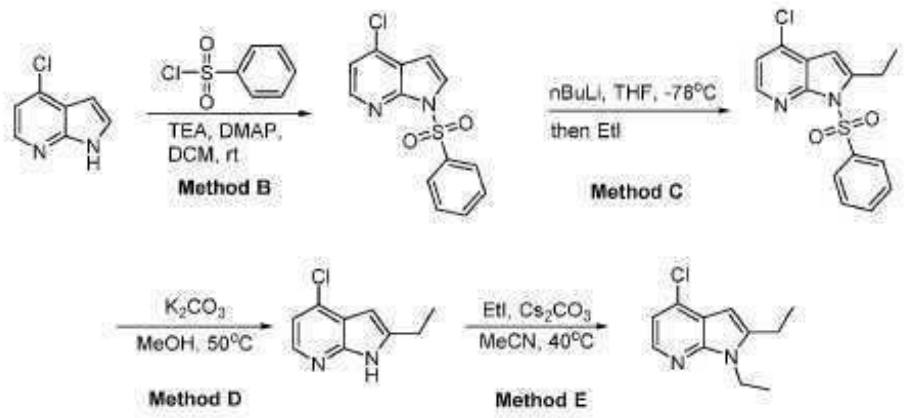


[0430]

[0431] **방법 A**

[0432] **8-클로로피리도[2,3-b]피라진:** THF (100 mL) 중 4-클로로피리딘-2,3-디아민 (1.90 g, 13.20 mmol)의 용액에, 실온에서 옥스알데히드 (1.00 g, 17.20 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 6h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료될 때, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 얻어진 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 50% 그래디언트)로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 8-클로로피리도[2,3-b]피라진을 노란색 고체 (2.10 g, 91%)로 얻었다. MS: *m/z* = 166.1 $[M+H]^+$.

[0433] **중간체 2: 4-클로로-1,2-디에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



[0434]

[0435] **방법 B**

[0436] **4-클로로-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘:** DCM (100 mL) 중 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(2.85 g, 18.68 mmol)의 용액에, 벤젠술포닐 클로라이드 (4.95 g, 28.02 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (228 mg, 1.87 mmol) 및 트리에틸아민(5.67 g, 56.04 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 실온에서 3h 동안 교반하였다. 반응이 완료되었을 때, 반응 혼합물을 감압하에서 농축되고 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 50% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 1-(벤젠술포닐)-4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체로 얻었다 (4.98 g, 91%). MS: *m/z* = 292.9 $[M+H]^+$.

[0437] **방법 C**

[0438] **4-클로로-2-에틸-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]:** -78°C에서, THF (35 mL) 중 1-(벤젠술포닐)-4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.86 g, 6.40 mmol)의 용액에, 5분 동안 n-BuLi 용액 (THF 중 2.5 M, 5 mL, 12.80 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 -78℃에서 1h 동안 교반하고, 이후 요오도에탄 (2.20 g, 14.10 mmol)을 느리게 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 교반하면서 3h 동안 -78℃에서 0℃까지 느리게 가온하였다. 반응이 완결

되었을 때, sat. NH_4Cl 용액 (20 mL)을 첨가하여 종결하고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 5% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 1-(벤젠술포닐)-4-클로로-2-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체로 얻었다 (591 mg, 29%). MS: *m/z* = 320.8 $[M+H]^+$.

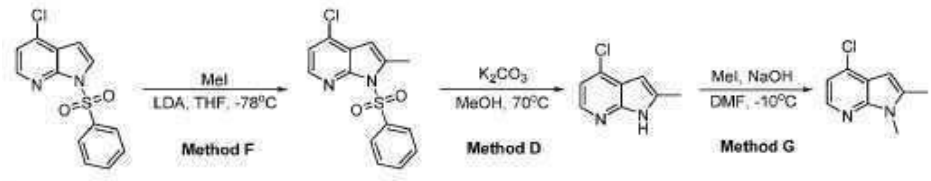
[0439] **방법 D**

[0440] **4-클로로-2-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘:** MeOH (20 mL) 중 1-(벤젠술포닐)-4-클로로-2-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(575 mg, 1.80 mmol)의 용액에, 실온에서 포타슘 카보네이트(592mg, 4.30mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 3.5h 동안 50℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 DCM(50mL)으로 희석하였다. 상기 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고, 여액을 감압하에서 농축하여 4-클로로-2-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 노란색 고체로 얻었다 (443 mg, 조 생성물). MS: *m/z* = 180.9 $[M+H]^+$.

[0441] **방법 E**

[0442] **4-클로로-1,2-디에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘:** 아세토니트릴(23 mL) 중 4-클로로-2-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(443 mg, 조 생성물)의 용액에, 실온에서 Cs_2CO_3(1.40 g, 4.30 mmol) 및 요오도에탄 (676 mg, 4.30 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3.5h 동안 40℃에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 DCM(30mL)로 희석하였다. 상기 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고 여액을 감압하에서 농축하여 4-클로로-1,2-디에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 노란색 오일로 얻었다 (333 mg, 89%, 2 단계 동안). MS: *m/z* = 209.0 $[M+H]^+$.

[0443] **중간체 3: 4-클로로-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**

[0444] 

[0445] **방법 F**

[0446] **4-클로로-2-메틸-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]:** -78 °C에서, 테트라히드로푸란(30 mL) 중 1-(벤젠술포닐)-4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (2.00 g, 6.85 mmol)의 용액에, LDA 용액 (THF 중 2 M, 3.4 mL, 6.85 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 1h 동안 -78℃에서 교반하고, 이후 요오도메탄 (0.97 g, 6.85 mmol)을 느리게 첨가하였다. 상기 얻어진 혼합물을 이후 5h 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, H_2O(30mL)으로 종결하고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 1-(벤젠술포닐)-4-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 갈색 오일로 얻었다 (2.50 g, 조 생성물).

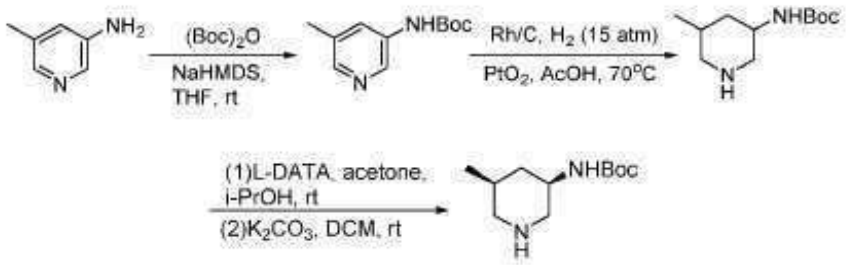
[0447] **4-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘:** 4-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘이, 방법 D를 사용하여, 4-클로로-2-메틸-1-(페닐술포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘으로부터 제조되었다. 조 생성물을, DCM 중 MeOH(0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 4-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 노란색 고체로 얻었다 (900 mg, 79%, 2 단계 동안). MS: *m/z* = 166.9 $[M+H]^+$.

[0448] **방법 G**

[0449] **4-클로로-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘:** -10 °C에서, N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 4-클로로-2-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (338 mg, 2.03 mmol)의 용액에, 소듐 히드록시드(240mg, 6.00mmol)을 첨가하였다. 이후 요오도메탄 (284 mg, 2.00 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 4h 동안 -10 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 DCM(100mL)으로 희석하고, 얻어진 혼합물을 물로(30mL x 3)으로 세척하였다. 상기 유기상을 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 석유 에테르

중 EtOAc(0% 내지 10% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 4-클로로-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 노란색 고체로 얻었다 (300 mg, 82%). MS: m/z = 181.0 $[M+H]^+$.

[0450] **중간체 4: tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트**



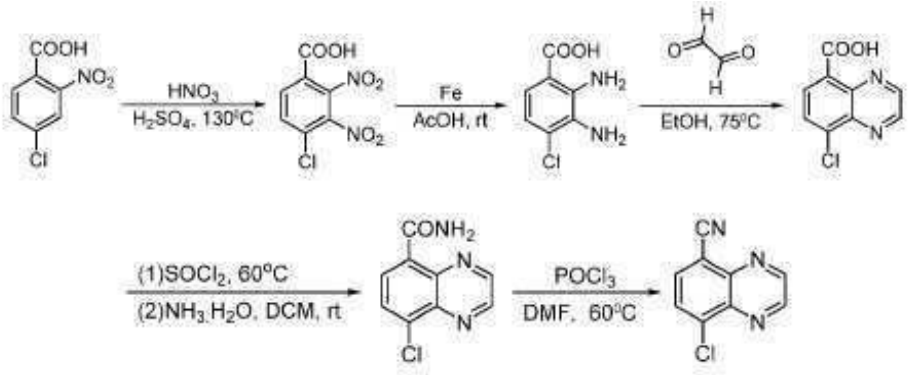
[0451]

[0452] **tert-부틸 5-메틸피리딘-3-일카르바메이트:** 실온에서, 테트라히드로푸란 (150 mL) 중 5-메틸피리딘-3-아민(9.50 g, 88.0 mmol)의 용액에, NaHMDS 용액 (THF 중 2 M, 110 mL, 220.0 mmol)을 10min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 이후 Boc_2O (21.14 g, 92.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 2h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 이것은 sat. NH_4Cl 용액(100mL)의 첨가로 종결되었다. 상기 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(150mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 35% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-(5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다(15.18 g, 83%). MS: m/z = 209.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.49 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.05-7.97 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H).

[0453] **tert-부틸 5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트:** 500mL 압력 탱크 반응기 내에서, tert-부틸 N-(5-메틸피리딘-3-일)카르바메이트 (14.22 g, 68.43 mmol), PtO_2 (2.50 g, 11.01 mmol) 및 Rh/C (5%, 2.50 g, 1.21 mmol)을 실온에서 AcOH(250ml)에서 혼합되었다. 혼합물을 24h 동안 15atm의 수소압하에서 70℃에서 수소화하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 반응 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 DCM(100mL)을 희석하고, 상기 혼합물의 pH 값을 소듐 히드록시드 용액(20%)으로 12까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(10mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-(5-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트을 밝은 갈색 고체로 얻었다 (14.19, 97%). MS: m/z = 215.2 $[M+H]^+$.

[0454] **tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트:** 아세톤(200 mL) 중 tert-부틸 N-(5-메틸피페리딘-3-일)카르바메이트 (11.70 g, 54.60 mmol)의 용액에, 실온에서 이소프로판올 (13 mL) 중 (2R,3R)-2,3-bis[(4-메톡시페닐)카보닐옥시]부탄다이오산 (28.95 g, 69.19 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 24h 동안 실온에서 교반하고, 침전이 일어났다. 반응이 완결되었을 때, 상기 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체를 얻고, 이것을 0℃에서 물(15mL) 중 포타슘 카보네이트(29.06g, 210.27mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 0℃에서 디클로로메탄 (100 mL)과 혼합하고, 실온에서 2.5h 동안 교반하였다. 이후 상기 혼합물을 디클로로메탄(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 백색 고체로 얻었다 (2.93 g, 25%). MS: m/z = 215.2 $[M+H]^+$.

[0455] **중간체 5: 8-클로로퀴녹살린-5-카보니트릴**



[0456]

[0457] **4-클로로-2,3-디니트로벤조산:** 실온에서, HNO_3 (14.4 mol/L, 16 mL, 0.23 mol)을 H_2SO_4 (80 mL) 중 4-클로로-2-니트로벤조산 (19.00 g, 94.52 mmol)의 용액에 30min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 이후 1h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 (300 mL) 내로 부었다. 얻어진 혼합물의 pH 값을 소듐 히드록시드 용액(6M)으로 7로 조절하였다. 혼합물을 이후 감압하에서 농축하고 남은 혼합물로부터 불용성 고체가 여과되어 나왔다. 여액의 pH 값은 이후 염산 용액(6M)으로 3으로 조절하고 침전이 일어났다. 상기 침전물을 여과로 수집하여 진공하에서 오븐 내에서 건조하여, 4-클로로-2,3-디니트로벤조산을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (4.8 g, 조 생성물). MS: m/z = 247.0 $[M+H]^+$.

[0458] **2,3-디아미노-4-클로로벤조산:** AcOH(80 mL) 중 4-클로로-2,3-디니트로벤조산 (4.80 g, 조 생성물)에, 실온에서 철 분말 (1000 mg, 3.58 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고, 여액을 감압하에서 농축하여, 2,3-디아미노-4-클로로벤조산을 검은색 오일로 얻었다 (3.12 g, 조 생성물). MS: m/z = 186.9 $[M+H]^+$.

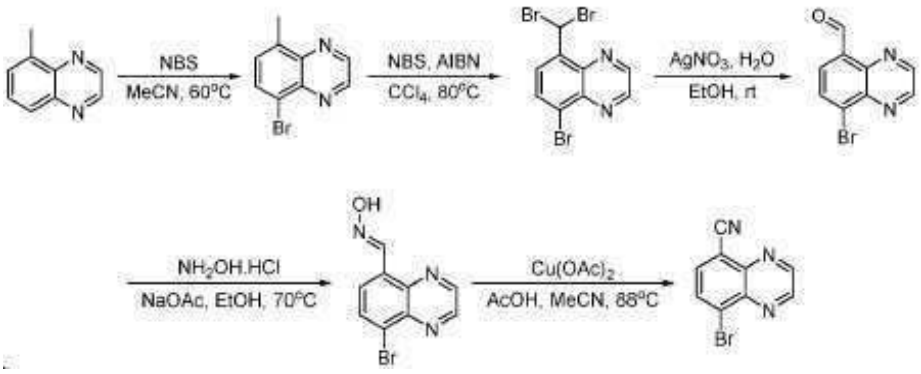
[0459] **8-클로로퀴녹살린-5-카르복실산:** 에탄올 (40 mL) 중 2,3-디아미노-4-클로로벤조산 (3.12 g, 조 생성물)의 용액에, H_2O 중 옥스알데히드 용액(40%, 14.4 mol/L, 20 mL, 0.29 mol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2h 동안 75 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 H_2O(50mL)으로 희석하고 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 8-클로로퀴녹살린-5-카르복실산을 노란색 오일로 얻었다 (1.70 g, 조 생성물). MS: m/z = 208.9 $[M+H]^+$.

[0460] **8-클로로퀴녹살린-5-카르복실산):** 8-클로로퀴녹살린-5-카르복실산 (1.70 g, 조 생성물)을 실온에서 티오닐 클로라이드(30 mL, 0.39 mol)에 첨가하였다. 얻어진 용액을 2h 동안 60 °C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 상기 잔사를 DCM(30mL)로 희석하였다. 얻어진 용액을 0 °C까지 냉각하고, NH_4OH 용액(28%, 14.8 mol/L, 20 mL, 0.30 mol)을 5min 동안 적가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 20 mL H_2O으로 희석하고, 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 50% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 8-클로로퀴녹살린-5-카르복사미드을 노란색 오일로 얻었다 (1.20 g, 6%, 4 단계 동안). MS: m/z = 208.1 $[M+H]^+$.

[0461] **8-클로로퀴녹살린-5-카보니트릴:** N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 8-클로로퀴녹살린-5-카르복사미드 (0.78 g, 3.77 mmol)의 용액에, $POCl_3$ (4.00 g, 22.88 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2h 동안 60 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물(30mL)로 종결하고 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 2% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 8-클로로퀴녹살린-5-카보니트릴을 오프-백색 고체로 얻었다 (555 mg, 78%). MS: m/z = 189.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6, ppm) δ 9.24 (s, 2H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[0462] **중간체 6: 8- 퀴녹살린-5-카보니트릴**

[0463] 

[0464] **5-브로모-8-메틸퀴녹살린:** CH_3CN(80 mL) 중 5-메틸퀴녹살린 (9.50 g, 65.97 mmol)의 용액에, 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (27.00 g, 151.74 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 16 h동안 60 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔사를 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하였다. 상기 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고 여액을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 5-브로모-8-메틸퀴녹살린을 갈색 고체로 얻었다 (6.00 g, 41%). MS: m/z = 222.9 $[M+H]^+$.

[0465] **5-브로모-8-(디브로모메틸)퀴녹살린:** CCl_4 (200 mL) 중 5-브로모-8-메틸퀴녹살린 (6.00 g, 27.02 mmol)의 용액에, NBS (19.23 g, 108.08 mmol) 및 AIBN (0.71 g, 4.32 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 80 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔사를 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하였다. 상기 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고, 이후 여액을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 5% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-(디브로모메틸)퀴녹살린을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (7.15 g, 70%). MS: m/z = 378.7 $[M+H]^+$.

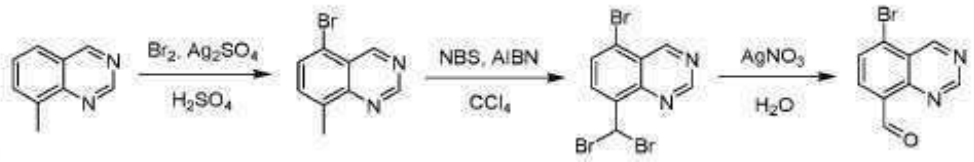
[0466] **8-브로모퀴녹살린-5-카르브알데히드:** 에탄올 (290 mL) 중 5-브로모-8-(디브로모메틸)퀴녹살린 (13.50 g, 35.71 mmol)의 용액에, 물 (90 mL) 중 $AgNO_3$ (24.27 g, 142.86 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 CH_3CN (300 mL)으로 희석하고, 침전이 발생하였다. 침전물이 여과되어 나오고, 여액을 감압하에서 농축하여, 8-브로모퀴녹살린-5-카르브알데히드를 노란색 고체로 얻었다 (10.00 g, 조 생성물). MS: m/z = 236.8 $[M+H]^+$.

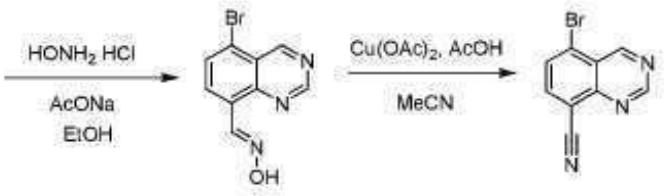
[0467] **(E)-8-브로모퀴녹살린-5-카르브알데히드 옥심:** 에탄올 (100 mL) 중 8-브로모퀴녹살린-5-카르브알데히드 (10 g, 조 생성물)의 용액에, NaOAc (6.34 g, 73.42 mmol) 및 NH_2OH·HCl (3.12 g, 42.65 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3h 동안 70 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물 중 불용성 고체가 70℃에서 여과되어 나오고, 이후 상기 여액을 0 °C까지 냉각하고, 침전이 일어났다. 상기 침전물을 여과로 수집하고, 오븐 내에서 건조하여, (E)-N-[(8-브로모퀴녹살린-5-일)메틸리덴]히드록실아민을 노란색 고체로 얻었다 (2.96 g, 33%, 2 단계 동안). MS: m/z = 253.9 $[M+H]^+$.

[0468] **8-브로모퀴녹살린-5-카보니트릴:** 아세토니트릴(20 mL) 중 (E)-N-[(8-브로모퀴녹살린-5-일)메틸리덴]히드록실아민(3.47 g, 13.82 mmol)의 용액에, $Cu(OAc)_2$ (577 mg, 3.18 mmol) 및 아세트산 (1.24 g, 20.73 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15 h동안 88 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 아세토니트릴(10mL)로 희석하였다. 상기 혼합물 중 불용성 고체가 여과되어 나오고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 15% 그래디언트)로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여, 8-브로모퀴녹살린-

5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (1.22 g, 38%). MS: m/z = 235.8 $[M+H]^+$.

[0469] **중간체 7: 5-브로모퀴나졸린-8-카보니트릴**

[0470] 

[0471] 

[0472] **8-메틸-3*H*-퀴나졸린-4-온:** 2-아미노-3-메틸벤조산 (125 g, 0.820 mol), 포름아미딘 아세테이트 (257 g, 2.46 mol) 및 포름아미드 (32.5 mL, 0.8200 mol)을, 기계적 교반기가 장착된 2L R.B 내에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 3h 동안 180 °C에서 가열하였다. 반응 완결은 LCMS로 모니터링되었다. 완결 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 2N NaOH(300mL)으로 희석하였다. 15min 동안 동일한 온도에서 교반한 후, 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 중성화하였다. 침전된 고체를 여과 제거하고, 얼음 차가운 물로 세척하고 진공하에서 건조하여, 8-메틸-3H-퀴나졸린-4-온 (125 g, 94%)을 오프 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.2 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.7 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.4 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.5 (s, 3H); LC/MS(ESI) 161 (M+H).

[0473] **4-클로로-8-메틸퀴나졸린:** 포스포로스 옥시클로라이드 (800 mL)를 질소 하에서 2L 원형 바닥 플라스크에 넣었다. 여기에, 8-메틸퀴나졸린-4(3*H*)-온 (125 g)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 12h 동안 120℃에서 환류시켰다. 반응 완결은 TLC 및 LCMS으로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 감압하에서 증발하여 건조시켰다. 얻어진 잔사를 DCM(500mL)에 용해시키고, 계속적으로 교반하면서 포화된 K_2CO_3의 차가운 얼음 용액 내로 느리게 넣어 종결되었다. 이후 상기 유기층을 분리하고 브라인으로 세척하고, 용액을 소듐 설페이트로 건조하고 진공하에서 농축하여, 4-클로로-8-메틸퀴나졸린 (120 g, 86%)을 노란색 고체로 얻었다. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS: m/z = 179/181 $[M+H]^+$.

[0474] **8-메틸퀴나졸린:** 질소하에서 DCM(700mL) 중 4-클로로-8-메틸퀴나졸린 (120 g, 0.674 mol)의 교반 용액에, *p*-톨루엔술포닐히드라지드(175.7 g, 0.943 mol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 12h 동안 45 °C에서 가열하였다. 반응 완결은 LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 용매를 증발 건조시키고 얻어진 잔사를 EtOH (500 mL)에 용해시키고, 5N NaOH 용액 (500 mL)를 첨가하고 6h 동안 환류시켰다. 상기 반응 완결은 LCMS으로 모니터링하였다. 완결 후, 상기 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, MTBE(3x600mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 브라인 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 진공하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 중화된 실리카 겔(60-120mesh)를 사용하는 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에테르/에틸아세테이트로 용리하여, 8-메틸퀴나졸린(60 g, 61%)을 저융점 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.54 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 8.1 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

[0475] **5-브로모-8-메틸퀴나졸린:** 농축 황산(700 mL) 중 은 설페이트 (151.5 g, 0.486 mol)의 교반된 용액에, 8-메틸퀴나졸린 (50 g, 0.347 mol)을 0℃에서 나누어 첨가하였다. 브롬 (21.3 mL, 0.382 mol)을 적가하고, 반응 혼합물을 16h 동안 RT에서 교반하였다. 반응은 규칙적인 간격으로 LCMS로 모니터링하였다. 16h 끝에, LCMS은 40% 출발 물질, 7%의 아이소머, 10% 디브로모화합물 및 40%의 생성물을 나타내었다. 반응 혼합물은 얼음으로 종결하고, 여과하고, 암모늄 히드록시드 용액으로 염기화하였다. 수성층을 MTBE(4x500mL)로 추출하고, 물 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 중성화된

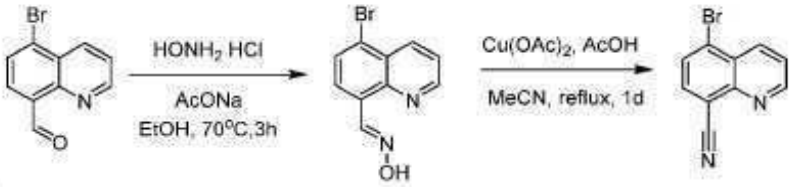
실리카 겔(60-120mesh)를 이용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에테르/에틸아세테이트로 용리하여 5-브로모-8-메틸퀴나졸린 (16 g, 20%)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.59 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H); MS: m/z = 223/225 $[M+H]^+$.

[0476] **5-브로모-8-디브로모메틸퀴나졸린:** 질소하에서 CCl_4 (800 mL) 중 5-브로모-8-메틸퀴나졸린(53 g, 0.237 mol)의 교반된 용액에, RT에서 *N*-브로모숙신이미드 (94.1 g, 0.522mol)를 첨가하고 이어서 AIBN (7.8 g, 0.048 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 12h 동안 가열하였다. 완결 후, 상기 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 여과하여 제거하고, CCl_4으로 세척하였다. 여액을 농축하고, 재결정화하여, 5-브로모-8-디브로모메틸퀴나졸린 (61 g, 67%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.73 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

[0477] **5-브로모퀴나졸린-8-카르브알데히드:** 아세톤 (1 L) 및 물 (200 mL) 중 5-브로모-8-디브로모메틸퀴나졸린 (110 g, 조 생성물 혼합물)의 교반된 용액에, 0℃에서 은 니트레이트(110 g)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2h 동안 교반하였다. 반응 완결은 TLC로 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하여 제거하고, 여액을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 용매를 소듐 설페이트로 건조하고, 진공하에서 농축하여 5-브로모퀴나졸린-8-카르브알데히드를 얻었다. 이것은 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.14 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.29 (d, J = 12.3 Hz, 2H); MS: m/z = 237/239 $[M+H]^+$.

[0478] **5-브로모퀴나졸린-8-카보니트릴:** DMF (125 mL) 중 5-브로모퀴나졸린-8-카르브알데히드(25 g, 0.105 mol)의 교반된 용액에, 히드록실아민 (7.3g 0.105 mol) 및 트리에틸아민 (89 mL, 0.633 mol) 및 T3P (100 mL, 0.158 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3h 동안 100 °C까지 가열하였다. 반응을 ^{1}HNMR으로 모니터링하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각하고, 얼음으로 종결하였다. 반응 혼합물을 여과하여 제거하고 여액을 소듐 바이카보네이트로 염기화하고, 에틸 아세테이트(3x200mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물 및 브라인으로 세척하였다, 소듐 설페이트로 건조하고, 진공하에서 농축하여 5-브로모퀴나졸린-8-카보니트릴 (8 g, 32%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.27(d, J = 7.8 Hz, 2H); MS: m/z = 232/234 $[M+H]^+$.

[0479] **중간체 8: 5-브로모- -8-카보니트릴**

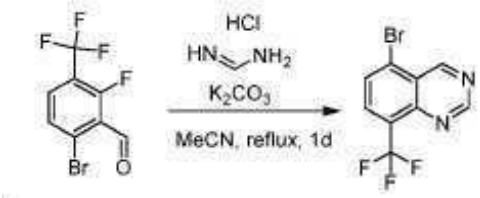
[0480] 

[0481] **5-브로모-퀴놀린-8-카르브알데히드 옥심:** 소듐 아세테이트 (1.9 g; 23.3 mmol), 5-브로모퀴놀린-8-카르브알데히드 (5.0 g; 21.2 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드(1.6 g; 23.3 mmol)을 무수 에탄올 (50 mL)에 첨가하였다. 베이지색 현탁액을 3h 동안 70℃에서 가열하고, 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 물(25mL)을 첨가한 후, 상기 베이지색 현탁액을 감압하에서 ~30 mL까지 농축하였다. 물 (25 mL), tert-부틸메틸 에테르 (12 mL) 및 헵탄 (12 mL)을 상기 베이지색 슬러리에 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 감압하에서 ~30 mL까지 농축하였다. 물 (25 mL)을 상기 베이지색 슬러리에 첨가하고, 혼합물을 0 °C까지 냉각하고, 소듐 히드록시드 (2 mL)의 1N 수용액을 첨가하였다. 상기 베이지색 현탁액을 10min 동안 0 °C에서 교반하고, 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 진공하에서 건조하여 5-브로모-퀴놀린-8-카르브알데히드 옥심(5.20 g; 94%)을 베이지색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 4.2

Hz, 1H); MS: *m/z* = 251 $[M+H]^+$.

[0482] **5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴:** 무수 아세토니트릴 (40 mL) 중 5-브로모-퀴놀린-8-카르브알데히드 옥심 (5.1 g; 20.3 mmol) 및 구리(ii) 아세테이트 모노히드레이트(81.1 mg; 0.41 mmol)의 혼합물에, 아세트산 (1.4 mL; 24.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1일 동안 환류하에 가열하였다. 갈색 용액을 냉각시키고, 물 (40 mL)을 첨가하였다. 베이지색 현탁액을 감압하에서 농축하고, 물 (30 mL)을 상기 베이지색 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 소듐 히드록시드 (25 mL)의 1N 수용액을 첨가하였다. 베이지색 현탁액을 10min 동안 0℃에서 교반하고, 여과하였다. 갈색 고체를 클로로포름 및 헥산 내에서 재결정화로 정제하여, 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴 (1.22 g; 26%)를 크림 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H); MS: *m/z* = 234 $[M+H]^+$.

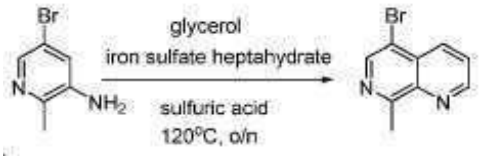
[0483] **중간체 9: 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴나졸린**



[0484]

[0485] **5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴나졸린:** 무수 아세토니트릴 (30 mL) 중 6-브로모-2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(1.0 g; 3.69 mmol) 및 포름아미딘 히드로클로라이드(594 mg; 7.38 mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (1.8 g; 12.9 mmol)을 첨가하고, 분자체 4Å(650 mg)를 통과시켰다. 반응 혼합물을 밤 사이 환류하에서 가열하였다. 얻어진 현탁액을 냉각하고, 셀라이트에서 여과하고, 고체를 아세토니트릴로 세척하고, 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리하는 PuriFlash 컬럼(40g 15㎛)위에서 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴나졸린(222 mg, 22%)을 밝은 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 277 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.81 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

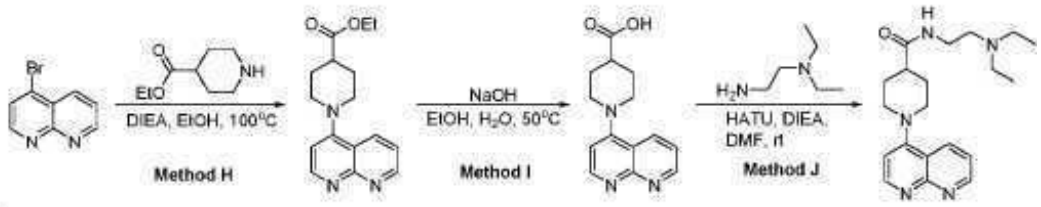
[0486] **중간체 10: 5-브로모-8-메틸-[1,7]**



[0487]

[0488] **5-브로모-8-메틸-[1,7]나프티리딘:** 5-브로모-2-메틸-피리딘-3-일아민 (3.00 g; 16.0 mmo), 글리세롤 (4.7 mL; 64.1 mmol), 철(II) 설페이트 헵타수화물 (892 mg; 3.2 mmol)의 혼합물에, 황산 (5.6 mL; 96.2 mmol)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 밤사이 120℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음, 소듐 히드록시드, 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄의 2N 용액으로 처리하였다. 어두운 갈색 고체를 여과로 제거한 후, 유기층을 분리하고, 브라인으로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 조 생성물은, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-메틸-[1,7]나프티리딘 (470 mg, 13%)을 얻었다. MS: *m/z* = 224 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.14 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H).

[0489] **실시예 1: 화합물 1 (N-(2-(디에틸아미노)에틸)-1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복사미드) 의 합성**



[0490]

[0491] **방법 H**

[0492] **에틸 1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트:** 25mL 반응 튜브 내에서, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (157 mg, 1.00 mmol) 및 DIEA (153 mg, 1.18 mmol)을, 실온에서 에탄올 (10 mL) 중 4-브로모-1,8-나프티리딘 (190 mg, 0.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고, 상기 반응 혼합물을 100 °C까지 가열하고 16h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 얻어진 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트을 노란색 고체로 얻었다 (211 mg, 81%).

[0493] (주의: 방법 H에서, 상기 용매는 또한 EtOH 대신에 아세토니트릴, dmso 또는 NMP일 수 있고, 상기 반응 온도는 95 °C 내지 130 °C의 범위일 수 있다)

[0494] **방법 I**

[0495] **1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실산:** 에탄올 (9 mL) 중 에틸 1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (210 mg, 0.74 mmol)의 용액에, 실온에서 소듐 히드록시드 (147 mg, 3.67 mmol) 및 물 (3 mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3h 동안 50 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물 물(10mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물의 pH 값은 HCl 용액(3M)로 5로 조정하였다. 상기 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실산을 노란색 고체 (170 mg, 90%)로 얻었다.

[0496] (주의: 방법 I에서, 소듐 히드록시드는 리튬 히드록시드로 교체되고, 용매는 에탄올 대신에 메탄올 또는 메탄올 및 THF의 혼합물일 수 있으며, 반응 온도는 실온으로부터 50℃의 범위일 수 있다)

[0497] **방법 J**

[0498] **N-(2-(디에틸아미노)에틸)-1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복사미드**

[0499] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실산(114 mg, 0.44 mmol)의 용액에, (2-아미노에틸)디에틸아민 (103 mg, 0.89 mmol), DIEA (286 mg, 2.21 mmol) 및 HATU (177 mg, 0.46 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (10 mL) 추가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건으로 prep-HPLC으로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150mm 5um 13nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴(10 mmol/L NH_4HCO_3), 10min 내 10% 내지 50% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. N-[2-(디에틸아미노)에틸]-1-(1,8-나프티리딘-4-일)피페리딘-4-카르복사미드을 노란색 시럽 (29 mg, 17%)으로 얻었다.

[0500] **화합물 1:** HPLC: 94.5% 순도, RT = 0.80 min. MS: *m/z* = 356.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1 H), 8.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.72-3.60 (m, 2 H), 3.54-3.35 (m, 2 H), 3.01-2.86 (m, 2 H), 2.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 6 H), 2.50-2.30 (m, 1 H), 2.21-2.00 (m, 4 H), 1.20-1.00 (m, 6 H).

[0501] 다음 화합물을 유사한 방법으로 합성하였다:

[0502] **화합물 2 ((4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)(1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-4-일)메탄논):** 8-클로로피리도[2,3-b]피라진, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 N,N-디에틸피페리딘-4-아민으로부터. HPLC: 96.5% 순도, RT = 1.18 min. MS: *m/z* = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 12.3 Hz, 3 H), 4.05 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 2 H), 3.06-2.93 (m, 2 H), 2.74-2.65 (m, 1 H), 2.55-2.45 (m, 5 H), 1.85-1.60 (m, 6 H), 1.40-1.10 (m, 2 H), 1.00-0.90 (m, 6 H).

[0503] **화합물 414 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산[2-(2,6-디메틸-피페리딘-1-일)-에틸]-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 2-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-에틸아민으로부터. HPLC: 95.7% 순도, RT = 2.60 min. MS: *m/z* = 420 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.53 (dt, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 3.39 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.13 (qd, *J* = 12.2, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.04 (dd, *J* = 13.2, 3.7 Hz, 2H), 1.81 - 1.56 (m, 3H), 1.51 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.56 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H).

[0504] **화합물 415 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 (2-아미노에틸)디메틸아민. HPLC: 97.8% 순도, RT = 1.84 min. MS: *m/z* = 352 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.53 (dt, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 6.1, 4.9 Hz, 2H), 2.89 (td, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.36 (tt, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.14 (qd, *J* = 12.3, 11.4, 3.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H).

[0505] **화합물 416 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 [2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 (2-아미노에틸)(에틸)메틸아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.94 min. MS: *m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.53 (dt, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.89 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 4H), 2.35 (tt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (qd, *J* = 12.2, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0506] **화합물 419 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.92 min. MS: *m/z* = 394 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.36 (tt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 2.14 (qd, *J* = 12.2, 11.4, 3.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H).

[0507] **화합물 420 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(2-디메틸아미노-1-메틸-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 1-디메틸아미노-2-프로필아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.06 min. MS: *m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.96 (dq, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.90 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0508] **화합물 421 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아미드):** 5-브

로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸아민으로부터. HPLC: 89.1% 순도, RT = 1.83 min. MS: *m/z* = 407 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.40 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.91 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.36 (ddd, *J* = 11.3, 7.0, 4.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (qd, *J* = 12.1, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H).

[0509] **화합물 422 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 n-(2-아미노에틸)피롤리딘으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.05 min. MS: *m/z* = 378 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.53 (dt, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 2H), 3.40 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (td, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 4H), 2.36 (tt, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.14 (qd, *J* = 12.3, 11.5, 3.9 Hz, 2H), 2.03 (dd, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 4H).

[0510] **화합물 427 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 [2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-에틸]-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 2-(4,4-디플프루오피페리딘-1-일)에틸아민으로부터. HPLC: >99% , RT = 2.23 min. MS: *m/z* = 428 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.07 - 5.96 (m, 1H), 3.54 (ddt, *J* = 11.9, 4.1, 2.0 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (td, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.48 (m, 6H), 2.35 (tt, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.14 (qd, *J* = 12.3, 11.4, 3.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 6H).

[0511] **화합물 433 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(1-메틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 (1-메틸피롤리딘-2-일)메탄아민으로부터. HPLC: 98.9% , RT = 2.01 min. MS: *m/z* = 378 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 13.8, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 13.7, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.90 (tt, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 2.04 (dd, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H).

[0512] **화합물 434 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 1-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.6% 순도, RT = 2.18 min. MS: *m/z* = 404 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.51 (tddd, *J* = 8.4, 6.3, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 3.05 (td, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.20 (m, 5H), 2.12 (qd, *J* = 12.0, 11.5, 3.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.65 (dtt, *J* = 11.5, 7.4, 3.2 Hz, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 1H), 0.53 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 4.2 Hz, 2H), 0.19 - 0.07 (m, 2H).

[0513] **화합물 435 ((S)-1-에틸-피롤리딘-2-카르복실산 [1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 1-에틸-1-프롤린으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.21 min. MS: *m/z* = 392 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 2H), 3.19 (td, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 2.86 (tt, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 2H), 2.68 (dq, *J* = 12.1, 7.3 Hz, 1H), 2.52 (dq, *J* = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 10.5, 9.1, 6.2 Hz, 1H), 2.19 (dtd, *J* = 12.8, 10.2, 7.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.67 (m, 6H), 1.62 (qd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0514] **화합물 439 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(2-아제티딘-1-일-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀

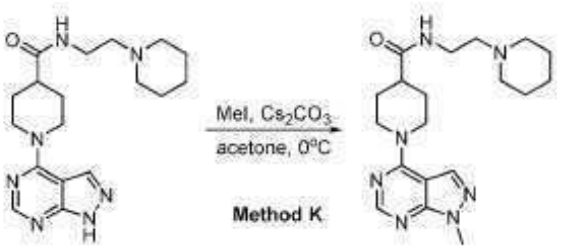
린-8-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 2-(아제티딘-1-일)에탄-1-아민으로부터. HPLC: >99% , RT = 1.89 min. MS: *m/z* = 364 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.53 (dt, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 6H), 2.88 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.55 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 2.34 (tt, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 6H).

[0515] **화합물 440 (1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카르보니트릴, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘으로부터. HPLC: >99% , RT = 1.96 min. MS: *m/z* = 393 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.23 (dt, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 3.35 (td, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 12.4, 10.2, 3.9 Hz, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 7H), 2.16 - 1.99 (m, 3H), 1.58 (p, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.46 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H).

[0516] **화합물 454 (4-[4-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페라진-1-일]-N,N-디메틸-4-옥소-부티르아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 1-boc-피페라진 및 N,N-디메틸숙신아믹산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.13 min. MS: *m/z* = 367 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.83 - 2.66 (m, 4H).

[0517] **화합물 456 (1-(8-플루오로-피리도[3,4-b]피라진-5-일)-피페리딘-4-카르복실산(2-디에틸아미노-에틸)-아미드):** 5-클로로-8-플루오로피리도[3,4-b]피라진, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% , RT = 1.38 min. MS: *m/z* = 376 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 6H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[0518] **실시예 2: 화합물 3 (1-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-카르복사미드)의 합성**

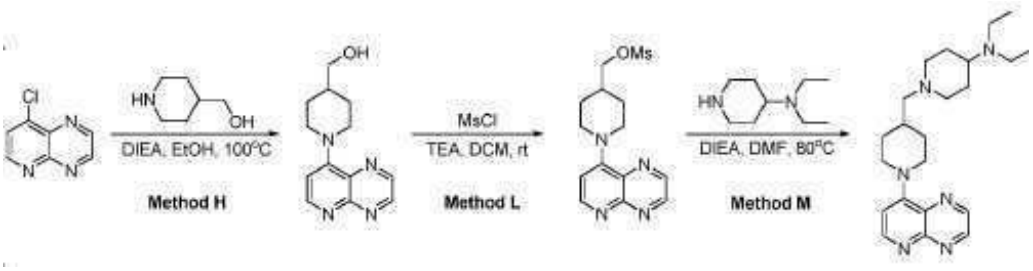
[0519] 

[0520] **방법 K**

[0521] **1-(1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-카르복사미드.** 0 °C에서, 아세톤 (5 mL) 중 N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]-1-[1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]피페리딘-4-카르복사미드 (67 mg, 0.19 mmol)의 용액에, MeI (53 mg, 0.37 mmol) 및 Cs_2CO_3 (100 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 1.5 h 동안 0 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(10 mL)을 첨가하여 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(30mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건 하에서 prep-HPLC으로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴(10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 10min 내 10% 내지 23% 그래디언트; 검출기, UV 254. 1-[1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]피페리딘-4-카르복사미드를 오프-백색 고체 (7 mg, 10%)로 얻었다.

[0522] **화합물 3:** HPLC: 99.1% 순도, RT = 0.81 min. MS: *m/z* = 372.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.38 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.42-3.23 (m, 4 H), 2.60-2.30 (m, 7 H), 2.10-1.40 (m, 10H).

[0523] **실시예 3: 화합물 4 (N,N-디에틸-1-((1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-아민)의 합성**



[0524]

[0525] **(1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-4-일)메탄올:** (1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-4-일)메탄올은 방법 H를 사용하여 8-클로로피리도[2,3-b]피라진 및 피페리딘-4-일메탄올로부터 제조되었다. (1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-4-일)메탄올을 노란색 고체로 얻었다 (275 mg, 89%).

[0526] **방법 L**

[0527] **(1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트:** 디클로로메탄 (15 mL) 중 (1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-4-일)메탄올 (250 mg, 1.02 mmol) 및 트리에틸아민 (155 mg, 1.53 mmol)의 용액에, 메틸 술포닐 클로라이드(152 mg, 1.33 mmol)를 실온에서 몇번 배치로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(20 mL)을 첨가하여 종결하였다. 얻어진 혼합물을 디클로로메탄(40 mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, (1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트을 갈색 고체로 얻었다 (300 mg, 91%). MS: *m/z* = 323.1 $[M+H]^+$.

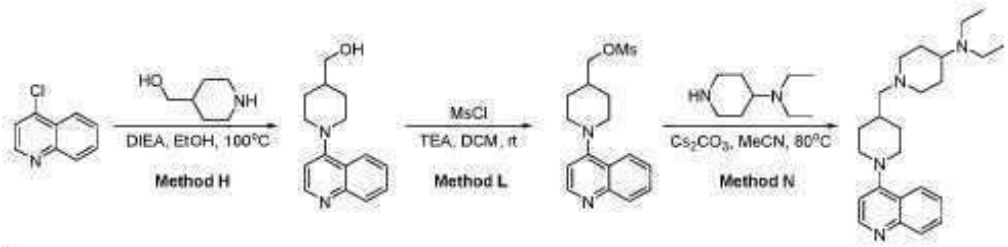
[0528] **방법 M**

[0529] **N,N-디에틸-1-((1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-아민:** N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 (1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (170 mg, 0.53 mmol)의 용액에, 실온에서 N,N-디에틸피페리딘-4-아민 (330 mg, 2.11 mmol) 및 DIEA (136 mg, 1.05 mmol, 2.00 equiv)을 첨가하였다. 상기 얻어진 용액을 8 h 동안 80 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 종결하고, DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 prep-HPLC 으로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150mm 5um 13nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3를 포함), 18min 내 10% 내지 23% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. N,N-디에틸-1-[(1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-4-일)메틸]피페리딘-4-아민을 갈색 고체로 얻었다 (47 mg, 23%).

[0530] (주의: 방법 M의 반응 온도는80 °C 내지 130 °C의 범위일 수 있다)

[0531] **화합물 4:** HPLC: 97.6% 순도, RT = 0.73 min. MS: *m/z* = 383.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.49-2.31 (m, 5H), 2.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 5H), 1.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.45-1.21 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 6H).

[0532] **실시예 4: 화합물 5 (N,N-디에틸-1-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-아민)의 합성**



[0533]

[0534] **(1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트:** (1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트는, 방법 H 및 L을 사용하여, 4-클로로퀴놀린, 피페리딘-4-일메탄올, 및 메탄술포닐 클로라이드로부터 제조되었다. [1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메틸 메탄술포네이트를 노란색 고체로 얻었다 (550 mg, 조 생성물). MS: *m/z* = 321.0 $[M+H]^+$.

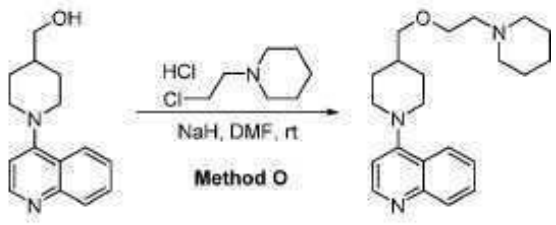
[0535] **방법 N**

[0536] **N,N-디에틸-1-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-아민.** 아세토니트릴 (8 mL) 중 [1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메틸 메탄술포네이트 (450 mg, 조 생성물)의 용액에, 실온에서 N,N-디에틸피페리딘-4-아민 (209 mg, 1.34 mmol) 및 Cs_2CO_3 (651 mg, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밤사이 80 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 종결하고, DCM(40mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3를 포함), 18min 내 15% 내지 60% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. N,N-디에틸-1-[[1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메틸]피페리딘-4-아민을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (40 mg, 15% 3단계 동안).

[0537] (주의: 방법 N에서, 용매는 아세토니트릴 대신에 또한 DMF이고, 반응 온도는 60 °C 내지 130 °C의 범위 일 수 있다)

[0538] **화합물 5:** HPLC: 99.7% 순도, RT = 0.53 min. MS: *m/z* = 381.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.08-7.94 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.78-2.48 (m, 5H), 2.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.40 (m, 11H), 1.20-1.00 (m, 6H).

[0539] **실시예 5: 화합물 6 (4-(4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피페리딘-1-일)퀴놀론)의 합성**



[0540]

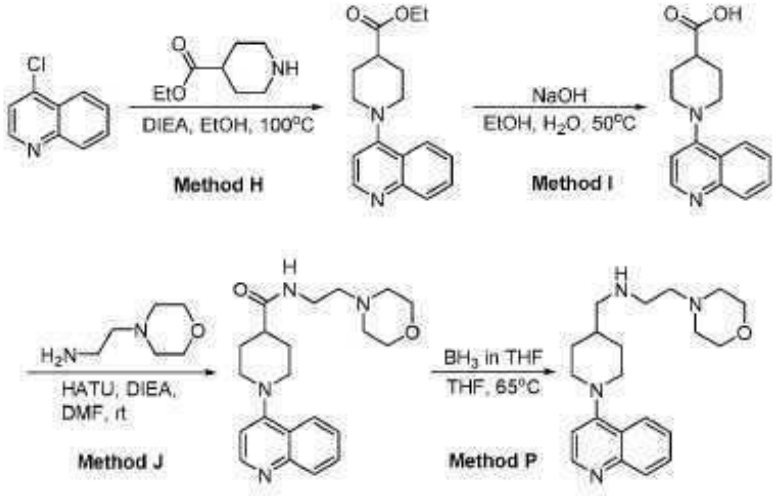
[0541] **방법 O**

[0542] **4-(4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)메틸)피페리딘-1-일):** N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 [1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메탄올(190 mg, 0.78 mmol)의 용액에, 소듐 히드라이드(59 mg, 2.48 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 30 min 동안 실온에서 교반하고, 이후 상기 1-(2-클로로에틸)피페리딘 히드로클로라이드(304 mg, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 20 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (10 mL) 추가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다:

컬럼: XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 9min 내 41% 내지 50% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. 4-(4-[[2-(피페리딘-1-일)에톡시]메틸]피페리딘-1-일) 퀴놀린을 오프-백색 고체 (35 mg, 13%)로 얻었다.

[0543] **화합물 6:** HPLC: 98.9% 순도, RT = 1.17 min. MS: *m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.06-7.96 (m, 2 H), 7.70-7.60 (m, 1 H), 7.50-7.40 (m, 1 H), 6.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.69-3.56 (m, 4 H), 3.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.90-2.75 (m, 2 H), 2.70-2.30 (m, 6 H), 2.00-1.35 (m, 11 H).

[0544] **실시예 6: 화합물 7 (2-모르폴리노-N-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)에탄아민)의 합성**



[0545]

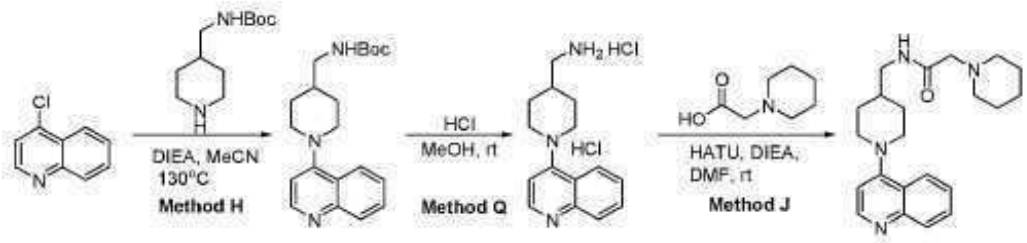
[0546] **N-(2-모르폴리노에틸)-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-카르복사미드:** N-(2-모르폴리노에틸)-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-카르복사미드는 방법 H, I, 및 J을 사용하여, 4-클로로퀴놀린, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트, 및 2-모르폴리노에탄아민로부터 제조되었다. N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-카르복사미드를 노란색 오일로 얻었다 (374 mg, 조 생성물). MS: *m/z* = 369.1 $[M+H]^+$.

[0547] **방법 P**

[0548] **2-모르폴리노-N-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)에탄아민:** 테트라히드로푸란(5 mL) 중 N-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-카르복사미드(374 mg, 조 생성물)의 용액에 BH_3-THF (10 mL, 1M, 1.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 6h 동안 65 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 MeOH (2 mL)으로 종결하고, DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 DCM 중 MeOH(0% 내지 25% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 2-모르폴리노-N-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)에탄아민을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (50 mg, 10%, 4 단계 동안).

[0549] **화합물 7:** HPLC: 98.9% 순도, RT = 0.82 min. MS: *m/z* = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.21-2.80 (m, 6H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 3H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 2H).

[0550] **실시예 7: 화합물 8 (2-모르폴리노-N-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)에탄아민)의 합성**



[0551]

[0552] **tert-부틸 (1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸카르바메이트:** tert-부틸 (1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸카르바메이트는 방법 H를 사용하여, 4-클로로퀴놀린 및 tert-부틸 피페리딘-4-일메틸카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 DCM 중 MeOH(0% 내지 15% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[[1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메틸]카르바메이트을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (600 mg, 94%). MS: *m/z* = 342.1 $[M+H]^+$.

[0553] **방법 Q**

[0554] **(1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메탄아민:** MeOH(10 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메틸]카르바메이트 (557 mg, 1.63 mmol)의 용액에, conc. HCl 용액 (12 M, 1.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 24 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여, [1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메탄아민 디히드로클로라이드을 노란색 고체로 얻었다 (380 mg, 84%). MS: *m/z* = 242.1 $[M+H]^+$.

[0555] (주의: 방법 Q에서, 용매는 MeOH 대신에 1:1 혼합물로서 디옥산/MeOH 또는 디옥산일 수 있다.)

[0556] **2-(피페리딘-1-일)-N-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드:** 2-(피페리딘-1-일)-N-((1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드는 방법 J를 사용하여, (1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일)메탄아민 히드로클로라이드 및 2-(피페리딘-1-일)아세트산로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3를 포함), 10min 내 40% 내지 55% 그래디언트; 검출기, UV 254nm. 2-(피페리딘-1-일)-N-[[1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-4-일]메틸]아세트아미드를 밝은 노란색 고체로 얻었다 (152 mg, 72%).

[0557] **화합물 8:** HPLC: 98.1% 순도, RT = 1.46 min. MS: *m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 8.01-7.90 (m, 2 H), 7.83-7.62 (m, 2 H), 7.58-7.48 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J* = 12.1 Hz, 2 H), 3.19-3.09 (m, 2 H), 2.91 (s, 2 H), 2.86-2.70 (m, 2 H), 2.50-2.30 (m, 4 H), 1.85-1.62 (m, 3 H), 1.62-1.31 (m, 8 H).

[0558] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0559] **화합물 388 (2-피페리딘-1-일-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸) 피페리딘 및 피페리딘-1-일-아세트산으로부터. HPLC: 98.6% 순도, RT = 1.16 min. MS: *m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.08 (td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.98-1.79 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.46 (dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 2H).

[0560] **화합물 390 (2-디에틸아미노-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일)-아세트아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-n-boc-아미노피페리딘 및 2-(디에틸아미노)아세트산 히드로클로라이드로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 0.92 min. MS: *m/z* = 343 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dt, *J* = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 4.13 (dddd, *J* = 15.0, 10.7, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 12.9, 11.4, 2.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.13 (dd, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 2H), 1.77

(qd, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[0561] **화합물 391 (3,4-디메톡시-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-벤즈아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸) 피페리딘 및 3,4-디메톡시벤조산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.90 min. MS: *m/z* = 408 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.08 (td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.65 (qd, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 2H).

[0562] **화합물 392 (피리딘-2-카르복실산 (1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸) 피페리딘 및 2-피콜린산으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.19 min. MS: *m/z* = 349 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.33 (td, *J* = 6.5, 2.6 Hz, 2H), 3.09 (td, *J* = 13.5, 2.7 Hz, 1H), 2.84 (td, *J* = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 2.07 (ddt, *J* = 11.6, 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.47 (pd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 2H).

[0563] **화합물 394 (2-디메틸아미노-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸) 피페리딘 및 N,N-디메틸글리신으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 0.89 min. MS: *m/z* = 329 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (dt, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.06 (td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.58 (dtd, *J* = 13.3, 11.7, 3.8 Hz, 2H).

[0564] **화합물 396 (3-디에틸아미노-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일)-프로피온아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(n-boc-아미노)피페리딘 및 3-(디에틸아미노)프로판산히드로클로라이드로부터. HPLC: 90.1% 순도, RT = 1.02 min. MS: *m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 13.0, 11.1, 2.7 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 2H), 1.73 (qd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[0565] **화합물 399 (3,3-디메틸-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-부티르아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸) 피페리딘 및 3,3-디메틸부티르산으로부터. HPLC: 98.9% 순도, RT = 2.00 min. MS: *m/z* = 342 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.43 (dt, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.56 (qd, *J* = 13.5, 12.9, 3.7 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).

[0566] **화합물 400 (4-피페리딘-1-일-1-(4-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페라진-1-일)-부탄-1-온):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 1-boc-피페라진 및 4-(피페리딘-1-일)부탄산 히드로클로라이드로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.02 min. MS: *m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.96-3.79 (m, 5H), 3.83-3.66 (m, 4H), 2.51-2.27 (m, 8H), 1.87 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.50-1.37 (m, 2H).

[0567] **화합물 402 (2-아제티딘-1-일-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸) 피페리딘 및 2-(아제티딘-1-일)아세트산 히드로클로라이드으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 0.94 min. MS: *m/z* = 341 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.06

(td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.10 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.58 (qd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 2H).

[0568] **화합물 405 (2-디에틸아미노-N-메틸-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, tert-부틸메틸(피리딘-4-일메틸)카바메이트 및 2-(디에틸아미노)아세트산으로부터. HPLC: >99% , RT = 1.07 min. MS: *m/z* = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (td, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 2.61 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.07 (ddtd, *J* = 14.7, 11.1, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.59 (qd, *J* = 13.0, 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[0569] **화합물 408 (2-(에틸-메틸-아미노)-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸)피레리딘 및 [에틸(메틸)아미노]아세트산으로부터. HPLC: 98.9% , RT = 1.35 min. MS: *m/z* = 343 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (dt, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (td, *J* = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.58 (qd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0570] **화합물 409 (N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-2-피페리딘-1-일-아세트아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 피페리딘-1-일-아세트산으로부터. HPLC: 99.0% , RT = 2.25 min. MS: *m/z* = 392 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.49 (s, 4H), 1.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.79 (dtt, *J* = 14.0, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 6H), 1.47 (s, 2H).

[0571] **화합물 410 (N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-2-(에틸-메틸-아미노)-아세트아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 [에틸(메틸)아미노]아세트산으로부터. HPLC: 95.9% , RT = 2.09 min. MS: *m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.52 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79 (ddt, *J* = 14.2, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0572] **화합물 411 (1-메틸-피롤리딘-2-카르복실산 (1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 1-메틸피롤리딘-2-카르복실산으로부터. HPLC: 99.7% , RT = 1.02 min. MS: *m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.25 (td, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 2H), 3.17 - 2.99 (m, 3H), 2.91 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 1.99 - 1.65 (m, 6H), 1.65 - 1.48 (m, 2H).

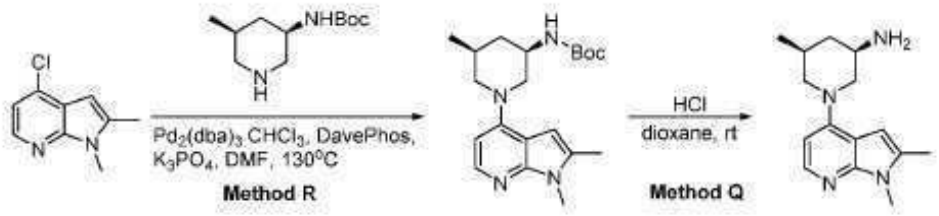
[0573] **화합물 412 (2-tert-부톡시-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 tert-부톡시 아세트산으로부터. HPLC: >99% , RT = 3.73 min. MS: *m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 1.92 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.80 (dtt, *J* = 14.3, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H).

[0574] **화합물 417 (2-아제티딘-1-일-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 2-(아제티딘-1-일)아세트산 히드로클로라이드로부터. HPLC:

>99% , RT = 2.05 min. MS: *m/z* = 364 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.43 - 3.20 (m, 6H), 3.14 (s, 2H), 2.85 (td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.11 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.78 (dtt, *J* = 14.3, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 1.61 (qd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 2H).

[0575] **화합물 418 (1-메틸-피폴리딘-2-카르복실산 [1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카르보니트릴, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 1-메틸피롤리딘-2-카르복실산으로부터. HPLC: >99% , RT = 2.11 min. MS: *m/z* = 378 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (dt, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 2H), 3.30 (td, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 9.0, 6.6, 1.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 2.85 (tdd, *J* = 12.0, 4.0, 2.3 Hz, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 4H), 2.26 (ddt, *J* = 12.7, 9.8, 8.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.53 (m, 2H).

[0576] **실시예 8: 화합물 9 ((3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**



[0577]

[0578] **방법 R**

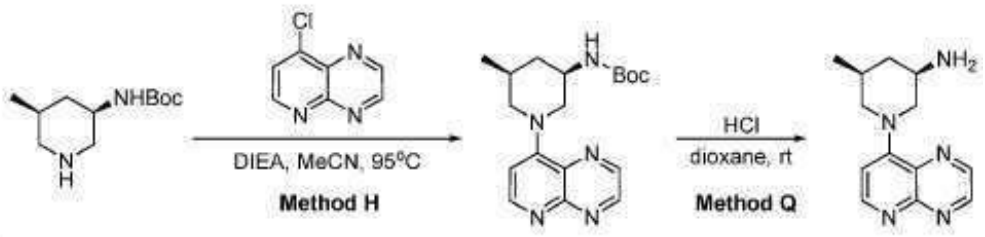
[0579] **tert-부틸 (3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트:** N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 4-클로로-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200 mg, 1.11 mmol)의 용액에, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (237 mg, 1.11 mmol), $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (115 mg, 0.11 mmol), DavePhos (87 mg, 0.22 mmol) 및 K_3PO_4 (588 mg, 2.77 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 2% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-[1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (150 mg, 38%). MS: *m/z* = 359.1 $[M+H]^+$.

[0580] (주의: 방법 R의 촉매는 $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ 대신에 $Pd_2(dppf)Cl_2.CHCl_3$) 이다.)

[0581] **(3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민은 방법 Q를 사용하여, tert-부틸 (3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 메탄올 (10 mmol/L NH_4HCO_3을 포함), 8min 내 3% 내지 65% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-1-[1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-아민을 오프-백색 고체로 얻었다 (30 mg, 26%).

[0582] **화합물 9:** HPLC: 97.8% 순도, RT = 0.91 min. MS: *m/z* = 259.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.63-2.41 (m, 5H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 4H).

[0583] **실시예 9: 화합물 10 ((3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**



[0584]

[0585] **(3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민은, 방법 H 및 Q를 사용하여, tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트 및 8-클로로피리도[2,3-b]피라진로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3을 포함), 9min 내 3% 내지 22% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-아민을 노란색 시럽 (20 mg, 10%, 2 단계 동안)으로 얻었다.

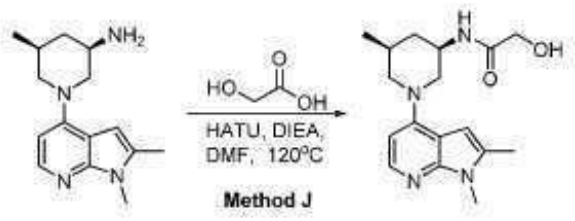
[0586] **화합물 10:** HPLC: 94.1% 순도, RT = 1.10 min. MS: *m/z* = 244.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 1H), 1.18-0.89 (m, 4H).

[0587] 다음 화합물을 유사 방법으로 합성되었다:

[0588] **화합물 11 ((3R,5S)-5-메틸-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민):** tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트 및 4-클로로퀴놀린으로부터. HPLC: 99.9% 순도, RT = 0.86 min. MS: *m/z* = 242.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.13-0.99 (m, 4H).

[0589] **화합물 12 (8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴):** 8-클로로퀴녹살린-5-카보니트릴 및 tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트으로부터. HPLC: 98.3% 순도, RT = 1.20 min. MS: *m/z* = 268.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.34-3.15 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 4H).

[0590] **실시예 10: 화합물 13 (N-((3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-히드록시아세트아미드)의 합성**



[0591]

[0592] **N-((3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-히드록시아세트아미드:** N-((3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-히드록시아세트아미드는 방법 J을 사용하여, (3R,5S)-1-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 및 2-히드록시아세트산으로부터 제조되었다. 조 생성물은 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 8min 내 3% 내지 75% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-[1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-

일]-2-히드록시아세트아미드을 백색 고체로 얻었다 (30 mg, 17%).

[0593] **화합물 13:** HPLC: 96.9% 순도, RT = 0.67 min. MS: *m/z* = 317.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.47-2.28 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.28-1.10 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0594] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0595] **화합물 14 (2-히드록시-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-3-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(퀴놀린-4-일)피페리딘-3-아민 및 2-히드록시아세트산으로부터. HPLC: 98.3% 순도, RT = 1.04 min. MS: *m/z* = 300.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0596] **화합물 15 (2-히드록시-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-히드록시아세트산으로부터. HPLC: 95.3% 순도, RT = 0.73 min. MS: *m/z* = 302.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0597] **화합물 20 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. HPLC: 98.4% 순도, RT = 3.24 min. MS: *m/z* = 368.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 5.8, 4.0 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 6H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0598] **화합물 21 (((R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (R)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. HPLC: 97.6% 순도, RT = 1.31 min. MS: *m/z* = 368.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.6, 3.9 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 6H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0599] **화합물 22 ((S)-2-히드록시-3-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. HPLC: 96.8% 순도, RT = 1.05 min. MS: *m/z* = 344.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 1H), 1.09-0.99 (m, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0600] **화합물 23 ((R)-2-히드록시-3-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. HPLC: 96.9% 순도, RT = 1.02 min. MS: *m/z* = 344.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (d, *J* =

1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.58-4.72 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0601] **화합물 32 (N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-(디메틸아미노)아세트아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(디메틸아미노)아세트산으로부터. HPLC: 96.9% 순도, RT = 1.25 min. MS: *m/z* = 353.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.33-4.13 (m, 2H), 4.05-3.88 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0602] **화합물 33 (2-(디메틸아미노)-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-(디메틸아미노)아세트산으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.31 min. MS: *m/z* = 329.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 3H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.16-1.93 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0603] **화합물 36 (N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3-메틸옥세탄-3-카르복사미드):** 8-클로로퀴녹살린-5-카보니트릴, tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트 및 3-메틸옥세탄-3-카르복실산으로부터. HPLC: 99.2% 순도, RT = 1.15 min. MS: *m/z* = 366.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.41-4.02 (m, 5H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.31-1.12 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0604] **화합물 37 (3-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)옥세탄-3-카르복사미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3-메틸옥세탄-3-카르복실산으로부터. HPLC: 99.8% 순도, RT = 0.88 min. MS: *m/z* = 342.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 2H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.15-4.03 (m, 1H), 2.91-2.71 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.34-1.22 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0605] **화합물 40 (N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3-디메틸부탄아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3,3-디메틸부탄산으로부터. HPLC: 95.2% 순도, RT = 3.11 min. MS: *m/z* = 366.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38-4.19 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.00-1.80 (s, 4H), 1.24-1.10 (m, 1H), 1.02-0.87 (m, 12H).

[0606] **화합물 41 (3,3-디메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3,3-디메틸부탄산으로부터. HPLC: 94.8% 순도, RT = 0.96 min. MS: *m/z* = 342.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 12H).

[0607] **화합물 97 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시아세트아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-히드록시아세트산으로부터. HPLC: 97.5% 순도, RT = 1.35 min. MS: *m/z* = 326.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.05-8.83 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 2H),

4.02 (s, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0608] **화합물 108 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시프로판산으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.95 min. MS: *m/z* = 395.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.83 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37-4.13 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H).

[0609] **화합물 109 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트산으로부터. HPLC: 99.8% 순도, RT = 1.47 min. MS: *m/z* = 408.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.12 (m, 3H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.6, 10.8 Hz, 1H), 2.60-2.40 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.36-1.24 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0610] **화합물 110 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-모르폴리노아세트산으로부터. HPLC: 96.5% 순도, RT = 1.31 min. MS: *m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.11-2.84 (m, 3H), 2.75 (dd, *J* = 12.9, 11.1 Hz, 1H), 2.52-2.49 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0611] **화합물 111 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터. HPLC: 91.5% 순도, RT = 1.38 min. MS: *m/z* = 378.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93-8.80 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.29-4.03 (m, 2H), 3.14 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.68 (dt, *J* = 23.6, 11.6 Hz, 2H), 2.14-1.93 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0612] **화합물 120 (3,3,3-트리플루오로-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터. HPLC: 95.3% 순도, RT = 1.07 min. MS: *m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.75-4.56 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 1H), 3.15 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.22 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0613] **화합물 130 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1H-이미다졸-4-일)아세트아미드 히드로클로라이드):** 2-(1H-이미다졸-4-일)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.05 min. MS: *m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98-8.85 (m, 3H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.78 (br s, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.27 (td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.15-0.95 (m, 3H).

[0614] **화합물 131 (2-(1H-이미다졸-4-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1H-이미다졸-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.2% 순도, RT = 0.79 min. MS: *m/z* = 352.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (d, *J* =

1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.52 (br s, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0615] **화합물 132 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 96.2% 순도, RT = 1.39 min. MS: *m/z* = 390.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.82 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.33-1.11 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0616] **화합물 133 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.9% 순도, RT = 0.84 min. MS: *m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 1H), 1.26 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0617] **화합물 134 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-메톡시아세트아미드):** 2-메톡시아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 96.7% 순도, RT = 1.20 min. MS: *m/z* = 340.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.82 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 11.8, 10.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.4, 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.30 (td, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0618] **화합물 140 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-메탄술폰아미도아세트아미드):** 2-(메틸술폰아미도)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 93.6% 순도, RT = 2.22 min. MS: *m/z* = 403.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.81 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.05 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0619] **화합물 141 (2-메탄술폰아미도-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(메틸술폰아미도)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.5% 순도, RT = 0.82 min. MS: *m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.95-2.66 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.27 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0620] **화합물 142 (2-(tert-부틸아미노)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(tert-부틸아미노)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.38 min. MS: *m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.80 (m, 2H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0621] **화합물 143 (2-(tert-부틸아미노)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(tert-부틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.7% 순도, RT = 1.04 min. MS: *m/z* = 357.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.25-4.11 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.93

(m, 1H), 1.25-1.05 (m, 10H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0622] **화합물 144 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]아세트아미드):** 2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 93.1% 순도, RT = 1.09 min. MS: m/z = 383.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H),3.50-3.54 (m, 2H), 2.83-3.07 (m, 3H), 2.55-2.72 (m, 3H), 2.025(s, 3H), 1.89-1.98 (m, 3H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 2H), 0.93-1.01 (m, 3H).

[0623] **화합물 145 (2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 90.7% 순도, RT = 1.70 min. MS: m/z = 359.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.24-2.28 (m, 3H), 1.76-2.01 (m, 2H), 1.21-1.33 (m,1H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0624] **화합물 163 (2-(tert-부톡시)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-tert-부톡시아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.54 min. MS: m/z = 382.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.97-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.95 (dd, J = 11.9, 10.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 12.5, 10.6 Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0625] **화합물 164 (2-(tert-부톡시)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-tert-부톡시아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.9% 순도, RT = 1.23 min. MS: m/z = 358.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD, ppm) δ 8.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 4.17 (tt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 12.8, 11.0 Hz, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.43 (td, J = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0626] **화합물 165 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2,2-디플루오로시클로프로판-1-카르복사미드):** 2,2-디플루오로시클로프로판카르복실산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.39 min. MS: m/z = 372.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD, ppm) δ 8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.47-4.27 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 1H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.25 (td, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 3H).

[0627] **화합물 166 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(옥솔란-2-일메톡시)아세트아미드):** 2-(옥솔란-2-일메톡시)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 2.78 min. MS: m/z = 410.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD, ppm) δ 8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.35-4.00 (m, 5H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.87 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.18-1.89 (m, 5H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.32 (td, J = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0628] **화합물 167 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2,3-디메틸부탄아미드):** 2,3-디메틸부탄산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.52 min. MS: m/z = 366.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ 8.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 5.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.39-4.19 (m, 3H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.18-1.79 (m, 4H), 1.30-1.16 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.89

(m, 9H).

[0629] **화합물 168 (2,3-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]부탄아미드):** 2,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (dd, *J* = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.12-1.88 (m, 3H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.34-1.19 (m, 1H), 1.14-0.82 (m, 12H).

[0630] **화합물 169 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1H-피라졸-1-일)아세트아미드):** 2-(1H-피라졸-1-일)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.18 min. MS: *m/z* = 376.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19-8.06 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.39-6.33 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0631] **화합물 170 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]-2-(1H-피라졸-1-일)아세트아미드):** 2-(1H-피라졸-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.9% 순도, RT = 1.73 min. MS: *m/z* = 352.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.34 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 2H), 4.75-4.61 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.28 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0632] **화합물 171 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-메틸피롤리딘-2-카르복사미드):** 1-메틸피롤리딘-2-카르복실산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 98.5% 순도, RT = 1.85 min. MS: *m/z* = 379.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.05 (m, 3H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.21-1.97 (m, 3H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0633] **화합물 172 (메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]피롤리딘-2-카르복사미드):** 1-메틸피롤리딘-2-카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.5% 순도, RT = 2.22 min. MS: *m/z* = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.76 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H), 4.66-4.50 (m, 2H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 1H), 3.01-2.64 (m, 3H), 2.40-1.66 (m, 10H), 1.29 (td, *J* = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0634] **화합물 175 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 cis-8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴로부터. HPLC: 95.1% 순도, RT = 2.95 min. MS: *m/z* = 392.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.26 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 2.91-2.69 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.40-1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.63-0.38 (m, 3H), 0.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H).

[0635] **화합물 179 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 히드로클로라이드 및 cis-8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 97.2% 순도, RT = 2.42 min. MS: *m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ

8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.20 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.44 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.21-1.07 (m, 1H), 0.69-0.38 (m, 3H), 0.27-0.11 (m, 2H).

[0636] **화합물 230 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-히드록시시클로프로판-1-카르복사미드):** 1-히드록시시클로프로판-1-카르복실산 및 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 3.40 min. MS: *m/z* = 352.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94-8.80 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.09 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.00-0.89 (m, 5H).

[0637] **화합물 232 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드:** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 95.5% 순도, RT = 2.03 min. MS: *m/z* = 407.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.38-4.14 (m, 3H), 2.95-2.69 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.19-1.93 (m, 6H), 1.89-1.68 (m, 3H), 1.47-1.09 (m, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0638] **화합물 233 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)아세트아미드):** 2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 95.7% 순도, RT = 2.95 min. MS: *m/z* = 421.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.83-2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22-1.95 (m, 4H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.21 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0639] **화합물 234 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴로부터. HPLC: 93.9% 순도, RT = 2.45 min. MS: *m/z* = 457.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.10-5.70 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35-4.10 (m, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.85-2.62 (m, 4H), 2.28-1.63 (m, 8H), 1.42-1.06 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0640] **화합물 235 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드):** 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 및 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 93.9% 순도, RT = 4.03 min. MS: *m/z* = 386.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 3H), 2.96-2.63 (m, 7H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.21 (td, *J* = 11.3, 11.3 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

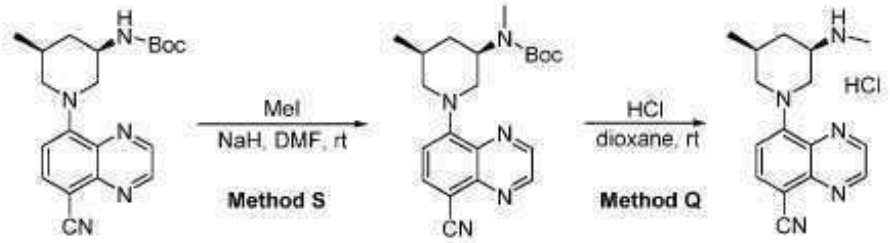
[0641] **화합물 236 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-메틸피롤리딘-3-카르복사미드):** 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 및 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 97.5% 순도, RT = 2.06 min. MS: *m/z* = 379.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.5, 4.6 Hz, 2H), 4.23-4.08 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 3H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.12 (apparent d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.35-1.10 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0642] **화합물 265 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시프로판아미드):** 2-히드록시프로판산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.16 min. MS: *m/z* = 340.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.81 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0643] **화합물 266: (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 히드로클로라이드):** 2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 96.3% 순도, RT = 1.19 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.01-8.89 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 4.29-4.08 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.07-2.79 (m, 6H), 2.72 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.31-2.03 (m, 5H), 2.04-1.65 (m, 3H), 1.37-1.14 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0644] **화합물 269 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-시클로프로필아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 95.1% 순도, RT = 2.41 min. MS: *m/z* = 393.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.36-4.08 (m, 3H), 2.84-2.64 (m, 3H), 2.64-2.24 (m, 9H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.25-0.90 (m, 4H).

[0645] **실시예 11: 화합물 16 (8-((3S,5R)-3-메틸-5-(메틸아미노)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드) 의 합성**



[0646]

[0647] **방법 S**

[0648] **tert-부틸 (3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일(메틸)카르바메이트:** N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (152 mg, 0.41 mmol)의 용액에, 소듐 히드라이드(18 mg, 0.74 mmol, 1.78 equiv)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 10min 동안 실온에서 교반하고, 이후 요오도메탄 (70 mg, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1h에서 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (10 mL) 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (50mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-N-메틸카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (180 mg, 조 생성물).

[0649] **8-((3S,5R)-3-메틸-5-(메틸아미노)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드:** 8-((3S,5R)-3-메틸-5-(메틸아미노)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드는 방법 Q를 사용하여, tert-부틸 (3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일(메틸)카르바메이트 및 요오도메탄로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.02% v/v HCl), 10min 내 30% 내지 40% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. 8-[(3S,5R)-3-메틸-5-(메틸아미노)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드을 노란색 고체로 얻었다 (36 mg, 26%, 2 단계 동안).

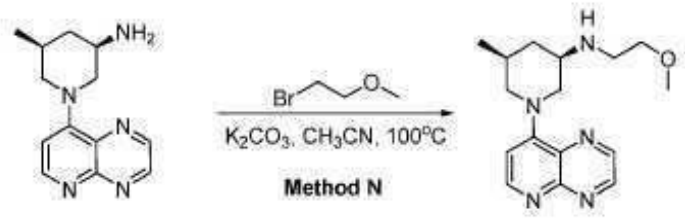
[0650] **화합물 16:** HPLC: 90.3% 순도, RT = 1.97 min. MS: *m/z* = 282.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.10-0.96 (m, 4H).

[0651] 다음 화합물을 유사한 방법으로 합성하였다:

[0652] **화합물 17 ((3R,5S)-N,5-디메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민):** tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일카르바메이트 및 요오도메탄으로부터. HPLC: 92.8% 순도, RT = 0.71

min. MS: *m/z* = 258.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.54-4.35 (m, 1H), 2.99-2.63 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.06 -1.88 (m, 1H), 1.14-1.00 (m, 4H).

[0653] **실시예 12: 화합물 18 ((3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민)의 합성**



[0654]

[0655] **(3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민는 방법 N을 사용하여, (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터 제조하였다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, (10 mmol/L NH_4HCO_3포함), 8min 내 3% 내지 80% 그래디언트; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-아민을 노란색 오일로 얻었다 (60 mg, 31%).

[0656] **화합물 18:** HPLC: 96.8% 순도, RT = 1.88 min. MS: *m/z* = 302.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.46 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.02-2.90 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.95 (s, 1H), 1.18-1.02 (m, 3H).

[0657] 다음 화합물을 유사 방법으로 합성되었다:

[0658] **화합물 19 (8-((3R,5S)-3-(2-메톡시에틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 1-브로모-2-메톡시에탄으로부터. HPLC: 97.8% 순도, RT = 1.22 min. MS: *m/z* = 326.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.06-2.78 (m, 3H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.20-1.85 (m, 2H), 1.10-0.91 (m, 4H).

[0659] **화합물 38 (8-((3R,5S)-3-(시아노메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-클로로아세토니트릴으로부터. HPLC: 90.7% 순도, RT = 1.24 min. MS: *m/z* = 307.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93-8.86 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.11-0.93 (m, 4H).

[0660] **화합물 39 (2-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일아미노)아세토니트릴 히드로클로라이드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-클로로아세토니트릴으로부터. HPLC: 87.2% 순도, RT = 0.97 min. MS: *m/z* = 283.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.12-9.02 (m, 2H), 8.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.92-5.72 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.16-0.96 (m, 4H).

[0661] **화합물 121 (2-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아미노]아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-클로로아세트아미드으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 0.75 min. MS: *m/z* = 301.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* =

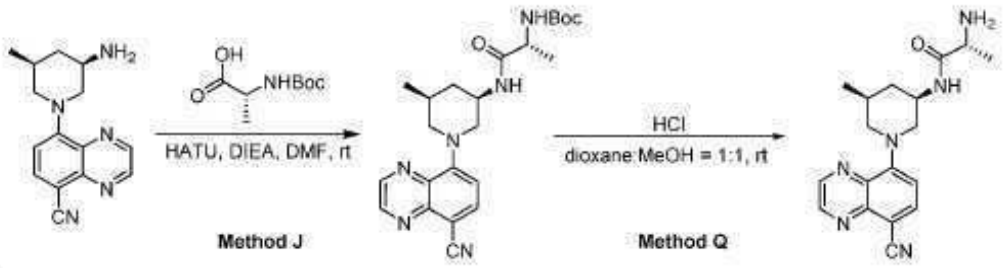
12.8, 4.2 Hz, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 4H).

[0662] **화합물 122 (2-[[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아미노]아세트아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-클로로아세트아미드으로부터. HPLC: 99.5% 순도, RT = 1.03 min. MS: *m/z* = 325.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 2H), 2.99 (tt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.22-1.88 (m, 2H), 0.96 (m, 4H).

[0663] **화합물 126 (1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3-브로모-1-메틸피롤리딘-2-온으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.13 min. MS: *m/z* = 341.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.08-4.88 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.02-1.76 (m, 2H), 1.18-0.99 (m, 4H).

[0664] **화합물 176 (cis-8-[3-시클로프로필-5-[(2-메톡시에틸)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴):** 3,3-디메틸부탄산 및 cis-8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.42 min. MS: *m/z* = 352.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.61-4.45 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.05-2.75 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.31-1.03 (m, 2H), 0.71-0.41 (m, 3H), 0.30-0.12 (m, 2H).

[0665] **실시예 13: 화합물 24 ((R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)프로판아미드)의 합성**



[0666]

[0667] **(R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)프로판아미드:** (R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)프로판아미드는, 방법 J 및 Q를 사용하여, 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 물 중 MeOH (with 10 mmol/L NH_4HCO_3), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드를 노란색 고체로 얻었다 (25 mg, 26%, 2 단계 동안).

[0668] **화합물 24:** HPLC: 94.4% 순도, RT = 1.39 min. MS: *m/z* = 339.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44- 4.26 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.87-2.62 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 4H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0669] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0670] **화합물 25 ((S)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)프로판아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판산으

로부터. HPLC: 91.3% 순도, RT = 1.40 min. MS: *m/z* = 339.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 2H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.89-2.64 (m, 2H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.37-1.22 (m, 4H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0671] **화합물 26 ((R)-2-아미노-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판산으로부터. HPLC: 94.9% 순도, RT = 0.55 min. MS: *m/z* = 315.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.39 (m, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.92-3.76 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.33-1.08 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0672] **화합물 27 ((S)-2-아미노-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로판산으로부터. HPLC: 94.0% 순도, RT = 0.93 min. MS: *m/z* = 315.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.07-3.93 m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.36-1.15 (m, 4H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0673] **화합물 28 (N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드 히드로클로라이드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)아세트산으로부터. HPLC: 98.3% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 339.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.28-4.06 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.82-2.57 (m, 5H), 2.16-1.97 (m, 2H), 1.251.13 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0674] **화합물 29 (N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)아세트산으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 0.83 min. MS: *m/z* = 315.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0675] **화합물 30 (1-아미노-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 히드로클로라이드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 1-(tert-부톡시카보닐아미노)시클로프로판카르복실산으로부터. HPLC: 99.8% 순도, RT = 0.84 min. MS: *m/z* = 327.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 2H), 1.67-1.27 (m, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0676] **화합물 31 (1-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)시클로프로판카르복사미드 히드로클로라이드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 1-(tert-부톡시카보닐아미노)시클로프로판카르복실산으로부터. HPLC: 97.5% 순도, RT = 1.22 min. MS: *m/z* = 351.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.08 (m, 3H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.59-1.15 (m, 5H), 0.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0677] **화합물 34 (2-아미노-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트산으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 0.83 min. MS: *m/z* = 300.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.98 (s, 1H), 8.81

(s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.30-2.78 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0678] **화합물 35 (2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 히드로클로라이드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아세트산으로부터. HPLC: 96.6% 순도, RT = 1.19 min. MS: *m/z* = 325.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.27-4.07 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0679] **화합물 102 ((2R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산으로부터. HPLC: 99.7% 순도, RT = 1.54 min. MS: *m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.17-1.85 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 9H).

[0680] **화합물 103 ((2S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산으로부터. HPLC: 97.8% 순도, RT = 2.07 min. MS: *m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94-8.90 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 9H).

[0681] **화합물 104 ((2R)-2-아미노-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산으로부터. HPLC: 94.0% 순도, RT = 0.90 min. MS: *m/z* = 343.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.99-4.59 (m, 2H), 4.26-3.92 (m, 1H), 3.07-2.95 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.12-1.82 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 1H), 1.13-0.85 (m, 9H).

[0682] **화합물 105 ((2S)-2-아미노-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산으로부터. HPLC: 97.6% 순도, RT = 1.65 min. MS: *m/z* = 343.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.18-4.02 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.17-1.85 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.07-0.9 (m, 9H).

[0683] **화합물 106 ((2R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-히드록시프로판아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시프로판산으로부터. HPLC: 92.4% 순도, RT = 0.93 min. MS: *m/z* = 355.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89-9.11 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.39-4.01 (m, 3H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.41-3.2 (m, 1H), 2.84-2.55 (m, 2H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 8 Hz, 3H).

[0684] **화합물 107 ((2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-히드록시프로판산으로부터. HPLC: 95.0% 순도, RT = 0.96 min. MS: *m/z* = 331.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.59 (m, 2H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 1.01 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

[0685] **화합물 116 ((2S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-(피리딘-3-일)프로판아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(피리딘-3-일)프로판산으로부터. HPLC: 98.2% 순도, RT = 6.08 min. MS: m/z = 416.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.82 (m, 2H), 8.38 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70-2.49 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.06-0.87 (m, 4H).

[0686] **화합물 117 ((2S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-페닐아세트아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-페닐아세트산으로부터. HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.66 min. MS: m/z = 401.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25-8.09 (m, 2H), 7.45-7.17 (m, 6H), 4.40-4.20 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 1H), 2.88-2.56 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0687] **화합물 118 ((2S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]-3-(피리딘-3-일)프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(피리딘-3-일)프로판산으로부터. HPLC: 98.4% 순도, RT = 1.79 min. MS: m/z = 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.00-1.74 (m, 2H), 1.12-0.85 (m, 4H).

[0688] **화합물 119 ((2R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-페닐아세트아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-페닐아세트산으로부터. HPLC: 97.3% 순도, RT = 1.87 min. MS: m/z = 401.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25-8.12 (dd, J = 24.8, 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.19 (m, 6H), 4.38-4.15 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0689] **화합물 128 (3-아미노-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]옥세탄-3-카르복사미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3-((tert-부톡시카보닐)아미노)옥세탄-3-카르복실산으로부터. HPLC: 97.4% 순도, RT = 0.79 min. MS: m/z = 343.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73-4.55 (m, 2H), 4.20-3.50 (m, 3H), 3.00-2.68 (m, 2H), 2.20-1.85 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

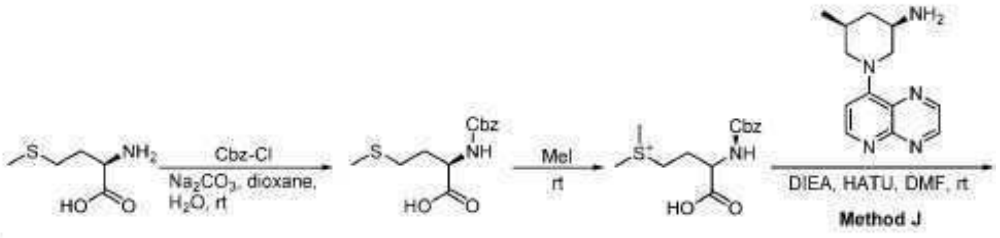
[0690] **화합물 129 (3-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]옥세탄-3-카르복사미드):** 3-(tert-부톡시카보닐아미노)옥세탄-3-카르복실산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.05 min. MS: m/z = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.97-8.86 (m, 2H), 8.10 (dt, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.09 (m, 4H), 3.99-3.74 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.18-1.85 (m, 3H), 1.38-1.23 (m, 1H), 1.04 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 3H).

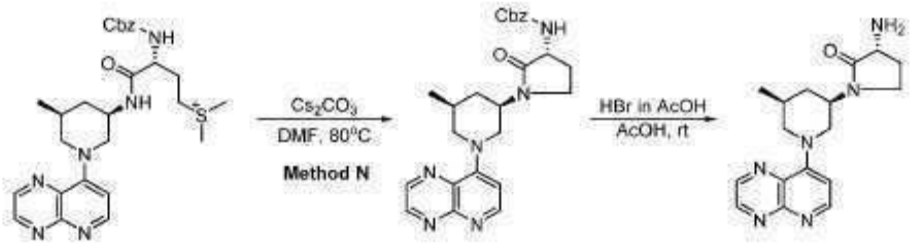
[0691] **화합물 268 (2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-시클로프로필아세트아미드):** 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-시클로프로필아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹

살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 47.7 + 47.3% 순도, RT = 2.04 + 2.17 min. MS: *m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.39-4.11 (m, 3H), 3.07-2.65 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.23 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.15-1.01 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72-0.50 (m, 3H), 0.37 (s, 1H).

[0692] **화합물 277 (4-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 93.8% 순도, RT = 2.08 min. MS: *m/z* = 381.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94-8.83 (m, 2H), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.24 (m, 2H), 4.13 (tt, *J* = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 1H), 1.10-0.92 (m, 10H).

[0693] **실시예 14: 화합물 42 ((R)-3-아미노-1-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온)의 합성**

[0694] 

[0695] 

[0696] **(R)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-4-(메틸티오)부탄산:** 실온에서 (2R)-2-아미노-4-(메틸술파닐)부탄산(4.90 g, 32.84 mmol) 및 소듐 카보네이트 (16.91 g, 159.54 mmol)을 물 (100 mL)에 용해시키고, 여기에 디옥산 (50 mL) 중 벤질 클로로포르메이트 (5.59 g, 32.74 mmol)의 용액을 10min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 이후 5 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (100 mL)을 첨가하여 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 물 중 아세토니트릴 (0% 내지 50% 그래디언트, 30 min 내)로 용리하는 C18 역상 컬럼으로 정제하여, (2R)-2-[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-4-(메틸술파닐)부탄산을 노란색 오일로 얻었다 (3.48 g, 36%).

[0697] **(3-(벤질옥시카보닐아미노)-3-카르복시프로필)디메틸술포늄:** 실온에서, (2R)-2-[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-4-(메틸술파닐)부탄산 (3.31 g, 11.67 mmol) 을 CH_3I (15 mL, 0.48 mol)에 느리게 첨가하였다. 상기 얻어진 용액을 15 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여, [(3R)-3-[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-3-카르복시프로필]디메틸술파늄을 갈색 오일로 얻었다 (3.50 g, 조 생성물). 조 생성물을 추가 정제없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다.

[0698] **((R)-3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일아미노)-4-옥소부틸)디메틸술포늄:** ((R)-3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일아미노)-4-옥소부틸)디메틸술포늄은, 방법 J를 사용하여, (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (3-(벤질옥시카보닐아미노)-3-카르복시프로필)디메틸술포늄로부터 N-[(1R)-3-(디메틸술파뉴밀)-1-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]카르바모일]프로필] 카르바메이트를

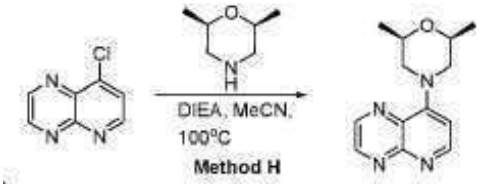
갈색 고체로 얻었다 (3.10 g, 조 생성물). 조 생성물을 추가 정제없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다.

[0699] **벤질 (R)-1-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트:** 벤질 (R)-1-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)-2-옥소피롤리딘-3-일카르바메이트는, 방법 N을 사용하여, ((R)-3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일아미노)-4-옥소부틸)디메틸술포늄으로부터 제조되었다. 조 생성물을 물 중 아세토니트릴 (0% 내지 80% 그래디언트, 45 min 내)으로 용리하여 C18 역상 컬럼으로 정제하여, 벤질 N-[(3R)-1-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]-2-옥소피롤리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (270 mg, 5% 3단계 동안).

[0700] **(R)-3-아미노-1-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[3,2-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-온:** 아세트산 (2 mL) 중 벤질 N-[(3R)-1-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]-2-옥소피롤리딘-3-일]카르바메이트 (125 mg, 0.27 mmol)의 용액에, AcOH 중 HBr (40%, 7 mol/L, 3 mL, 21 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 얻어진 용액을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (with 10 mmol/L NH_4HCO_3), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R)-3-아미노-1-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]피롤리딘-2-온을 갈색 고체로 얻었다 (30 mg, 32%).

[0701] **화합물 42:** HPLC: 96.0% 순도, RT = 1.84 min. MS: *m/z* = 327.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 4H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.28-1.70 (m, 5H), 1.63-1.38 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

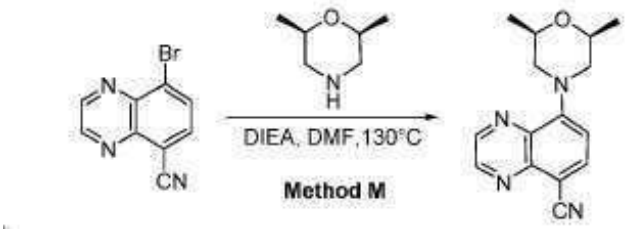
[0702] **실시예 15: 화합물 43 ((2S,6R)-2,6-디메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린)의 합성**

[0703] 

[0704] **(2S,6R)-2,6-디메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일):** (2S,6R)-2,6-디메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린은 방법 H를 사용하여 8-클로로피리도[2,3-b]피라진 및 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3을 포함), 25% 내지 75% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2R,6S)-2,6-디메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 21%).

[0705] **화합물 43:** HPLC: 99.0% 순도, RT = 0.93 min. MS: *m/z* = 245.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[0706] **실시예 16: 화합물 44 (8-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**

[0707] 

[0708] **8-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴:** 8-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴은 방법 M을 사용하여, 8-브로모퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린으로부터

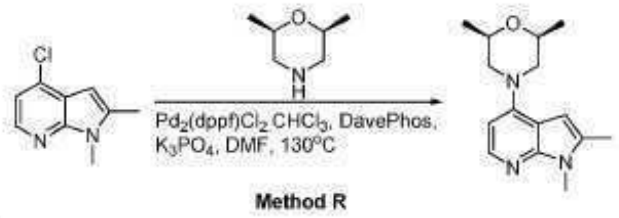
제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 MeOH (with 10 mmol/L NH_4HCO_3), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 39%).

[0709] **화합물 44:** HPLC: 98.0% 순도, RT = 1.30 min. MS: *m/z* = 269.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

[0710] 다음 화합물을 유사한 방법으로 합성하였다:

[0711] **화합물 45 ((2S,6R)-2,6-디메틸-4-(퀴놀린-4-일)모르폴린):** 4-클로로퀴놀린 및 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린으로부터. HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.33 min. MS: *m/z* = 243.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.64-2.50 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 6H).

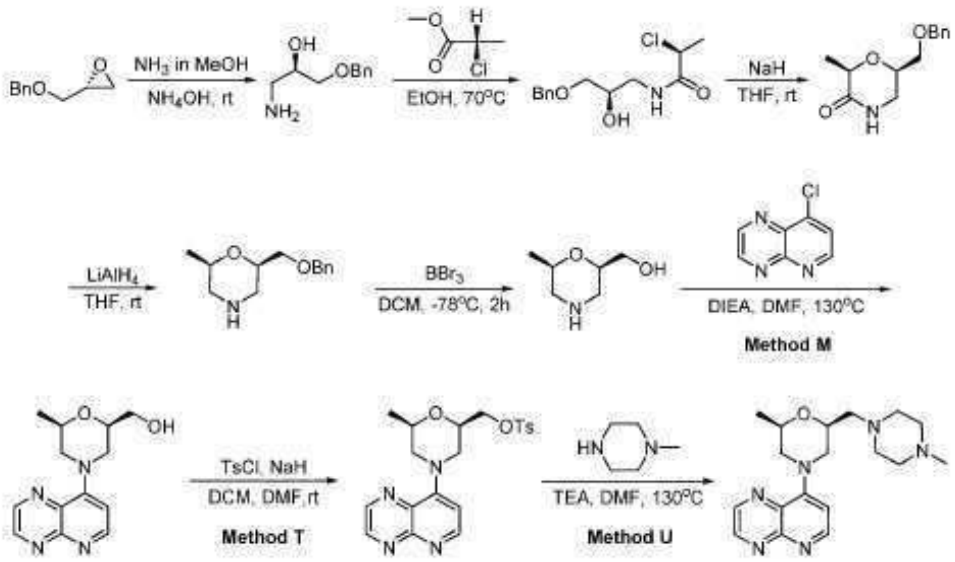
[0712] **실시예 17: 화합물 46 ((2S,6R)-4-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2,6-디메틸모르폴린)의 합성**

[0713] 

[0714] **(2S,6R)-4-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2,6-디메틸모르폴린:** (2S,6R)-4-(1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-2,6-디메틸모르폴린은, 방법 R을 사용하여, 4-클로로-1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 및 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린으로부터 제조되었다. 상기 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3을 포함), 25% 내지 70% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2R,6S)-4-[1,2-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]-2,6-디메틸모르폴린을 백색 고체로 얻었다 (32 mg, 12%).

[0715] **화합물 46:** HPLC: 95.0% 순도, RT = 1.88 min. MS: *m/z* = 260.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.92-3.74 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.63-2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

[0716] **실시예 18: 화합물 47 ((2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린)의 합성**



[0717]

[0718] **(R)-1-아미노-3-(벤질옥시)프로판-2-올:** 실온에서, 에탄올 (25 mL) 중 (2R)-2-[(벤질옥시)메틸]옥시란 (5.22 g, 31.82 mmol)의 용액에, MeOH 중 NH_3(25 mL, 7M, 175 mmol)의 용액 및 $NH_3.H_2O$ (28%, 14.8 mol/L, 53 mL, 0.78 mol)을 연속해서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여, (2R)-1-아미노-3-(벤질옥시)프로판-2-올을 무색 오일 (6.2 g, 조 생성물)로 얻었다.

[0719] **(R)-1-아미노-3-(벤질옥시)프로판-2-올:** 에탄올 (50 mL) 중 (2R)-1-아미노-3-(벤질옥시)프로판-2-올 (6.20 g, 조 생성물)의 용액에, 메틸 (2S)-2-클로로프로파노에이트 (3.33 g, 54.42 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 20 h 동안 70 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc(0% 내지 50% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, (2S)-N-[(2R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필]-2-클로로프로판아미드를 밝은 노란색 오일 (5.65 g, 65%, 2 단계 동안)로 얻었다.

[0720] **(2R,6R)-6-(벤질옥시메틸)-2-메틸모르폴린-3-온:** 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 (2S)-N-[(2R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필]-2-클로로프로판아미드 (4.12 g, 15.18 mmol)의 용액에, 소듐 히드라이드(1.02 g, 42.50 mmol)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (30 mL)을 느리게 첨가하여 종결하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 석유 에테르 중 EtOAc (0% 내지 100% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, (2R,6R)-6-[(벤질옥시)메틸]-2-메틸모르폴린-3-온을 밝은 노란색 오일 (2.68 g, 75%)으로 얻었다.

[0721] **(2R,6R)-2-(벤질옥시메틸)-6-메틸모르폴린:** 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 (2R,6R)-6-[(벤질옥시)메틸]-2-메틸모르폴린-3-온 (5.40 g, 22.93 mmol)의 용액에, $LiAlH_4$ (2.00 g, 52.56 mmol)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (40 mL)을 첨가하여 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, (2R,6R)-2-[(벤질옥시)메틸]-6-메틸모르폴린을 밝은 노란색 오일 (5.40 g, 조 생성물)로 얻었다.

[0722] **((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)메탄올:** -78 °C에서, 디클로로메탄 (20 mL) 중 (2R,6R)-2-[(벤질옥시)메틸]-6-메틸모르폴린 (1.00 g, 조 생성물)의 용액에, 디클로로메탄 중BBr_3 (5 mL, 3 M, 15.00 mmol)의 용액을 10min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 이후 3 h 동안 -78 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, NaOH 용액 (1M, 15 mL)을 느리게 첨가하여 종결하였다. 얻어진 혼합물을 디클로로메탄 (60 mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, [(2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일]메탄올을 백색 고체로 얻었다 (500 mg, 조 생성물).

[0723] **((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메탄올:**

[0724] ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메탄올은 방법 M을 사용하여, ((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)메탄올 및 8-클로로피리도[2,3-b]피라진으로부터 제조하였다. 조 생성물을 석유 에테르 중 EtOAc (0% 내지 50% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, [(2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]메탄올을 노란색 오일로 얻었다 (2.00 g, 28% 3 단계 동안).

[0725] **방법 T**

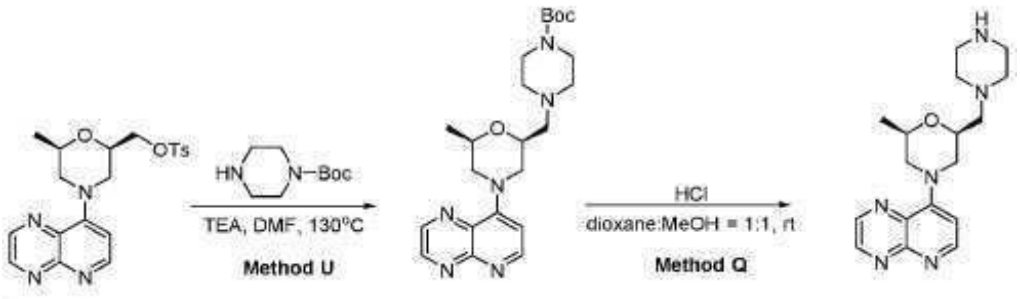
[0726] **((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트:** 5 °C에서, N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 [(2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]메탄올 (638 mg, 2.45 mmol)의 용액에, 소듐 히드라이드(203 mg, 8.45 mmol)을 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10 min 동안 5 °C에서 교반하고, 이후 디클로로메탄 (3 mL) 중 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (926 mg, 4.86 mmol)의 용액을 5min 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온에서 8 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (50 mL)의 첨가로 종결하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, [(2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]메틸 4-메틸벤젠-1-술포네이트을 노란색 고체로 얻었다 (600 mg, 조 생성물).

[0727] **방법 U**

[0728] **(2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린:** N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 [(2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]메틸 4-메틸벤젠-1-술포네이트 (60 mg, 조 생성물)의 용액에, 1-메틸피페라진 (21 mg, 0.21 mmol) 및 TEA (42 mg, 0.41 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 10 h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하고, DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, SunFire Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150mm 5um 10nm; 이동상, 물 중 MeOH (with 10 mmol/L NH_4HCO_3), 25% 내지 75% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254nm. (2R,6S)-2-메틸-6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 36% , 2단계 동안).

[0729] **화합물 47:** HPLC: 94.7% 순도, RT = 1.41 min. MS: *m/z* = 343.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 2H), 2.85-2.39 (m, 11H), 2.35-2.25 (m, 4H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0730] **실시예 19: 화합물 48 ((2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린)의 합성**



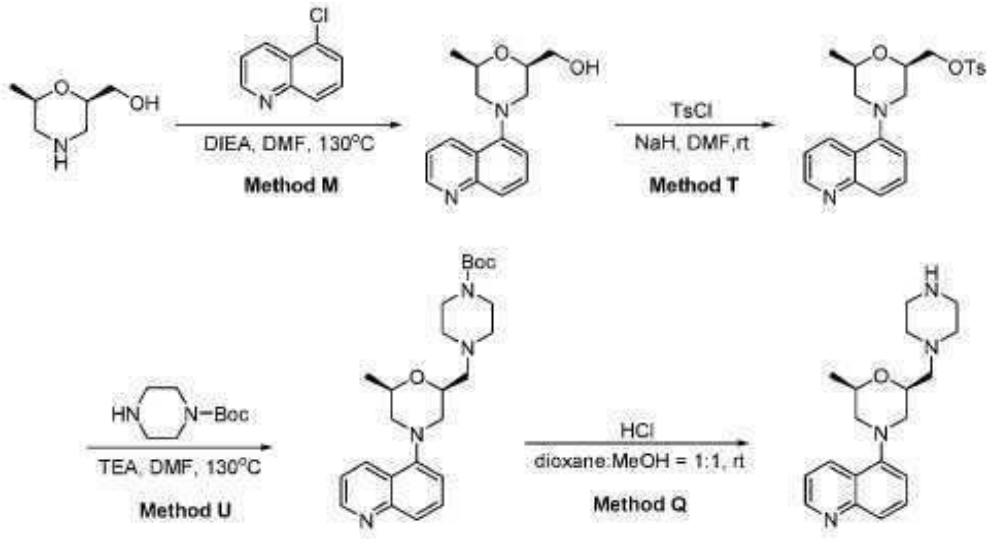
[0731]

[0732] **(2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린:** (2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린은, 방법 U 및 Q를 사용하여, ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (0.02% v/v HCl 포함), 3% 내지 8% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린을 밝은 갈색 고체로 얻었다

(15 mg, 22%, 2 단계 동안).

[0733] **화합물 48:** HPLC: 99.5% 순도, RT = 0.92 min. MS: *m/z* = 329.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.12-3.83 (m, 2H), 2.95-2.40 (m, 12H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0734] **실시예 20: 화합물 49 ((2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린)의 합성**

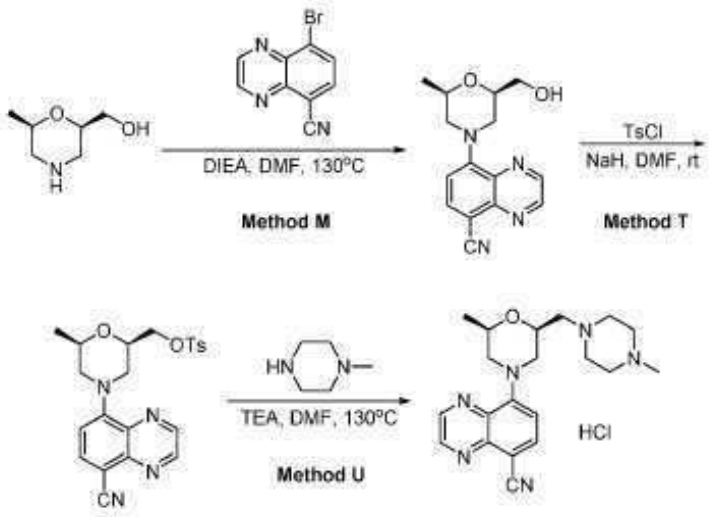


[0735]

[0736] **(2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린:** (2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린은, 방법 M, T, U, 및 Q을 사용하여, ((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)메탄올, 5-클로로퀴놀린, 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트으로부터 제조되었다. 상기 조생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3을 포함), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 4-[(2R,6S)-2-메틸-6-(피페라진-1-일메틸)모르폴린-4-일]퀴놀린을 오프-백색 고체로 얻었다 (35 mg, 15%, 4 단계 동안).

[0737] **화합물 49:** HPLC: 95.1% 순도, RT = 0.53 min. MS: *m/z* = 327.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 7.98-7.88 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20-3.94 (m, 2H), 3.72-3.32 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.75-2.38 (m, 8H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0738] **실시예 21: 화합물 50 (8-((2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**

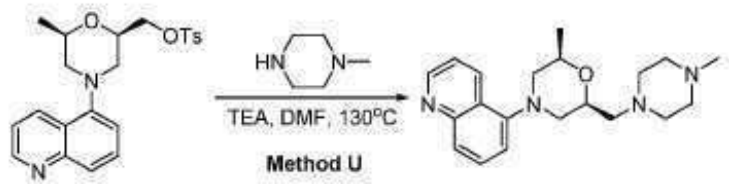


[0739]

[0740] **8-((2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드:** 8-((2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드는, 방법 M, T, 및 U을 사용하여, ((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)메탄올, 8-브로모퀴녹살린-5-카보니트릴, 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 및 1-메틸피페라진으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (0.02% v/v HCl), 15% 내지 40% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 8-((2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드를 흑색 고체 (50 mg, 20% 3 단계 동안)로 얻었다.

[0741] **화합물 50:** HPLC: 98.5% 순도, RT = 1.48 min. MS: *m/z* = 367.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.57-4.39 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.18-3.40 (m, 12H), 3.02 (s, 3H), 2.90-2.74 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[0742] **실시예 22: 화합물 51 ((2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린)의 합성**



[0743]

[0744] **(2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린:** (2R,6S)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린은, 방법 U를 사용하여, ((2R,6R)-6-메틸-4-(퀴놀린-5-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 1-메틸피페라진으로부터 제조되었다. 조 생성물은 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3포함), 20% 내지 40% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. 4-[(2R,6S)-2-메틸-6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]모르폴린-4-일]퀴놀린을 밝은 갈색 고체로 얻었다 (45 mg, 55%).

[0745] **화합물 51:** HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.10 min. MS: *m/z* = 341.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.61 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.19-3.94 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.70-2.36 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0746] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0747] **화합물 52 ((2R,6S)-2-메틸-6-((4-프로필피페라진-1-일)메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 1-프로필피페라진

으로부터. HPLC: 96.3% 순도, RT = 0.99 min. MS: *m/z* = 371.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.11-3.83 (m, 2H), 2.88 -2.25 (m, 14H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) , 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0748] **화합물 53 ((2S,6R)-2-(((S)-3,4-디메틸피페라진-1-일)메틸)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 (S)-1,2-디메틸피페라진 히드로클로라이드으로부터. HPLC: 97.8% 순도, RT = 0.86 min. MS: *m/z* = 357.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.68-4.52 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.11-3.85 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.89-2.70 (m, 4H), 2.59 - 2.20 (m, 8H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0749] **화합물 54 ((2R,6S)-2-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-6-((3,3,4-트리메틸피페라진-1-일)메틸)모르폴린):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 1,2,2-트리메틸피페라진으로부터. HPLC: 98.2% 순도, RT = 1.63 min. MS: *m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.05-3.82 (m, 2H), 2.89-2.15(m, 13H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H).

[0750] **화합물 55 (N,N-디메틸-1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-아민):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 N,N-디메틸피페리딘-4-아민으로부터. HPLC: 93.3% 순도, RT = 0.83 min. MS: *m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.09-3.83 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.35-1.99 (m, 9H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0751] **화합물 56 ((2R,6S)-2-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-6-((4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메틸)모르폴린):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 0.90 min. MS: *m/z* = 397.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.09-3.83 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.70-2.39 (m, 6H), 2.22-1.86 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0752] **화합물 57 (8-((2R,6S)-2-메틸-6-((4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)메틸)모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴):** ((2R,6R)-4-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘으로부터. HPLC: 97.4% 순도, RT = 2.24 min. MS: *m/z* = 421.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.80-2.40 (m, 6H), 2.20-1.40 (m, 13H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0753] **화합물 58 ((2S,6R)-2-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 1,4'-비피페리딘으로부터. HPLC: 94.8% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 411.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.09-3.85 (m, 2H), 3.25-2.97 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.65-

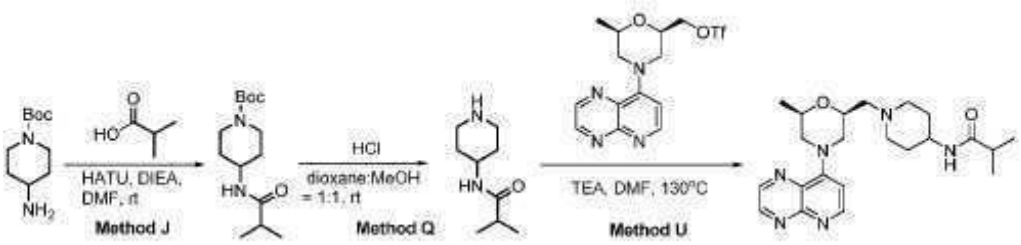
2.29 (m, 6H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.69-1.41 (m, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0754] **화합물 59 (8-((2S,6R)-2-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴녹살린-5-카보니트릴):** ((2R,6R)-4-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 1,4'-비피페리딘으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 0.72 min. MS: *m/z* = 435.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28-3.90 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.80-2.35 (m, 9H), 2.20-1.80 (m, 4H), 1.70-1.40 (m, 8H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0755] **화합물 60 ((2R,6S)-2-메틸-6-((4-모르폴리노피페리딘-1-일)메틸)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린):** ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 및 4-(피페리딘-4-일)모르폴린으로부터. HPLC: 96.3% 순도, RT = 1.85 min. MS: *m/z* = 413.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.65-4.43 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.10-3.83 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.61-2.41 (m, 6H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0756] **화합물 467 (8-[(2R,6S)-2-메틸-6-{[4-(모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]메틸}모르폴린-4-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 :** [(2R,6R)-4-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일]메틸 4-메틸벤젠-1-술포네이트 및 4-(피페리딘-4-일)모르폴린으로부터. HPLC: 99.8% 순도, RT = 1.46 min. MS: *m/z* = 437.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD3OD, ppm) δ 8.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (dt, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.01 (ddd, *J* = 10.3, 6.4, 2.5 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 12.5, 10.3, 2.7 Hz, 2H), 2.64-2.45 (m, 6H), 2.28-2.07 (m, 3H), 1.93 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

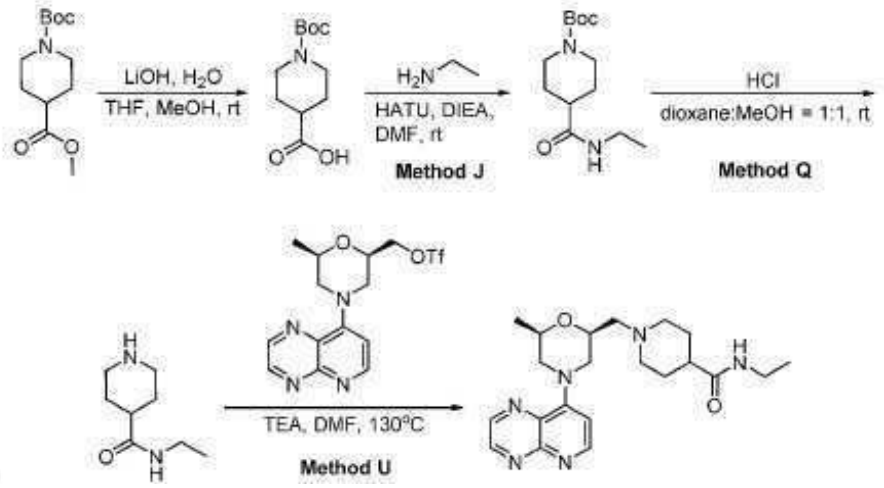
[0757] **실시예 23: 화합물 61 (N-(1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소부티르아미드)의 합성**

[0758] 

[0759] **N-(1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소부티르아미드:** N-(1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-일)이소부티르아미드는 방법 J, Q, 및 U을 사용하여, tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트, 이소부티르산, 및 ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 30% 내지 80% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. (2R,6S)-2-메틸-6-[[4-(모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]메틸]-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린을 노란색 고체로 얻었다 (15 mg, 1.4%).

[0760] **화합물 61:** HPLC: 96.6% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 413.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.87-2.61 (m, 2H), 2.64-2.12 (m, 5H), 1.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[0761] **실시예 24: 화합물 62 (N-에틸-1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드)의 합성**



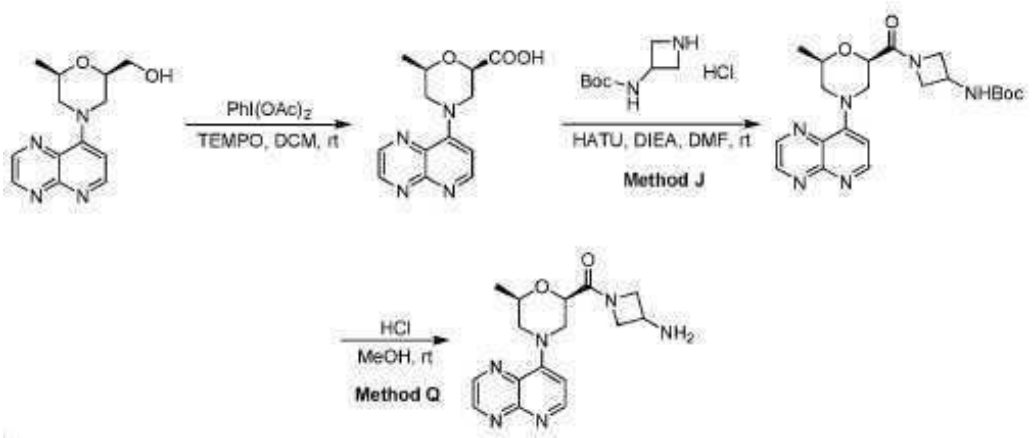
[0762]

[0763] **1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카르복실산:** 메탄올 (24 mL) 및 테트라히드로푸란 (24 mL) 중 1-tert-부틸 4-메틸 피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (1.19 g, 4.87 mmol)의 용액에, 물 (8 mL) 중 LiOH (599 mg, 24.99 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물의 pH 값을 염화수소 용액 (1 M)으로 2로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL x 3)로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카르복실산을 백색 고체로 얻었다 (1.10 g, 84%). MS: *m/z* = 128.0 $[M-H]^+$.

[0764] **N-에틸-1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드:** N-에틸-1-(((2S,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드는, 방법 J, Q, 및 U을 사용하여, 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카르복실산, 에탄아민 및 ((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (with 10 mmol/L NH_4HCO_3), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. N-에틸-1-[[(2S,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]메틸]피페리딘-4-카르복사미드을 노란색 고체로 얻었다 (20 mg, 10%).

[0765] **화합물 62:** HPLC: 90.4% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 399.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.08-3.83 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.23-2.01 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0766] **실시예 25: 화합물 63 ((3-아미노아제티딘-1-일)((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메탄논)의 합성**



[0767]

[0768] **(2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-카르복실산:** 10 °C에서, 디클로로메탄(15 mL)의 [(2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]메탄올(90 mg, 0.35 mmol)의 용액에, (아세틸옥시)(페닐)-람브다3-요오다닐아세테이트 (234 mg, 0.73 mmol) 및 TEMPO(11 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 30 min 동안 10 °C에서 교반하고, 이후 실온까지 가온하고, 추가 17 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. $Na_2S_2O_4$ 용액 (2.5 mL)으로 종결하였다. 상기 혼합물의 pH 값은 소듐 히드록시드 용액 (1 M)으로 조절되었다. 얻어진 혼합물을 물 (5 mL x 3)로 세척하고, 조합된 수성상을 BuOH (10 mL)으로 희석하였다. 상기 수용액의 pH를 H_2SO_4(5 M)으로 5로 조절하고, 얻어진 용액을 BuOH(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 감압하에서 농축하여, (2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-카르복실산을 노란색 고체로 얻었다 (76 mg, 조 생성물). MS: *m/z* = 275.0 $[M-H]^+$. 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0769] **(3-아미노아제티딘-1-일)((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메탄논:** (3-아미노아제티딘-1-일)((2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-일)메탄논은, 방법 J 및 Q을 사용하여, (2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-카르복실산 및 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트 히드로클로라이드로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3), 30% 내지 70% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 1-[[(2R,6R)-6-메틸-4-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]모르폴린-2-일]카보닐]아제티딘-3-아민을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (15 mg, 6%).

[0770] **화합물 63:** HPLC: 98.5% 순도, RT = 0.86 min. MS: *m/z* = 329.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.59-4.07 (m, 4H), 4.06-3.62 (m, 3H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0771] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

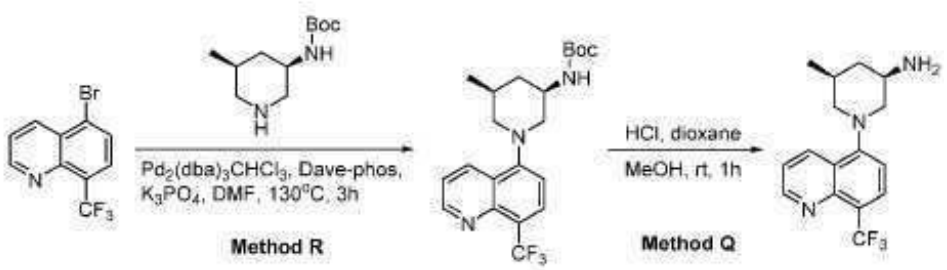
[0772] **화합물 64 ((2R,6R)-6-메틸-N-((R)-피페리딘-3-일)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-카르복사미드):** (2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-카르복실산 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트로부터. HPLC: 93.0% 순도, RT = 0.96 min. MS: *m/z* = 357.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.06-2.79 (m, 3H), 2.70-2.52 (m, 2H), 1.9-1.72 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0773] **화합물 65 ((2R,6R)-6-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-카르복사미드):** (2R,6R)-6-메틸-4-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)모르폴린-2-카르복실산 및 1-메틸피페리딘-4-아민으로부터. HPLC: 95.8% 순도, RT = 1.00 min. MS: *m/z* = 371.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H),

4.06-3.94 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 3.05-2.83 (m, 4H), 2.32-2.10 (m, 5H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.72-1.56 (s, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[0774] **화합물 468 ((2R,6R)-4-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-6-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)모르폴린-2-카르복사미드):** (2R,6R)-4-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복실산 및 1-메틸피페리딘-4-아민으로부터. HPLC: 98.0% 순도, RT = 1.19 min. MS: *m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96 (dd, *J* = 17.8,1.7 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.54 (dt, *J* = 12.4,2.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.79 (td, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.98-2.78 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 3H)

[0775] **실시예 26: 화합물 66 ((3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민)의 합성**



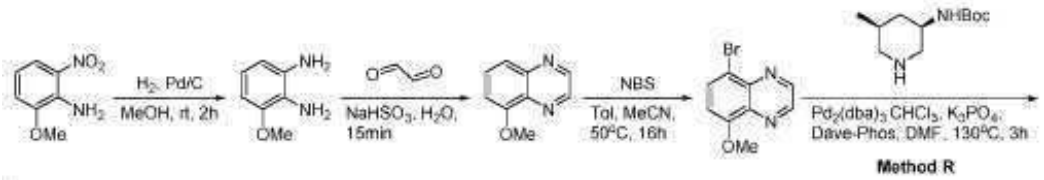
[0776]

[0777] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트:** 실온에서, DMF (10 mL) 중 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린 (950 mg, 3.44 mmol)의 용액에, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (718 mg, 3.35 mol), K_3PO_4 (2.19 g, 10.29 mmol), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (356 mg, 0.34 mmol) 및 DavePhos (270 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 130 °C까지 가열하고, 실온에서3 h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 14% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (1.10 g, 77%). MS: *m/z* = 410.2 $[M+H]^+$.

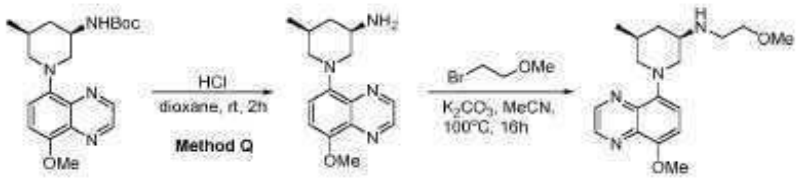
[0778] **(3R,5S)-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민:** 실온에서, 메탄올(10 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트 (787 mg, 1.92 mmol)의 용액에, 1,4-디옥산 중 염화 수소(5 mL, 4 M)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고. 잔사을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴(0.05% NH_4OH 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (500 mg, 83%).

[0779] **화합물 66:** HPLC: 99.7% 순도, RT = 3.18 min. MS: *m/z* = 310.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.67-8.57 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.08-0.93 (m, 4H).

[0780] **실시예 27: 화합물 67 ((3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**



[0781]

[0782] 

[0783] **3-메톡시벤젠-1,2-디아민:** 실온에서, 메탄올 (150 mL) 중 2-메톡시-6-니트로아닐린(4.75 g, 28.25 mmol)의 용액에, 질소 대기하에서 Pd/C (10%, 500 mg)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공화시키고 수소로 플러쉬하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 H_2 대기하에서 실온에서 2h 동안 수소화하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 3-메톡시벤젠-1,2-디아민을 어두운 적색 오일 (3.66 g, 94%)로 얻었다. MS: m/z = 139.1 $[M+H]^+$.

[0784] **5-메톡시퀴녹살린:** 실온에서, H_2O 중 옥스알데히드 (40%, 4 mL)의 용액을, 물 (100.00 mL) 중 3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (3.66 g, 26.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이후 $NaHSO_3$ (7.59 g, 72.94 mmol)을 느리게 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 15 min 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물 중 불용성 고체를 여과해서 제거하였다. 여액 DCM(300mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 100% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-메톡시퀴녹살린을 어두운 적색 오일 (3.02 g, 71%)로 얻었다. MS: m/z = 161.0 $[M+H]^+$.

[0785] **5-브로모-8-메톡시퀴녹살린:** 톨루엔 (100 mL) 및 아세토니트릴 (100 mL) 중 5-메톡시퀴녹살린 (3.02 g, 18.86 mmol)의 용액에, 실온에서 NBS (5.04 g, 28.29 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 50 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 100% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-메톡시퀴녹살린을 노란색 고체로 얻었다 (4.23 g, 94%). MS: m/z = 238.8 $[M+H]^+$.

[0786] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** DMF (30 mL) 중 5-브로모-8-메톡시퀴녹살린 (1.92 g, 8.04 mmol)의 용액에, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (1.52 g, 7.09 mmol), K_3PO_4 (5.13 g, 24.17 mmol), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (760 mg, 0.73 mmol) 및 Davephos (570 mg, 1.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 3 h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 100% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트을 어두운 적색 오일 (1.11 g, 37%)로 얻었다. MS: m/z = 373.1 $[M+H]^+$.

[0787] **(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (429 mg, 1.15 mmol)의 용액에, 디옥산 중 염화 수소(4 M, 30 mL)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 1 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, H_2O (50 mL)의 첨가로 종결하였다. 이후 얻어진 혼합물의 pH 값을 sat. 소듐 바이카보네이트 용액으로 8로 조정되었다. 상기 혼합물 DCM(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민을 어두운 적색 오일 (180 mg, 57%)로 얻었다. MS: m/z = 273.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 10.1, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 15.5, 10.8 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (q, J = 12.0 Hz, 1H).

[0788] **(3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** 아세토니트릴 (5 mL) 중 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민(90 mg, 0.33 mmol)의 용액에, 1-브로모-2-메톡시에탄 (45 mg, 0.34 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (238 mg, 1.72 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 100 ℃까지 가열하고, 16h 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물 (50 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 및 상기 잔사 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% NH_4OH), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민을 노란색 시럽 (38 mg, 32%)으로 얻었다.

[0789] **화합물 67:** HPLC: 92.7% 순도, RT = 0.99 min. MS: *m/z* = 331.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.04-0.87 (m, 4H).

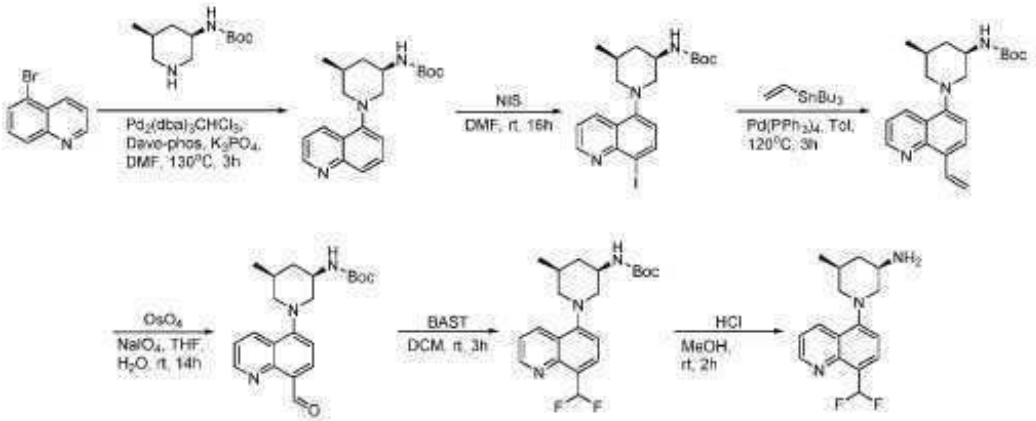
[0790] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0791] **화합물 201 ((2R)-2-히드록시-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드):** (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.9% 순도, RT = 1.12 min. MS: *m/z* = 373.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69-3.55 (m, 3H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.03-1.85 (m, 3H), 1.23-1.12 (m, 1H), 0.91 및 0.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0792] **화합물 202 (N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 1.33 min. MS: *m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.98-8.82 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 4.08-3.90 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.05-0.85 (m, 13H).

[0793] **화합물 203 (2-(디메틸아미노)-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.3% 순도, RT = 1.92 min. MS: *m/z* = 371.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.33-2.15 (m, 7H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.04 (td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0794] **실시예 28: 화합물 68 ((3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**



[0795]

[0796] **tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸-1-(퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일카르바메이트:** DMF (50 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (4.75 g, 22.16 mmol)의 용액에, 5-브로모퀴놀린 (5.07 g, 24.38 mmol), K_3PO_4 (14.16 g, 66.73 mmol), Davephos (1.75 g, 4.44 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ (2.30 g, 2.22 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 3 h 동안130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(50mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 및 Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 20% 그래디언트)을 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (4.00 g, 53%). MS: *m/z* = 342.1 $[M+H]^+$.

[0797] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-요오도퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** DMF (50 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트 (3.80 g, 11.13 mmol)의 용액에, NIS (2.76 g, 12.25 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (30 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 35% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-요오도퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체(4.30 g, 83%)로 얻었다. MS: *m/z* = 468.1 $[M+H]^+$.

[0798] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-에테닐퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** 톨루엔 (50 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-요오도퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (4.09 g, 8.74 mmol)의 용액에, $Pd(PPh_3)_4$ (1.01 g, 0.87 mmol) 및 트리부틸(에테닐)스탄난 (4.16 g, 13.12 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 3 h 동안 120 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 물(30mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 17% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-에테닐퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (2.20 g, 68%). MS: *m/z* = 368.2 $[M+H]^+$.

[0799] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-포밀퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** THF (73 mL) 중tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-에테닐퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (2.09 g, 5.69 mmol)의 용액에, OsO_4 (145 mg, 0.57 mmol), $NaIO_4$ (4.86 g, 22.74 mmol), 및 물 (14 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 14 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. $Na_2S_2O_3$ 용액 (20 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-포밀퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (800 mg, 38%). MS: *m/z* = 370.1 $[M+H]^+$.

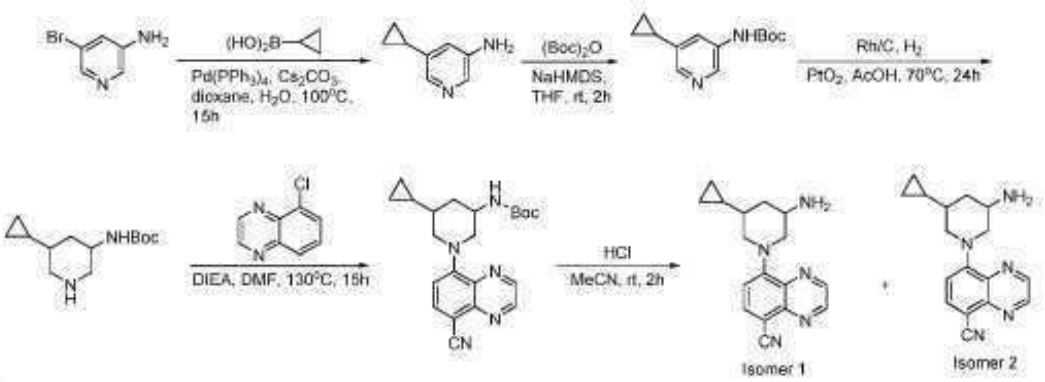
[0800] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-포밀퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (760 mg, 2.06 mmol)의 용액에, BAST (1.37 g, 6.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 3 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. 소듐 바이카보네이트 용액 (30 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 17% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (400 mg, 50%). MS: *m/z* = 392.2 $[M+H]^+$.

[0801] **(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민:** 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (45 mg, 0.12 mmol)의 용액에, con. HCl 용액 (12 M, 0.2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (10 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM((20mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하

에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_4OH 포함), 45% 내지 75% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민을 노란색 오일로 얻었다 (20 mg, 57%).

[0802] **화합물 68:** HPLC: 97.3% 순도, RT = 1.34 min. MS: *m/z* = 292.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.86-7.44 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.34-3.11 (m, 2H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.07-0.86 (m, 4H).

[0803] **실시예 29: 화합물 69 및 화합물 70 (8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성:**



[0804]

[0805] **5-시클로프로필피리딘-3-아민:** 디옥산 (45 mL) 중 5-브로모피리딘-3-아민 (4.75 g, 27.45 mmol)의 용액에, 시클로프로필보론산 (4.75 g, 55.30 mmol), Cs_2CO_3 (28 g, 85.67 mmol), tetrakis(트리페닐포스판) 팔라듐 (1.66 g, 1.44 mmol) 및 물 (5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 15 h 동안 100 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물 물(200mL)로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 100% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-시클로프로필피리딘-3-아민을 밝은 갈색 오일 (2.08 g, 56%)로 얻었다. MS: *m/z* = 135.0 $[M+H]^+$.

[0806] **tert-부틸 N-(5-시클로프로필피리딘-3-일)카르바메이트:** 0°C에서, 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 5-시클로프로필피리딘-3-아민 (2.08 g, 15.49 mmol)의 용액에, 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 NaHMDS (6.84 g, 37.30 mmol)의 용액을 10 min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 1 h 동안 0 °C에서 교반하고, 이후 테트라히드로푸란 (25 mL) 중 디-tert-부틸 디카보네이트 (4.85 g, 22.20 mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가 2h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 이것은 sat. NH_4Cl 용액(100mL)의 첨가로 종결되었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 EtOAc 중 MeOH (0% 내지 80% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-(5-시클로프로필피리딘-3-일)카르바메이트를 백색 고체로 얻었다 (2.52 g, 69%). MS: *m/z* = 235.0 $[M+H]^+$.

[0807] **tert-부틸 5-시클로프로필피페리딘-3-일카르바메이트:** 밀봉된 튜브 내로 tert-부틸 N-(5-시클로프로필피리딘-3-일)카르바메이트 (2.52 g, 10.74 mmol), PtO_2 (520 mg, 2.29 mmol), Rh/C (520 mg, 5%) 및 아세트산 (220 mL)을 실온에서 질소 대기하에서 첨가하였다. 상기 반응 튜브를 진공화시키고 수소로 플러쉬하였다. 이후 반응을 24 h 동안 70 °C에서 15 atm 수소 대기하에서 수소화되었다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물를 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 H_2O (50 mL)으로 희석하고, 혼합물의 pH 값을 NaOH 용액 (0.5 mol/L)으로 9까지 조정하였다. 상기 얻어진 혼합물을 DCM(150mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-(5-시클로프로필피

페리딘-3-일)카르바메이트를 백색 고체로 얻었다 (2.47 g, 57%). MS: *m/z* = 241.1 $[M+H]^+$.

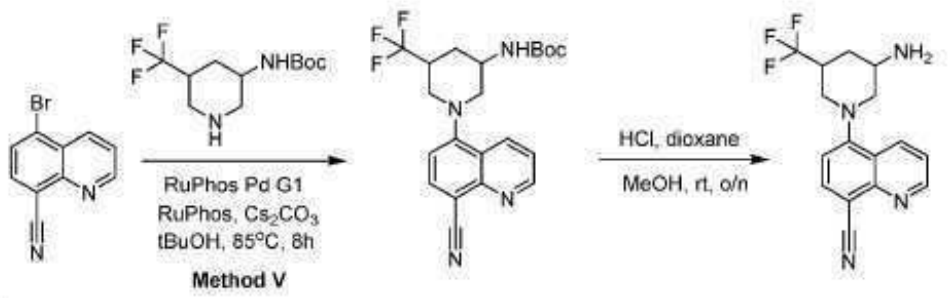
[0808] **tert-부틸 N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일]카르바메이트:** N,N-디메틸포름아미드 (25 mL) 중8-브로모퀴녹살린-5-카보니트릴 (2.47 g, 10.55 mmol)의 용액에, tert-부틸 N-(5-시클로프로필피페리딘-3-일)카르바메이트 (2.10 g, 8.74 mmol) 및 DIEA (3.14 g, 24.26 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 15 h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (80 mL)의 첨가로 종결하였다. 상기 얻어진 혼합물 DCM(150mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 DCM 중 MeOH (0% 내지 20% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (2.80 g, 67%). MS: *m/z* = 394.2 $[M+H]^+$.

[0809] **8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴:** 메탄올 (15 mL) 중 tert-부틸 N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일]카르바메이트 (850 mg, 2.16 mmol)의 용액에, 디옥산 중 염화수소 (4 M, 4 mL)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 용액을 1 h 동안 40 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 일차로 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_4OH 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 2개 엔안티오머가 다음 조건의 키랄 prep-HPLC 상에서 분리하여 얻었다: 컬럼, CHIRALPAK AD-3, 0.46 x 10cm, 5 um; 이동상, EtOH 중 헥산 (0.1% DEA), 60% 등용매, 15 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(3S,5S)-3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (78 mg, 12%).

[0810] **아이소머 1**: HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.44 min. MS: *m/z* = 294.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.87 (dd, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.17 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.28-1.06 (m, 2H), 0.65-0.38 (m, 3H), 0.23-0.11 (m, 2H).

[0811] **아이소머 2**: HPLC: 99% 순도, MS: *m/z* = 294.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.87 (dd, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.17 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.28-1.06 (m, 2H), 0.65-0.38 (m, 3H), 0.23-0.11 (m, 2H).

[0812] **실시예 30: 화합물 71 (cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴)의 합성**



[0813]

[0814] **방법 V**

[0815] **Cis-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴 (500 mg; 2.15 mmol), cis-3-(boc-아미노)-5-(트리플루오르메틸)피페리딘 (691 mg; 2.57mmol), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸페닐)]팔라듐(II), 메틸-t-부틸에테르 어덕트 (88 mg; 0.11 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐 (50 mg; 0.11 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.4 g; 4.3 mmol)이 용해된 무수 *tert*-부탄올 (15 mL)의 혼합물을 85 °C에서 8h 동안 마이크로파로 조사하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여, [1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-카르

밤산 tert-부틸 에스테르 (731 mg; 80%)을 밝은 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.3, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.79 (dtq, *J* = 15.3, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 2H), 1.54 - 1.33 (m, 10H); MS: *m/z* = 421 $[M+H]^+$.

[0816] (주의: 방법 V에서, 팔라듐 복합체는 RuPhos Palladacycle Gen. 1 (클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸페닐)]팔라듐(II)) 대신에 RuPhos Palladacycle Gen. 3 (메탄술포네이토(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일) 팔라듐(II))일 수 있고, 상기 용매는 *tert*-부탄올 대신에 THF 또는 디옥산일 수 있고, 상기 염기는 세슘 카보네이트 대신에 소듐 *tert*-부톡시드일 수 있고, 반응 온도는 85 °C 내지 100 °C의 범위일 수 있다)

[0817] **Cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴:** 무수 메탄올 (17 mL) 중 [1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (720 mg; 1.71 mmol)의 용액에, 디옥산 중 염산 (12.8 mL; 51.4 mmol) 4M의 용액을 첨가하였고, 오렌지 용액을 밤사이 실온에서 교반하였다. 에테르 (40 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 상기 오렌지색 용액을 실온에서 20 min 동안 교반하였다. 상기 오렌지색 현탁액을 여과하고, 노란색 고체를 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조하여 5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 (571 mg; 94%)을 노란색 고체로 얻었다.

[0818] **화합물 71:** ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.94 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.17 (td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.05 (td, *J* = 11.4, 8.8 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.81 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H); MS: *m/z* = 321 $[M+H]^+$.

[0819] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0820] **화합물 423 (5-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴 및 (5,5-디플루오로-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.88 min. MS: *m/z* = 289 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥시드, ppm) δ 8.96 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 2.74 (tdd, *J* = 19.9, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 1H).

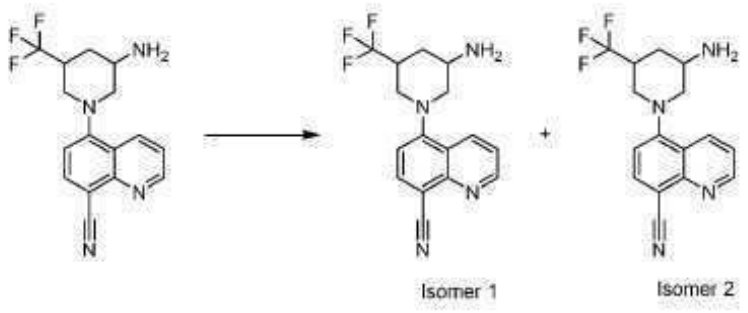
[0821] **화합물 510 (5,5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민):** 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴놀린 및 (5,5-디플루오로-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.95 - 1.65 (m, 3H). MS: *m/z* = 332 $[M+H]^+$.

[0822] **화합물 524 (8-(3-아미노-4-플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카르보니**트릴): 8-브로모-퀴녹살린-5-카르보니트릴 및 4-플루오로-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 3H), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (td, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.90 (td, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 2.32 (ddt, *J* = 13.0, 8.6, 3.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 1H). MS: *m/z* = 272 $[M+H]^+$.

[0823] **화합물 553 ((3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-1,7-나프티리딘-5-일)피페리딘-3-아민):** 5-브로모-8-메틸-[1,7]나프티리딘 및 *tert*-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트로부터. MS: *m/z* = 257 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-*d6*) δ 9.27 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.22 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0824] **실시예 31: 화합물 72 및 화합물 73 (5-((3S,5R)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 및 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴)의 분리:**

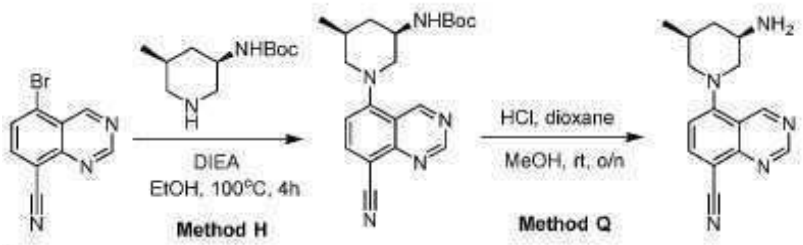
[0825] 

[0826] 상기 표제 화합물을 화합물 71의 키럴 SFC 크로마토그래피를 통해 분리하였다. (컬럼: 2.1 x 25.0 cm Chiralpak AD-H, Chiral Technologies 사 (West Chester, PA); CO2 Co-용매 (용매 B): 0.2% 암모늄 히드록시드을 갖는 메탄올; 등용매 방법: 20% Co-용매, 80 g/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 25 °C).

[0827] **아이소머 1:** ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤-*d6*) δ 8.60 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.07 (dt, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.66 (tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 15.5, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.29 (s, 2H), 0.80 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H). MS: *m/z* = 321 $[M+H]^+$.

[0828] **아이소머 2:** ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤-*d6*) δ 8.63 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.66 (tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 15.5, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 0.84 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H). MS: *m/z* = 321 $[M+H]^+$.

[0829] **실시예 32: 화합물 74 (5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-퀴나졸린-8-카보니트릴)의 합성**

[0830] 

[0831] **[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 무수 에탄올 (3 mL) 중 5-브로모-퀴나졸린-8-카보니트릴 (200 mg; 0.855 mmol), *tert*-부틸-*N*-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일] 카르바메이트 (220 mg; 1.03 mmol) 및 DIPEA (450 μl; 2.6 mmol)의 용액을 100 °C에서 4h 동안 마이크로파로 조사하였다. 갈색 용액을 감압하에서 농축하고, 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여, [1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르 (270 mg; 86%)을 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.05 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.99 (d, *J*

= 6.6 Hz, 3H); MS: *m/z* = 368 $[M+H]^+$.

[0832] **5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-퀴나졸린-8-카보니트릴 히드로클로라이드:** 무수 메탄올 (6 mL) 중 [(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (220 mg; 0.612 mmol)의 용액에, 디옥산 중 염산 (4.6 mL; 18.4 mmol) 4M의 용액을 첨가하고, 오렌지색 용액을 밤사이 실온에서 교반하였다. 메탄올 (5 mL)을 탁한 용액에 첨가하고 에테르(20ml)을 첨가하였다. 오렌지색 용액을 실온에서 30 min 동안 교반하고, 오렌지색 현탁액을 여과하고, 밝은 오렌지색 고체를 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조하여 5-(3-아미노-5-메틸-1-피페리딜)퀴나졸린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 (204 mg; 99%)를 오렌지색 고체로 얻었다.

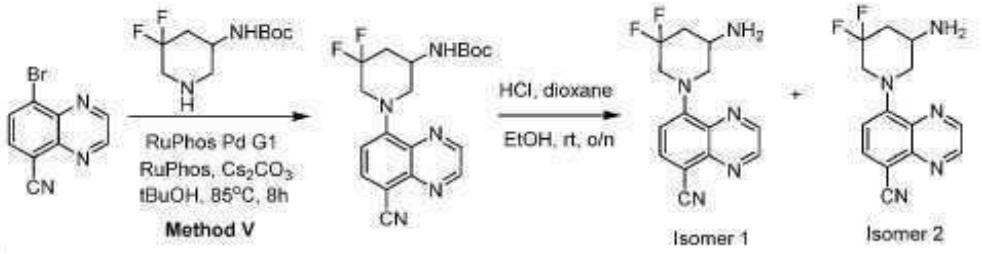
[0833] **화합물 74:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.65 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS: *m/z* = 268 $[M+H]^+$.

[0834] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0835] **화합물 457 (5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-퀴나졸린-8-카보니트릴 히드로클로라이드):** 5-브로모-퀴나졸린-8-카보니트릴 및 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 4.02 min. MS: *m/z* = 368 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.05 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0836] **화합물 459 ((3R,5S)-1-(8-플루오로-피리도[3,4-b]피라진-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드):** 5-클로로-8-플루오로피리도[3,4-b]피라진 및 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.62 min. MS: *m/z* = 362 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.64 (ddt, *J* = 12.7, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.72 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.7, 11.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0837] **실시예 33: 화합물 75 및 화합물 76 (8-((S)-5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 및 8-((R)-5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**

[0838] 

[0839] **[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 상기 표제 화합물은, 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (5,5-디플루오로-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조되어 [1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (245 mg, 45%)을 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 390 $[M+H]^+$.

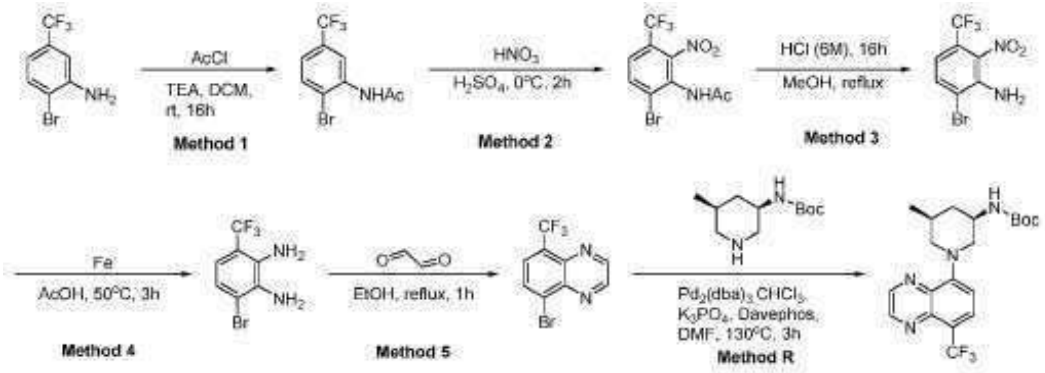
[0840] **8-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴:** 에탄올 (3 mL) 중 {1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (245mg; 0.63 mmo)의 용액에, 염화수소 (4.0M, 디옥산 중) (3.1 mL; 12.58 mmol)의 용액을 첨가하고, 얻어진 용액을 밤사이 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 얻어진 고체를 아세토니트릴로 세척하여 8-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드 (200mg, 97%)의 라세믹 혼합물을 노란색 고체로 얻었다.

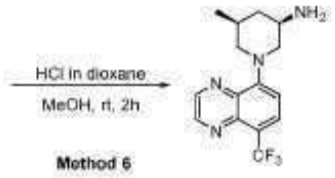
상기 2개의 엔안티오머를 키럴 SFC (ASH 컬럼, 메탄올, 이산화탄소, 20 min run)으로 분리하여, 원하는 순수한 키럴 화합물을 얻었다.

[0841] **아이소머 1**: MS: *m/z* = 290 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 29.7, 13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 1H), 1.81 (s, 2H).

[0842] **아이소머 2**: MS: *m/z* = 290 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 29.7, 13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 1H), 1.81 (s, 2H).

[0843] **실시예 34: 화합물 77 ((3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민)의 합성**

[0844] 

[0845] 

[0846] **방법 1**

[0847] **N-(2-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드:** 0 °C에서, 트리에틸아민(798 mg, 7.89 mmol)을 DCM (30 mL) 중 2-브로모-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (950 mg, 3.96 mmol)의 용액에 첨가하고, 여기에 아세틸 클로라이드 (18 mg, 7.87 mmol)를 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (100 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, N-[2-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (1.08 g, 98%). MS: *m/z* = 281.9 $[M+H]^+$.

[0848] **방법 2**

[0849] **N-(6-브로모-2-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아미드:** 0 °C에서, 황산 (12.5 mL, 98%) 중 HNO_3 (7.5 mL, 68%)의 용액에, N-[2-브로모-5-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드 (1.08 g, 3.84 mmol)을 20min 동안 나누어 첨가하였다. 얻어진 용액을 2 h 동안 0 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (50 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 물 중 아세토니트릴 (0.02% HCl), 4min 내에서 0% 내지 80% 그래디언트로 용리하여 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, N-[6-브로모-2-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드을 노란색 고체로 얻었다 (445 mg, 32%). MS: *m/z* = 326.9 $[M+H]^+$.

[0850] **방법 3**

[0851] **6-브로모-2-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠아민:** 메탄올 (16 mL) 중 N-[6-브로모-2-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드 (240 mg, 0.73 mmol)의 용액에, 염화 수소 용액 (6 M, 물 중, 4 mL, 24 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 환류하에서 16h 동안 가열하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물의 pH 값을 sat. 소듐 바이카보네이트 용액으로 8까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)으로 추출하고, 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 6-브로모-2-니트로-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 갈색 오일로 얻었다 (165 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

[0852] **방법 4**

[0853] **3-브로모-6-(트리플루오로메틸)벤젠-1,2-디아민:** AcOH (10 mL) 중 6-브로모-2-니트로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (189 mg, 0.66 mmol)의 용액에, Fe 분말 (252 mg, 4.51 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 3 h 동안 50 °C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사의 pH 값을 sat. 소듐 바이카보네이트 용액으로 8까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 3-브로모-6-(트리플루오로메틸)벤젠-1,2-디아민을 갈색 고체로 얻었다 (143 mg, 84%). MS: *m/z* = 326.9 $[M+H]^+$.

[0854] **방법 5**

[0855] **5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린:** 에탄올 (5 mL) 중 3-브로모-6-(트리플루오로메틸)벤젠-1,2-디아민 (143 mg, 0.56 mmol)의 용액에, 옥스알데히드 (409 mg, 8.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 환류하에서 가열하고, 1 h 동안 교반하였다. 반응이 완결한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔사를 헥산 중 EtOAc (1% 등용매)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린을 노란색 고체로 얻었다 (150 mg, 95%). MS: *m/z* = 278.9 $[M+H]^+$.

[0856] **(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민:** DMF (5 mL) 중 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린 (157 mg, 0.57 mmol)의 용액에, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (118 mg, 0.55 mmol), $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (57 mg, 0.06 mmol), K_3PO_4 (351 mg, 1.65 mmol), Davephos (43 mg, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3 h을 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물에 물 (10 mL)의 첨가하여 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 16% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (107 mg, 46%). MS: *m/z* = 411.2 $[M+H]^+$.

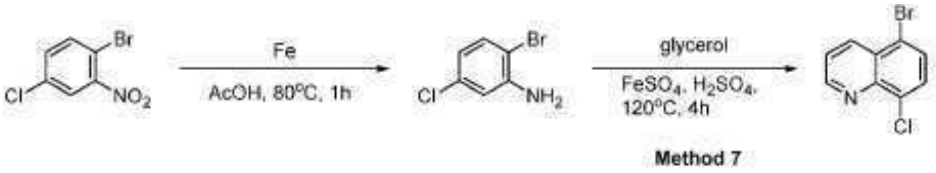
[0857] **방법 6**

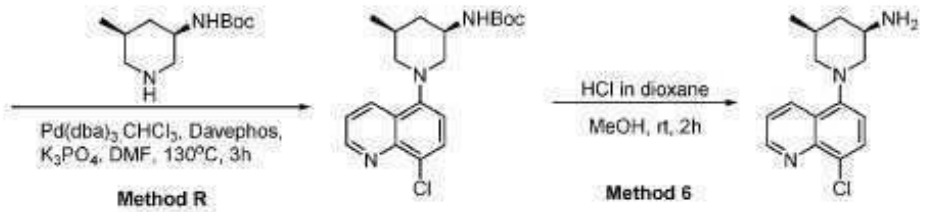
[0858] **(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민:** 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트 (107 mg, 0.26 mmol)의 용액에, 디옥산 중 HCl(5 M, 3.1 mL, 15.63 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물의 pH 값을 sat. 소듐 바이카보네이트 용액으로 7까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 48% 내지 68% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 37%).

[0859] **화합물 77:** HPLC: 99.2% 순도, RT = 0.88 min. MS: *m/z* = 311.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ

9.01-8.87 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.26-2.01 (m, 2H), 1.10-0.84 (m, 4H).

[0860] **실시예 35: 화합물 78 ((3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**





[0861]

[0862] **2-브로모-5-클로로벤젠아민:** AcOH (50 mL) 중 4-브로모-1-클로로-2-니트로벤젠 (2.94 g, 12.43 mmol)의 용액에, Fe 분말 (5.67 g, 100.52 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1 h 동안 80 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물 중 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔사의 pH 값을 소듐 히드록시드 용액 (2N)으로 7-8로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 5-브로모-2-클로로아닐린을 노란색 고체로 얻었다 (2.06 g, 80%). MS: *m/z* = 207.9 $[M+H]^+$.

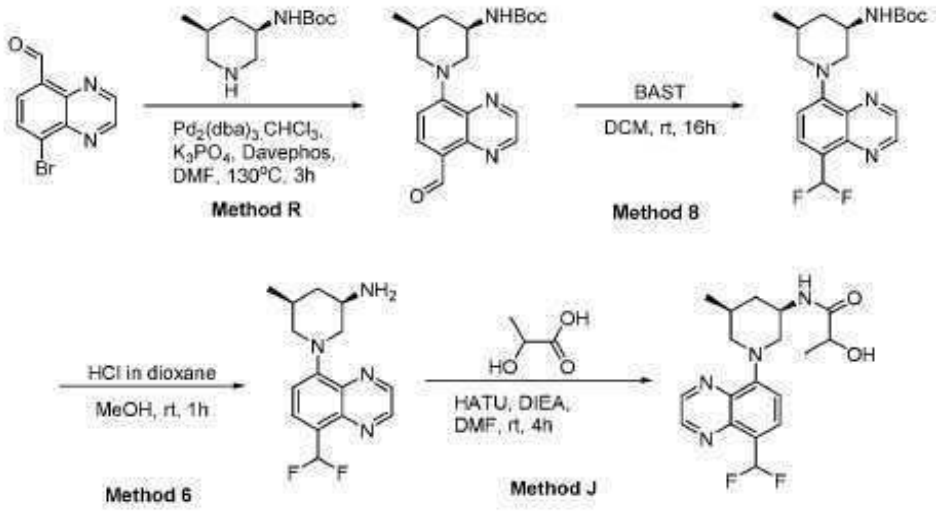
[0863] **방법 7**

[0864] **5-브로모-8-클로로퀴놀린:** 프로판-1,2,3-트리올 (4.23 g, 45.90 mmol) 중 5-브로모-2-클로로아닐린(2.06 g, 9.88 mmol)의 용액에, $FeSO_4.7H_2O$ (520 mg, 1.87 mmol) 및 황산 (3 g, 29.67 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 4 h 동안 120 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 소듐 히드록시드 용액(2M)을 사용하여 pH 13까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 94% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-클로로퀴놀린을 노란색 고체로 얻었다 (760 mg, 32%). MS: *m/z* = 243.8 $[M+H]^+$.

[0865] **(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민은, 방법 R 및 6을 사용하여, 5-브로모-8-클로로퀴놀린 및 tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (with 10 mmol/L NH_4HCO_3), 20% 내지 50% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (25 mg, 35%).

[0866] **화합물 78:** HPLC: 99.6% 순도, RT = 0.76 min. MS: *m/z* = 276.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.36-3.19 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 4H).

[0867] **실시예 36: 화합물 79 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시프로판아미드)의 합성**



[0868]

[0869] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-포밀퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** tert-부틸 (3R,5S)-1-(8-포밀퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트는 방법 R을 사용하여8-브로모퀴녹살린-5-카르브알데히드 및 tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트으로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (0% 내지 20% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (467 mg, 39%). MS: *m/z* = 371.1 $[M+H]^+$.

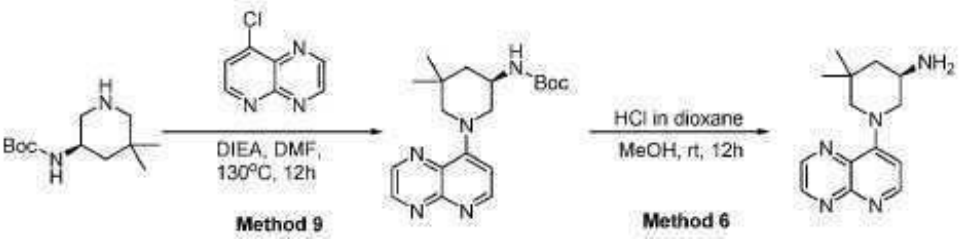
[0870] **방법 8**

[0871] **tert-부틸 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트:** 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-포밀퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (140 mg, 0.38 mmol)의 용액에, DAST (1.24 g, 7.66 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 소듐 바이카보네이트 용액 (10%, 30 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 15% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트을 밝은 갈색 고체로 얻었다 (49 mg, 33%). MS: *m/z* = 393.2 $[M+H]^+$.

[0872] **N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시프로판아미드:** N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시프로판아미드는, 방법 6 및 *J*을 사용하여, 2-히드록시프로판산및 tert-부틸 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시프로판아미드을 노란색 고체로 얻었다 (21 mg, 18%).

[0873] **화합물 79:** HPLC: 95.6% 순도, RT = 1.58 min. MS: *m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.88-8.80 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.26-3.89 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.16 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0874] **실시예 37: 화합물 80 ((R)-5,5-디메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민)의 합성**

[0875] 

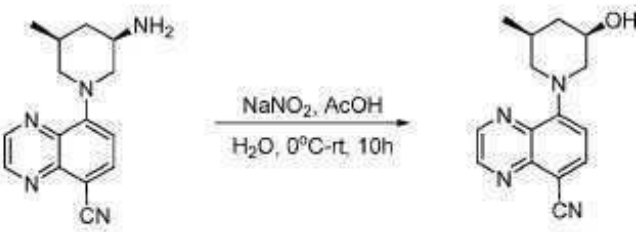
[0876] **방법 9**

[0877] **(R)-tert-부틸 5,5-디메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일카르바메이트:** DMF (2 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (27 mg, 0.12 mmol)의 용액에, 8-클로로피리도[2,3-b]피라진 (22 mg, 0.13 mmol) 및 DIEA (24 mg, 0.19 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 12 h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 50% 그래디언트)로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (40 mg, 98%). MS: *m/z* = 358.2 $[M+H]^+$.

[0878] **(3R)-5,5-디메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-아민:** 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R)-5,5-디메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]카르바메이트 (39 mg, 0.11 mmol)의 용액에, 디옥산 중 HCl(4 M, 5 mL, 20 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 12 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 얻어진 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_4OH 포함), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R)-5,5-디메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-아민을 노란색 오일로 얻었다 (12 mg, 44%).

[0879] **화합물 80:** HPLC: 99.2% 순도, RT = 0.77 min. MS: *m/z* = 258.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 12.7, 3.9 z, 1H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.08 및 1.06 (s, 6H).

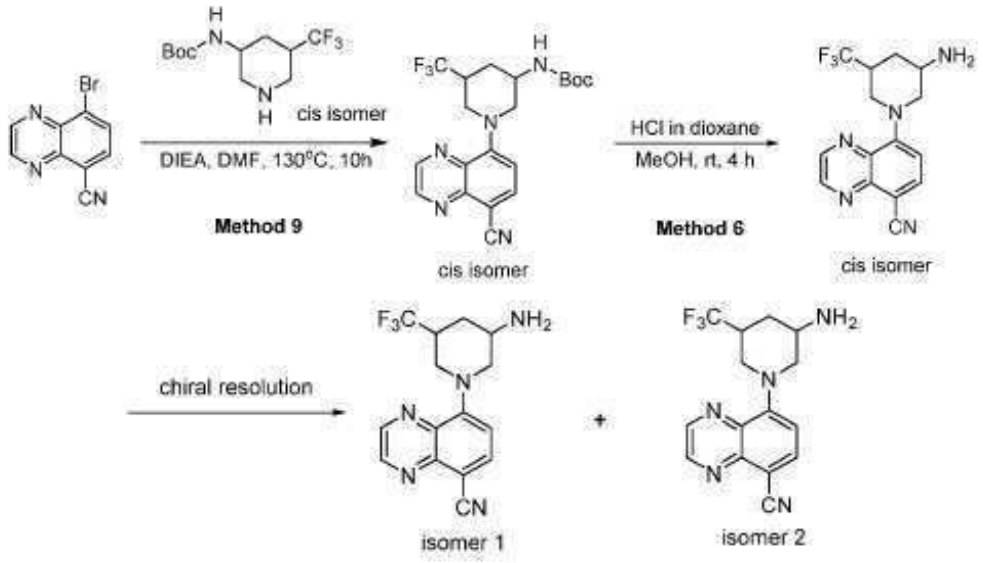
[0880] **실시예 38: 화합물 81 (8-[(3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**

[0881] 

[0882] **8-[(3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:** 0 °C에서, AcOH (5 mL) 중 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 (178 mg, 0.67 mmol)의 용액에, 물 (1 mL) 중 $NaNO_2$ (229 mg, 3.33 mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 용액을 10 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm, 5 um, 13 nm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 17%).

[0883] **화합물 81:** HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.13 min. MS: *m/z* = 269.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.88 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 4.14-3.92 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 11.5, 10.3 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.30-2.12 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0884] **실시예 39: 화합물 82 및 화합물 83 (8-[(3R,5S)-3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 및 8-[(3S,5R)-3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[0885]

[0886] **Cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:** cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴은 방법 9 및 6을 사용하여 8-브로모퀴녹살린-5-카보니트릴 및 tert-부틸 cis-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. Cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴은 다음 조건하에서 prep-HPLC 로 정제하여 얻어졌다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 20% 내지 50% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 322.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[0887] **8-[(3R,5S)-3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 및 8-[(3S,5R)-3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:** cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴의 2개 엔안티오머는 다음 조건하에서 키랄 prep-HPLC에서 분리하여 얻어졌다: 컬럼, Repaired ADH, 0.46 x 15cm, 5um; 이동상, EtOH, 헥산 (0.1% DEA), 30% 등용매, 20 min; 검출기, UV 254 nm. 2개 생성물을 분리하고 얻었다.

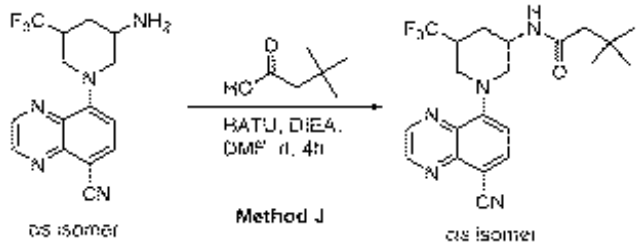
[0888] **아이소머 1**: (60 mg, 13%, 노란색 고체) HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 322.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[0889] **아이소머 2**: (56 mg, 12%, 노란색 고체) HPLC: 99.2% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 322.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H).

[0890] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0891] **화합물 84 (cis-8-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴):** 8-클로로피리도[2,3-b]피라진 및 tert-부틸 cis-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일카르바메이트으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 0.88 min. MS: *m/z* = 298.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.7Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 1H).

[0892] **실시예 40: 화합물 85 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드)의 합성**



[0893]

[0894] **Cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드:** cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드는 방법 J을 사용하여, cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3,3-디메틸부탄산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 30% 내지 80% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. Cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드을 노란색 고체로 얻었다 (50 mg, 45%).

[0895] **화합물 85:** HPLC: 99.3% 순도, RT = 2.12 min. MS: *m/z* = 420.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.27-4.12 (m, 2H), 3.08-2.73 (m, 3H), 2.28 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H).

[0896] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0897] **화합물 86 (cis-3,3-디메틸-N-[1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]부탄아미드):** cis-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민 및 3,3-디메틸부탄산으로부터. HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.33 min. MS: *m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.07 (s, 9H).

[0898] **화합물 222 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 8-(cis-3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 95.1% 순도, RT = 2.57 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.29-4.12 (m, 2H), 3.10-2.83 (m, 5H), 2.32-2.27 (m, 7H), 1.70 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

[0899] **화합물 223 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-2-히드록시아세트아미드):** 2-히드록시아세트산 및 cis-8-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 95.3% 순도, RT = 1.16 min. MS: *m/z* = 380.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.36-4.14 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.15-2.88 (m, 3H), 2.32 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.78 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

[0900] **화합물 228 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드):** 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 8-(cis-3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 90.3% 순도, RT = 1.73 min. MS: *m/z* = 449.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.31-4.12 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.12-2.84 (m, 5H), 2.56-2.46 (m, 4H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.71 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

[0901] **화합물 229 (cis-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드):** 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트산 및 cis-8-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.26 min. MS: *m/z* = 462.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (apparent d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.34-4.16 (m, 2H), 3.17-2.87 (m, 5H), 2.75-2.45 (m, 8H), 2.39-2.27 (m, 4H), 1.73 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

[0902] **화합물 424 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 2-모르폴리노아세트산 히드로클로라이드으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.66 min. MS: *m/z* = 448 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.09 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 4.41 (dtt, *J* = 12.2, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.63 (ddd, *J* = 11.4, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.94 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.84 (dtq, *J* = 15.5, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 5H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.54 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

[0903] **화합물 426 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 2.61 min. MS: *m/z* = 406 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.09 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.41 (dtd, *J* = 15.5, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.83 (ddp, *J* = 11.4, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.55 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 1H).

[0904] **화합물 428 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로-프로피온아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 3,3,3-트리플루오로프로피온산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 4.03 min. MS: *m/z* = 431 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (dtd, *J* = 15.0, 8.6, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.79 (ddt, *J* = 11.6, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 3.62 (ddt, *J* = 11.3, 3.7, 1.5 Hz, 1H), 3.11 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (dtq, *J* = 15.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 11.6, 10.7 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 1.55 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

[0905] **화합물 431 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-3,3-디메틸-부티르아미드):** **cis**-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 3,3-디메틸부티르산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 4.37 min. MS: *m/z* = 419 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.08 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (dddd, *J* = 16.2, 12.4, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (dq, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (ddq, *J* = 15.5, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.48 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).

[0906] **화합물 511 (N-[5,5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드):** (4-메틸-피페라진-1-일)-아세트산 및 5, 5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.47 (dt, J = 33.3, 11.5 Hz, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.95 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.29 (s, 4H), 2.12 (d, J = 2.8 Hz, 3H). MS: m/z = 472 $[M+H]^+$.

[0907] **화합물 512 (N-[5,5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드):** 모르폴린-4-일-아세트산 및 5,5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.43 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 3.08 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.28 (d, J = 15.5 Hz, 1H). MS: m/z = 459 $[M+H]^+$.

[0908] **화합물 513 (2-시클로프로필-N-[5,5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-2-히드록시-아세트아미드):** 시클로프로필-히드록실-아세트산 및 5, 5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (ddd, J = 8.6, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.7, 4.2, 3.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.01 (q, J = 9.8, 8.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.16 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.85 (m, 1H), 0.54 - 0.19 (m, 4H). MS: m/z = 430 $[M+H]^+$.

[0909] **화합물 576 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-피페리딘-1-일-이소부티르아미드):** 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 2-메틸-2-피페리딘-1-일-프로피온산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.92 min. MS: m/z = 474.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.94 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.76 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.55 (q, J = 5.0 Hz, 4H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 13.1 Hz, 6H).

[0910] **화합물 577 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(3,3-디메틸-피롤리딘-1-일)-아세트아미드):** 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (3,3-디메틸-피롤리딘-1-일)-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.98 min. MS: m/z = 460.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.93 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.71 (q, J = 12.3 Hz, 1H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 1.0 Hz, 6H).

[0911] **화합물 578 (1-시클로프로필-피페리딘-4-카르복실산 [(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아미드):** 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 1-시클로프로필-피페리딘-4-카르복실산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.77 min. MS: m/z = 472.30 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.19 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.93 (td, J = 9.6, 7.8, 4.0 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 4H), 1.71 - 1.37 (m, 6H), 0.38 (dt, J = 6.5, 3.2 Hz, 2H), 0.30 - 0.20 (m, 2H).

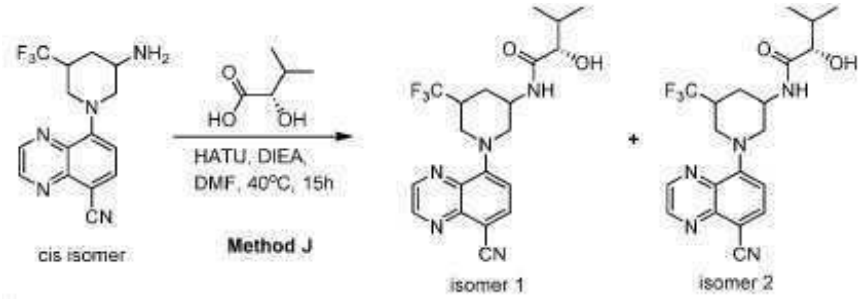
[0912] **화합물 579 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-N',N'-디에틸-숙신아미**

드): 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 N,N-디에틸-숙신아믹산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.82 min. MS: *m/z* = 476.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 3H), 2.95 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 2.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.51 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0913] **화합물 584 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아세트아미드):** 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 4.39 min. MS: *m/z* = 481.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.07 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.71 (t, *J* = 11.1 Hz, 3H), 1.51 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.19 (dq, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 2H).

[0914] **화합물 585 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아세트아미드):** 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 및 (1-이소프로필-피페리딘-4-일)-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.85 min. MS: *m/z* = 488.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0915] **실시예 41: 화합물 87 및 화합물 88 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드 및 (S)-N-((3S,5R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드)의 합성**



[0916]

[0917] **(S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드 및 (S)-N-((3S,5R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드:** (S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드 및 (S)-N-((3S,5R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드는, 방법 J을 사용하여, cis-8-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터 제조되었다. 생성물을 일차적으로 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 250 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O), 30% 내지 40% 그래디언트, 15 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 (S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드의 2개 디아스테레오머릭 아이소머는 다음 조건하에서 키랄 prep-HPLC로 분리하여 얻어졌다: 컬럼, CHIRALPAK AD-3, 0.46 x 5cm, 3um; 이동상, 헥산 중 EtOH (0.1% DEA), 40% 등용매, 20 min; 검출기, UV 254 nm. 2개 디아스테레오머릭 생성물을 분리하고 얻었다.

[0918] **아이소머 1**: (54 mg, 18%, 노란색 고체) HPLC: 98.5% 순도, RT = 2.58 min. MS: *m/z* = 294.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.11-2.82 (m, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0919] **아이소머 2**: (19 mg, 6%, 노란색 고체) HPLC: 95.7% 순도, RT = 3.03 min. MS: *m/z* = 422.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.11-2.82 (m, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0920] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0921] **화합물 89 및 화합물 90 ((2S)-2-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]부탄아미드 히드로클로라이드 및 ((2S)-2-히드록시-3-메틸-N-[(3S,5R)-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일]부탄아미드 히드로클로라이드)**: cis-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.42 min. MS: *m/z* = 398.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.10-8.95 (m, 2H), 8.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12-5.31 (m, 1H), 5.21-4.82 (s, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 2H), 1.16-1.01 (m, 3H), 0.82-0.93 (m, 3H). 아이소머 2: HPLC: 95.8% 순도, RT = 0.89 min. MS: *m/z* = 398.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 910-8.95 (m, 2H), 8.63 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.12-5.31 (m, 1H), 5.21-4.82 (s, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 2H), 1.16-1.01 (m, 3H), 0.82-0.93 (m, 3H).

[0922] **화합물 146 및 화합물 147 ((R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3-히드록시-4,4-디메틸펜탄아미드 및 (S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3-히드록시-4,4-디메틸펜탄아미드)**: 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3-히드록시-4,4-디메틸펜탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 98.0% 순도, RT = 1.39 min. MS: *m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.82 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 28.2, 11.8 Hz, 2H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 14.2, 2.6 Hz, 1H), 2.28-2.06 (m, 3H), 1.23 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H). 아이소머 2: HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.41 min. MS: *m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ8.95-8.82 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.29-2.04 (m, 3H), 1.22 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H).

[0923] **화합물 148 및 화합물 149 ((R)-3-히드록시-4,4-디메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)펜탄아미드 및 (S)-3-히드록시-4,4-디메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)펜탄아미드)**: (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3-히드록시-4,4-디메틸펜탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.09 min. MS: *m/z* = 372.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.23 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H). 아이소머 2: HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.12

min. MS: *m/z* = 372.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.38 (dd, *J* = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.23 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H).

[0924] **화합물 150 및 화합물 151 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3-메틸펜탄아미드 및 (R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3-메틸펜탄아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3-메틸펜탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 92.2% 순도, RT = 2.86 min. MS: *m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.23 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.34-1.16 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). 아이소머 2: HPLC: 90.4% 순도, RT = 1.54 min. MS: *m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.23 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.34-1.16 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[0925] **화합물 152 및 화합물 153 ((S)-3-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)펜탄아미드 및 (R)-3-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)펜탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3-메틸펜탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 97.4% 순도, RT = 1.23 min. MS: *m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.25 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.50-1.19 (m, 3H), 1.11-0.91 (m, 9H). 아이소머 2: HPLC: 96.6% 순도, RT = 1.23 min. MS: *m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.25 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.50-1.19 (m, 3H), 1.11-0.91 (m, 9H).

[0926] **화합물 154 및 화합물 155 ((R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-메틸부탄아미드 및 (S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-메틸부탄아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-메틸부탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 92.2% 순도, RT = 2.41 min. MS: *m/z* = 352.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.82 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.68-1.32 (m, 2H), 1.35-1.07 (m, 5H), 1.03-0.86 (m, 6H). 아이소머 2: HPLC: 95.1% 순도, RT = 1.42 min. MS: *m/z* = 342.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (dd, *J* = 13.6, 1.8 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.68-1.32 (m, 2H), 1.35-1.07 (m, 5H), 1.03-0.86 (m, 6H).

[0927] **화합물 156 및 화합물 157 ((R)-2-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)부탄아미드 및 (S)-2-메틸-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)부탄아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-메틸부탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 96.0% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 328.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: 91.8% 순도,

RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 328.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0928] **화합물 158 및 화합물 159 ((S)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-메톡시프로판아미드 및 (R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-메톡시프로판아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-메톡시프로판산. 아이소머 1: HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.27 min. MS: *m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98-8.84 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.10 (m, 3H), 3.75 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: 96.0% 순도, RT = 2.60 min. MS: *m/z* = 354.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96-8.82 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.10 (m, 3H), 3.75 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0929] **화합물 160 및 화합물 161 ((S)-2-메톡시-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)프로판아미드 및 (R)-2-메톡시-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-일)프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 2-메톡시프로판산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.27 min. MS: *m/z* = 354.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70-4.54 (m, 2H), 4.10 (tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.75 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 12.4, 10.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 12.9, 11.1 Hz, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: 96.0% 순도, RT = 2.60 min. MS: *m/z* = 354.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70-4.54 (m, 2H), 4.10 (tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.75 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 12.4, 10.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 12.9, 11.1 Hz, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

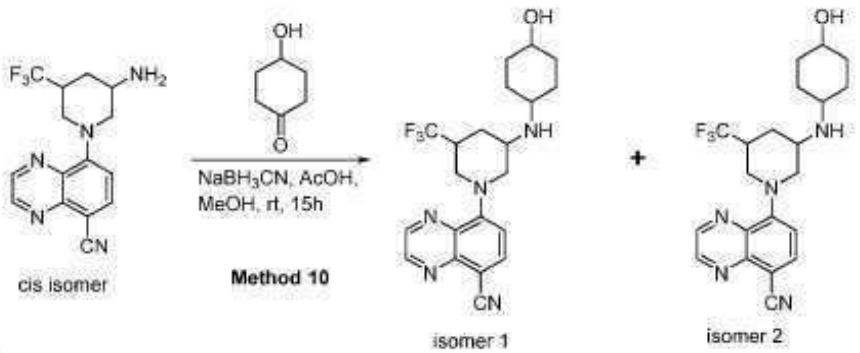
[0930] **화합물 173 및 화합물 174 ((S)-N-((3R,5R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드 및 (S)-N-((3S,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일)-2-히드록시-3-메틸부탄아미드):** cis-8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 94.0% 순도, RT = 2.52 min. MS: *m/z* = 394.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.00 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.20-1.97 (m, 2H), 1.54 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.22-1.04 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.56 (m, 1H), 0.52-0.38 (m, 2H), 0.18 (dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 2H). 아이소머 2: HPLC: 93.8% 순도, RT = 2.57 min. MS: *m/z* = 394.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.00 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.20-1.97 (m, 2H), 1.54 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.22-1.04 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72-0.56 (m, 1H), 0.52-0.38 (m, 2H), 0.18 (dd, *J* = 4.8, 2.9 Hz, 2H).

[0931] **화합물 429 및 화합물 430 ((S)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸-부티르아미드 및 (S)-N-[(3S,5R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸-부티르아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (2S)-2-히드록시-3-메틸부탄산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 98.8% 순도, RT = 3.80 min. MS: *m/z* = 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.08 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48

(dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.41 (dtd, *J* = 16.1, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 2.94 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.83 (dtd, *J* = 12.0, 8.0, 4.1 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.24 (pd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 1.54 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: >99% 순도, RT = 3.70 min. MS: *m/z* = 341 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.09 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (dtt, *J* = 16.3, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.82 (ddt, *J* = 15.0, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.19 (pd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 1.56 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0932] **화합물 437 및 화합물 438 ((S)-1-에틸-피롤리딘-2-카르복실산 [(3S,5R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아미드 및 (S)-1-에틸-피롤리딘-2-카르복실산 [(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 1-에틸-1-프롤린으로부터. 아이소머 1: HPLC: >99% 순도, RT = 2.77 min. MS: *m/z* = 446 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.09 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34 (dddd, *J* = 16.3, 12.6, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (ddp, *J* = 11.6, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.46 (m, 3H), 2.41 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 10.6, 9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.14 (dtd, *J* = 13.0, 9.8, 7.5 Hz, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: >99% 순도, RT = 2.79 min. MS: *m/z* = 446 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.09 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (ddt, *J* = 15.5, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 2.60 - 2.38 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.18 (dtd, *J* = 13.0, 10.3, 7.8 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 12.6, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0933] **실시예 42: 화합물 91 및 화합물 92 (cis,cis-8-(3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 cis,trans-8-(-3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[0934]

[0935] **방법 10**

[0936] **Cis,cis-8-(3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 cis, trans-8-(3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴):** 메탄올 (5 mL) 중 cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 (220 mg, 0.68 mmo)의 용액에, 4-히드록시시클로헥산-1-온 (118 mg, 1.03 mmol), $NaBH_3CN$ (124 mg, 1.97 mmol), 아세트산

(0.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 15 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. NH_4Cl (10 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, cis 및 trans 아이소머 (각 라세믹 혼합물로서)을 다음 조건하에서 prep-HPLC로 분리하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 포함), 30% 내지 45% 그래디언트, 11 min; 검출기, UV 254 nm.

[0937] **아이소머 1**: (25 mg, 23%, 노란색 고체) HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.25 min. MS: *m/z* = 420.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.84 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.46-4.28 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.49-1.08 (m, 5H).

[0938] **아이소머 2**: (19 mg, 18%, 노란색 고체) HPLC: 97.6% 순도, RT = 1.87 min. MS: *m/z* = 420.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.84 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.08-2.58 (m, 4H), 2.35 (apparent d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.89-1.35 (m, 9H).

[0939] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0940] **화합물 93 및 화합물 94 (cis,cis-4-((1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)아미노)시클로헥산올 및 trans, cis-4-((1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-일)아미노)시클로헥산올)**: cis-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민 및 4-히드록시시클로헥사논으로부터. 아이소머 1: HPLC: 98.3% 순도, RT = 0.98 min. MS: *m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.83-4.63 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 4H). 아이소머 2: NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.78-4.69 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.23-2.99 (m, 2H), 2.94-2.67 (m, 3H), 2.36 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.71-1.53 (m, 5H), 1.53-1.37 (m, 1H).

[0941] **화합물 95 (cis-8-[3-(트리플루오로메틸)-5-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)**: cis-8-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3,3,3-트리플루오로프로판올. HPLC: 98.5% 순도, RT = 2.95 min. MS: *m/z* = 418.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.12-2.80 (m, 5H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 1.45-1.33 (m, 1H).

[0942] **화합물 96 (cis-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]-5-(트리플루오로메틸)-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-3-아민 히드로클로라이드)**: cis-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-3-아민 및 3,3,3-트리플루오로프로판올으로부터. HPLC: 95.0% 순도, RT = 1.33 min. MS: *m/z* = 394.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.82-4.68 (m, 2H), 3.12-2.69 (m, 6H), 2.49-2.31 (m, 3H), 1.50-1.38 (m, 1H).

[0943] **화합물 135 및 화합물 136 (cis-8-((3R,5S)-3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 trans-8-((3R,5S)-3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴)**: 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 4-히드록시시클로헥사논으로부터. 아이소머 1: (40 mg, 13%, 노란색 고체) HPLC: 98.9% 순도, RT = 1.07 min. MS: *m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.54 (tt, *J* = 10.7, 4.0

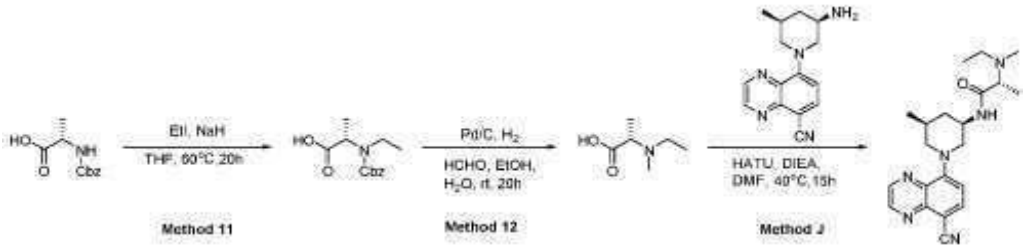
Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.74-2.49 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.41-1.11 (m, 4H), 1.09-0.95 (m, 4H). 아이소머 2: HPLC: 93.0% 순도, RT = 1.12 min. MS: *m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.55 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.19-1.94 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.73-1.51 (m, 5H), 1.12-0.92 (m, 4H).

[0944] **화합물 137 (8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(옥세탄-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴):** 옥세탄-3-온 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 95.1% 순도, RT = 1.12 min. MS: *m/z* = 324.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.88-4.76 (m, 2H), 4.59-4.40 (m, 3H), 4.26-4.12 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.16-1.91 (m, 2H), 1.14-0.96 (m, 4H).

[0945] **화합물 138 (8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(옥솔란-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴):** 디히드로푸란-3(2H)-온 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.20 min. MS: *m/z* = 338.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.83 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.09-3.72 (m, 4H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 4H).

[0946] **화합물 139 ((3R,5S)-5-메틸-N-(옥솔란-3-일)-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-아민):** 디히드로푸란-3(2H)-온 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.1% 순도, RT = 0.89 min. MS: *m/z* = 314.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.87-3.49 (m, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.31-2.13 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 4H).

[0947] **실시예 43: 화합물 98 ((2R)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-[에틸(메틸)아미노]프로판아미드의 합성**



[0948]

[0949] **방법 11**

[0950] **(S)-2-((벤질옥시카보닐)(에틸)아미노)프로판산:** 0 °C에서, 소듐 히드라이드(324 mg, 13.50 mmol)을, 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 (2R)-2-[[(벤질옥시)카보닐]아미노]프로판산(950 mg, 4.26 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 10 min 동안 0 °C에서 교반하고, 이후 요오도에탄 (5.32 g, 34.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C까지 가열하고 20 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (50 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, (2R)-2-[[(벤질옥시)카보닐](에틸)아미노]프로판산을 밝은 노란색 오일 (900 mg, 32%)로 얻었다. MS: *m/z* = 252.2 $[M+H]^+$.

[0951] **방법 12**

[0952] **(S)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산:** 질소 대기하에서, Pd/C (0.1 g, 10%)을, 에탄올 (20 mL) 및 물 (20 mL) 중

(2R)-2-[[(벤질옥시)카보닐](에틸)아미노]프로판산(900 mg, 3.58 mmol, 1.00 equiv) 및 포르말린 (0.8 mL, 8.74 mmol, 40%)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 플라스크를 진공화시키고 수소로 퍼지하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 수소 풍선 하에서 실온에서 20h 동안 수소화하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 (2R)-2-[에틸(메틸)아미노]프로판산을 백색 고체로 얻었다 (387 mg, 82%). MS: *m/z* = 132.2 $[M+H]^+$.

[0953] **(R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판아미드:** (R)-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판아미드는 방법 J를 사용하여, 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (S)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 포함), 15% 내지 45% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2R)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-[에틸(메틸)아미노]프로판아미드을 노란색 고체로 얻었다 (36 mg, 32%).

[0954] **화합물 98:** HPLC: 90.0% 순도, RT = 1.95 min. MS: *m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.82-2.75 (m,1H), 2.70-2.62 (m,1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.2 5 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 4H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

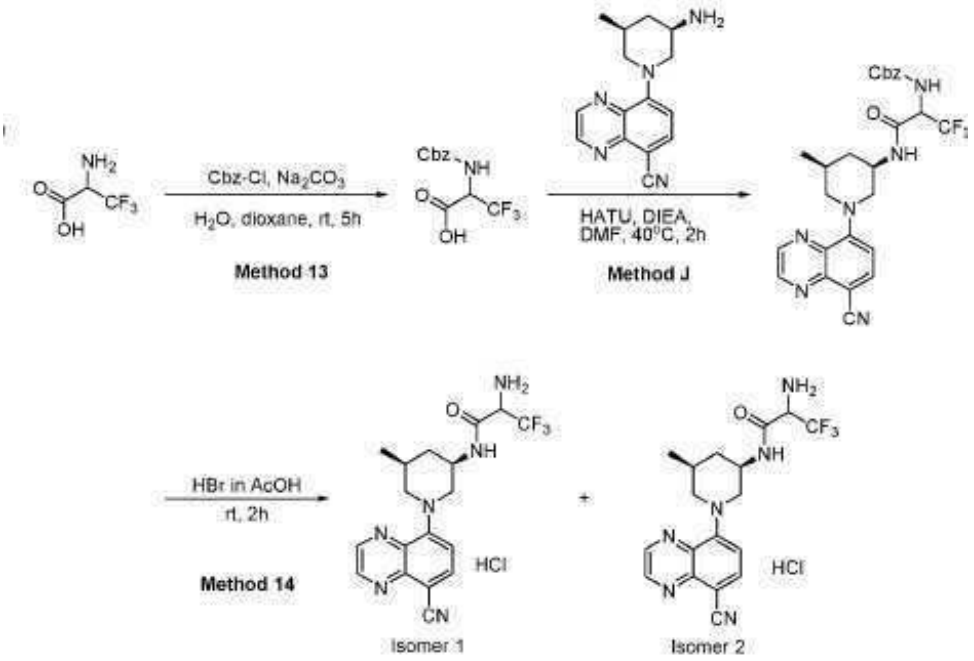
[0955] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0956] **화합물 99 ((2S)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-[에틸(메틸)아미노]프로판아미드):** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 (R)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산으로부터. HPLC: 97.5% 순도, RT = 2.81 min. MS: *m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.23 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.18-3.11 (m,1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0957] **화합물 100 ((2R)-2-[에틸(메틸)아미노]-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (S)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산으로부터. HPLC: 95.7% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 357.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.09-1.04 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0958] **화합물 101 ((2S)-2-[에틸(메틸)아미노]-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 (R)-2-(에틸(메틸)아미노)프로판산으로부터. HPLC: 95.7% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 357.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.09-1.04 (m, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0959] **실시예 44: 화합물 112 및 화합물 113 ((S)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 히드로클로라이드 및 (R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 히드로클로라이드)의 합성**



[0960]

[0961] **방법 13**

[0962] **2-(벤질옥시카보닐아미노)-3,3,3-트리플루오로프로판산:** 0 °C에서, 디옥산 (15 mL) 및 물 (15 mL) 중 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산(475 mg, 3.32 mmol)의 용액에, 소듐 카보네이트 (1.90 g, 17.93 mmol) 및 Cbz-Cl (624 mg, 3.65 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물의 pH 값을 염화 수소 용액 (4 M)으로 2-3까지 조절하였다. 상기 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 물 중 아세토니트릴 (15% 내지 35% 그래디언트, 30 min)으로 용리하는 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-3,3,3-트리플루오로프로판산을 백색 고체로 얻었다 (500 mg, 54%). MS: *m/z* = 276 $[M-H]^+$.

[0963] **벤질 3-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일아미노)-1,1,1-트리플루오로-3-옥소프로판-2-일카르바메이트:** 3-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일아미노)-1,1,1-트리플루오로-3-옥소프로판-2-일카르바메이트는, 방법 J를 사용하여, 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(벤질옥시카보닐아미노)-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (0% 내지 50% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 벤질 N-(1-[[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바모일]-2,2,2-트리플루오로에틸)카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (220 mg, 50%). MS: *m/z* = 527 $[M-H]^+$.

[0964] **방법 14**

[0965] **(S)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 히드로클로라이드 및 (R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 히드로클로라이드:** 아세트산 (5 mL) 중 벤질 N-(1-[[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바모일]-2,2,2-트리플루오로에틸)카르바메이트 (110 mg, 0.21 mmol)의 용액에, HBr 용액 (디옥산 중40% , 2 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고. 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 MeOH (0.02% HCl 포함), 10% 내지 27% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 2개 디아스테레오머릭 생성물을 분리하고 얻었다.

[0966] **아이소머 1**: (30 mg, 20%, 갈색 고체) HPLC: 99.1% 순도, RT = 1.01 min. MS: *m/z* = 393.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90-8.82 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78-

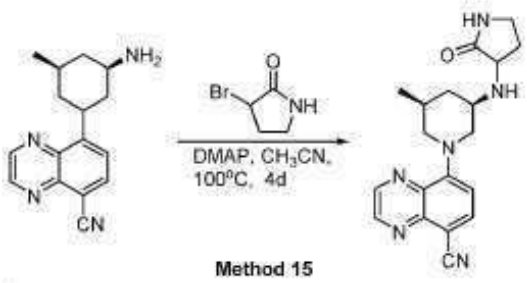
4.71 (m, 1H), 4.39-4.15 (m, 3H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0967] **아이소머 2**: (60 mg, 40%, 갈색 고체) HPLC: 99.1% 순도, RT = 1.05 min. MS: *m/z* = 393.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.00-8.80 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76-4.69 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.49-4.03 (m, 3H), 2.86-2.60 (m, 2H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.33-1.15 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 3H).

[0968] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0969] **화합물 114 및 화합물 115 ((S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일)프로판아미드 히드로클로라이드 및 (R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일)프로판아미드 히드로클로라이드)**: (3R,5S)-5-메틸-1-(퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민 및 2-(벤질옥시카보닐아미노)-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 93.9% 순도, RT = 0.97 min. MS: *m/z* = 369.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.10-4.90 (m, 3H), 4.11-3.91 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: 95.8% 순도, RT = 1.04 min. MS: *m/z* = 369.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.00-4.84 (m, 3H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.33 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0970] **실시예 45: 화합물 123 (8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[0971]

[0972] **방법 15**

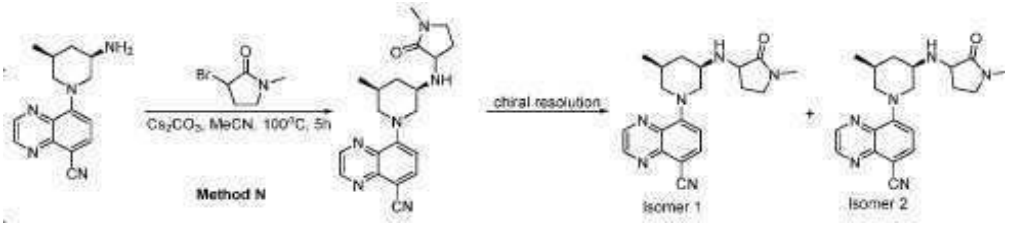
[0973] **8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 :** 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 (50 mg, 0.19 mmol)의 용액에, 3-브로모피롤리딘-2-온 (36 mg, 0.22 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (4 mg, 0.03 mmol) 및 트리에틸아민 (48 mg, 0.47 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 4 일 동안 100 °C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 조 생성물 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 포함), 10% 내지 40% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (15 mg, 23%).

[0974] **화합물 123:** HPLC: 97.9% 순도, RT = 1.90 min. MS: *m/z* = 351.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96-8.87 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.71- 4.52 (m, 1H), 4.12 (dt, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 3.47-3.12 (m, 3H), 2.73-2.45 (m, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.11-1.86 (m, 2H), 1.16- 0.99 (m, 4H).

[0975] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[0976] **화합물 127 (3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[피리도[2,3-b]피라진-8-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온):** (3R,5S)-5-메틸-1-(피리도[2,3-b]피라진-8-일)피페리딘-3-아민 및 3-브로모피롤리딘-2-온으로부터. HPLC: 90.8% 순도, RT = 1.70 min. MS: *m/z* = 327.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83-8.70 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 4.84-4.65 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.46-3.28 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.74-2.44 (m, 3H), 2.20 (dd, *J* = 28.8, 12.5 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 4H).

[0977] **실시예 46: 화합물 124 및 화합물 125 (8-[(3S,5R)-3-메틸-5-{[(3R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일]아미노}피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 및 8-[(3S,5R)-3-메틸-5-{[(3S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일]아미노}피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴) 의 합성**

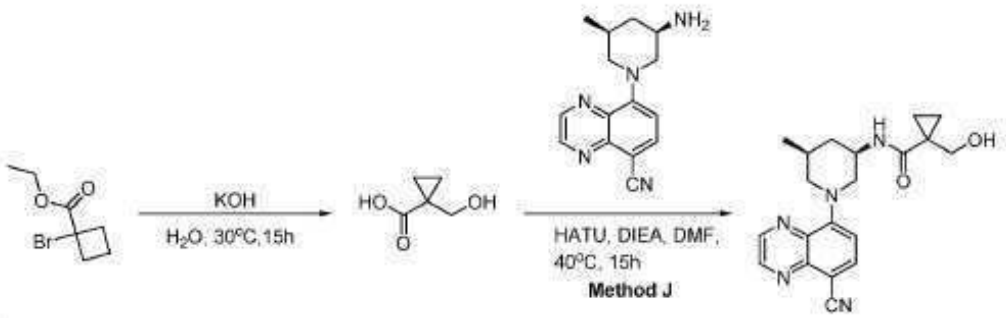
[0978] 

[0979] **8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴):** 8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴은, 방법 N을 사용하여 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 3-브로모-1-메틸피롤리딘-2-온으로부터 제조되었다. 조생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 10% 내지 40% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (19 mg, 28%, 노란색 고체). HPLC: 94.2% 순도, RT = 0.63 min. MS: *m/z* = 365.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.88 (m, 2H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.83-2.57 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 2H), 1.27-1.04 (m, 4H). 이후 상기 8-[(3S,5R)-3-메틸-5-[(2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴의 2개 아이소머는 다음 조건하에서 키랄 prep-HPLC에서 분리하여 얻어졌다: 컬럼, EnantioPak A1-5, 2.12 x 25cm, 5um; 이동상, 헥산 중EtOH, 55 % 등용매, 32 min; 검출기, UV 254/220 nm.

[0980] **아이소머 1**: HPLC: 98.8% 순도, RT = 1.15 min. MS: *m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.88 (m, 2H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.83-2.57 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 2H), 1.27-1.04 (m, 4H).

[0981] **아이소머 2**: HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.15 min. MS: *m/z* = 365.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.88 (m, 2H), 8.13 (dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.83-2.57 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 2H), 1.27-1.04 (m, 4H).

[0982] **실시예 47: 화합물 162 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복사미드)의 합성**



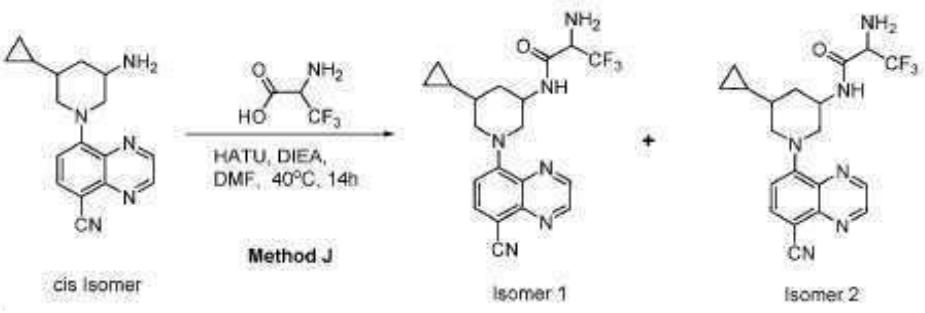
[0983]

[0984] **1-(히드록시메틸)시클로프로판카르복실산:** 물 (10 mL) 중 에틸 1-브로모시클로부탄-1-카르복실레이트 (475 mg, 2.29 mmol)의 용액에, KOH (255 mg, 4.55 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30 °C에서 15 h 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물의 pH 값을 염화 수소 용액 (2 M)으로 1까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에서 농축하고 메탄올 (15 mL)로 희석하였다. 불용성 고체를 여과해서 제거하고, 여액을 감압하에서 농축하여 1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복실산을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (189 mg, 71%). MS: *m/z* = 117.2 $[M+H]^+$.

[0985] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복사미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복사미드는, 방법 J를 사용하여, 1-(히드록시메틸)시클로프로판카르복실산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 25% 내지 45% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-1-(히드록시메틸)시클로프로판-1-카르복사미드을 노란색 고체로 얻었다 (28 mg, 27%).

[0986] **화합물 162:** HPLC: 94.2% 순도, RT = 1.17 min. MS: *m/z* = 366.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92-8.82 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.69-3.52 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.24 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.25-1.11 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.78-0.62 (m, 2H).

[0987] **실시예 48: 화합물 177 및 화합물 178 ((R)-2-아미노-N-((3R,5R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (R)-2-아미노-N-((3S,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드)의 합성**



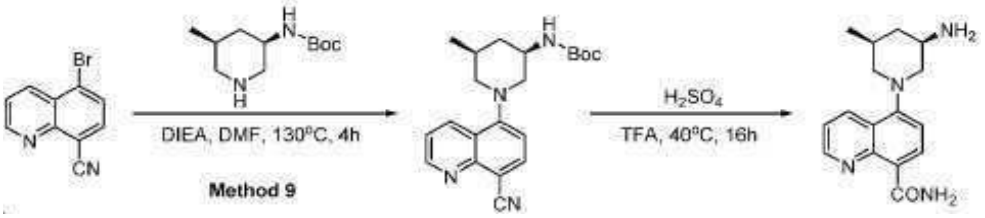
[0988]

[0989] **(R)-2-아미노-N-((3R,5R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (R)-2-아미노-N-((3S,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드:** cis-(2R)-2-아미노-N-[1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-시클로프로필피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드는, 방법 J를 사용하여, cis-8-(3-아미노-5-시클로프로필피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 2개 cis 디아스테레오아이소머를 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 분리하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm.

[0990] **아이소머 1**: (14 mg, 12%, 노란색 고체) HPLC: 95.0% 순도, RT = 2.76 min. MS: *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 1.52-1.05 (m, 2H), 0.70-0.37 (m, 3H), 0.22-0.12 (m, 2H).

[0991] **아이소머 2**: (14 mg, 12%, 노란색 고체) HPLC: 94.4% 순도, RT = 3.14 min. MS: *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 1.52-1.05 (m, 2H), 0.70-0.37 (m, 3H), 0.22-0.12 (m, 2H).

[0992] **실시예 49: 화합물 180 (5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드)의 합성**

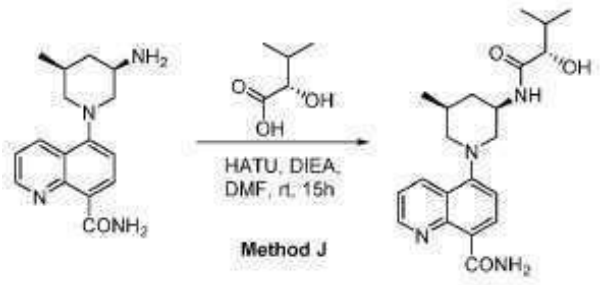
[0993] 

[0994] **tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트는, 방법 9를 사용하여, 5-브로모퀴놀린-8-카보니트릴 및 tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 석유 에테르 중 DCM(0% 내지 100% 그래디언트) 으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (128 mg, 29%). MS: *m/z* = 367.0 $[M+H]^+$.

[0995] **5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드:** 트리플루오로아세트산 (4 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (128 mg, 0.35 mmol)의 용액에, 황산 (1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 16 h 동안 40 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 얼음물 (30 mL)의 첨가로 종결하고, 상기 용액의 pH 값을 암모니아 용액으로 10-12까지 조절하였다. 얻어진 용액을 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 포함), 20% 내지 50% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (79 mg, 80%).

[0996] **화합물 180:** HPLC: 99.0% 순도, RT = 0.96 min. MS: *m/z* = 285.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.65-8.57 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.03-0.89 (m, 4H).

[0997] **실시예 50: 화합물 181 (5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-히드록시-3-메틸부탄아미도]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드)의 합성**



[0998]

[0999] **5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-히드록시-3-메틸부탄아미도]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드:** 5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-히드록시-3-메틸부탄아미도]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드는, 방법 J을 사용하여 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산 및 5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% NH_3H_2O), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 5-[(3R,5S)-3-[(2S)-2-히드록시-3-메틸부탄아미도]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드을 노란색 고체로 얻었다 (35 mg, 52%).

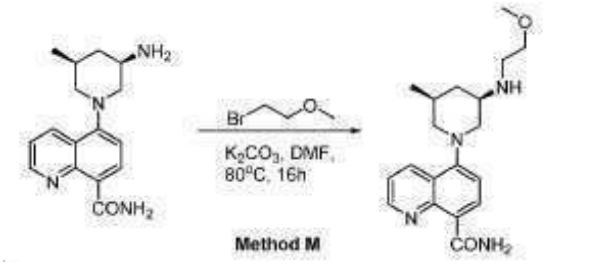
[1000] **화합물 181:** HPLC: 97.4% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 385.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98-8.92 (m, 1H), 8.73-8.65 (m, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 6H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1001] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1002] **화합물 182 (5-[(3R,5S)-3-(3,3-디메틸부탄아미도)-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.45 min. MS: *m/z* = 383.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.15 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.06-0.93 (m, 12H).

[1003] **화합물 186 (5-[(3R,5S)-3-[2-(디메틸아미노)아세트아미도]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드으로부터. HPLC: 97.3% 순도, RT = 1.18 min. MS: *m/z* = 370.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.20 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1004] **실시예 51: 화합물 183 (5-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드)의 합성**



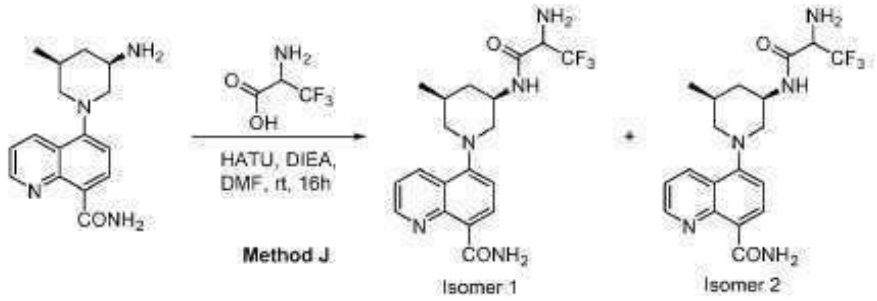
[1005]

[1006] **5-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드:** 5-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시

에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드는 방법 M을 사용하여, 1-브로모-2-메톡시에탄 및 5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드로부터 제조하고, 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 5-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-카르복사미드을 노란색 고체로 얻었다 (18 mg, 23%).

[1007] **화합물 183:** HPLC: 98.9% 순도, RT = 1.18 min. MS: *m/z* = 343.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.28-2.05 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 4H).

[1008] **실시예 52: 화합물 184 및 화합물 185 (5-((3R,5S)-3-((R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드 및 5-((3R,5S)-3-((S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드)의 합성**



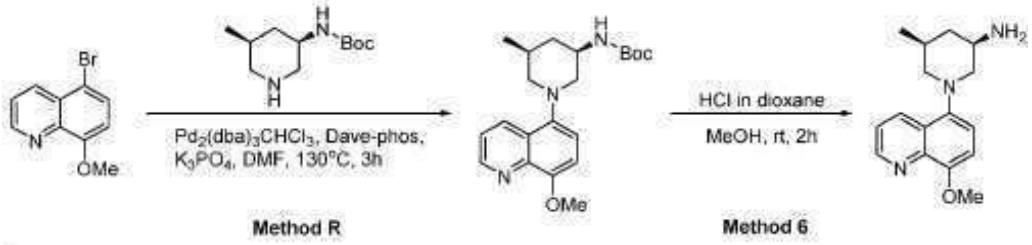
[1009]

[1010] **5-((3R,5S)-3-((R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드 및 5-((3R,5S)-3-((S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드:** 5-((3R,5S)-3-(2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드는, 방법 J를 사용하여 5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드 및 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 2개 디아스테레오아이소머가 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 분리되었다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm.

[1011] **아이소머 1**: (16 mg, 12%, off-백색 고체) HPLC: 98.3% 순도, RT = 1.18 min. MS: *m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.72-8.58 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.19 (td, *J* = 12.6, 12.6 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1012] **아이소머 2**: (16 mg, 12%, 노란색 고체) HPLC: 96.9% 순도, RT = 2.35 min. MS: *m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.72-8.58 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.19 (td, *J* = 12.6, 12.6 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1013] **실시예 53: 화합물 187 ((3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민) 의 합성**

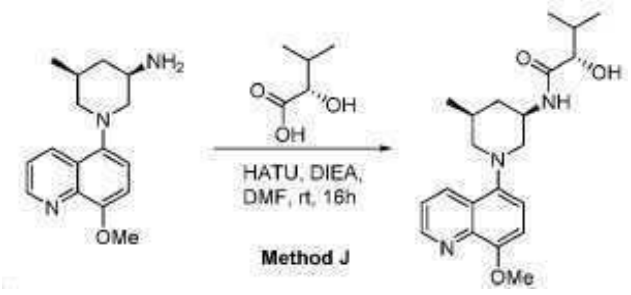


[1014]

[1015] **(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민):** (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민은 방법 R 및 6을 사용하여, 5-브로모-8-메톡시퀴놀린 및 tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3·H_2O$ 포함), 20% 내지 50% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민을 노란색 고체로 얻었다 (27 mg, 13%, 2 단계 동안).

[1016] **화합물 187:** HPLC: 98.8% 순도, RT = 1.42 min. MS: *m/z* = 272.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.83-8.77 (m, 1H), 8.66-8.59 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.05-0.91 (m, 4H).

[1017] **실시예 54: 화합물 188 ((2S)-2-히드록시-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드)의 합성**



[1018]

[1019] **(2S)-2-히드록시-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드:** (2S)-2-히드록시-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드는, 방법 J를 사용하여 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3·H_2O$ 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2S)-2-히드록시-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3-메틸부탄아미드을 노란색 고체로 얻었다 (15 mg, 25%).

[1020] **화합물 188:** HPLC: 93.1% 순도, RT = 1.24 min. MS: *m/z* = 372.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.83 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.27 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.18 (td, *J* = 12.7, 12.7 Hz, 1H), 0.89 (dd, *J* = 22.8, 6.7 Hz, 6H), 0.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

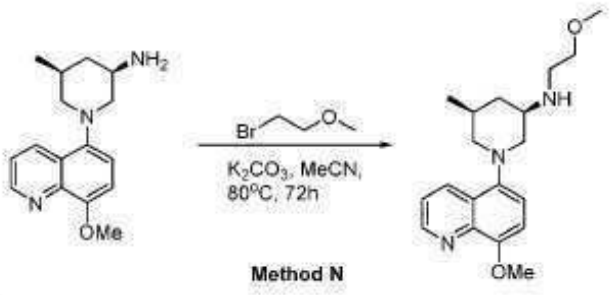
[1021] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1022] **화합물 189 (N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 1.45 min.

MS: *m/z* = 370.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.08-0.92 (m, 13H).

[1023] **화합물 193 (2-(디메틸아미노)-N-[(3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.2% 순도, RT = 1.74 min. MS: *m/z* = 357.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.80 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.51 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.15 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1024] **실시예 55: 화합물 190 ((3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**

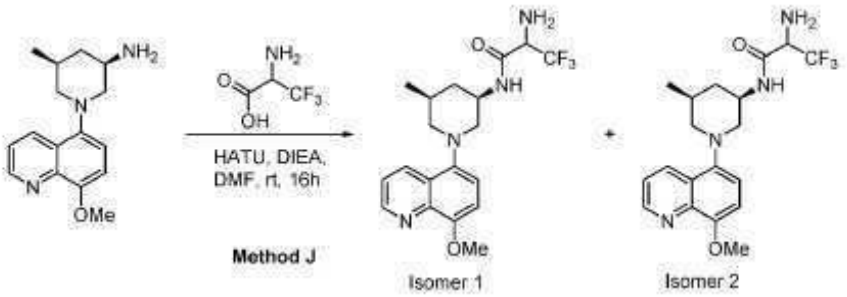


[1025]

[1026] **(3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민은 방법J를 사용하여 (S)-2-히드록시-3-메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민을 노란색 고체로 얻었다 (24 mg, 35%).

[1027] **화합물 190:** HPLC: 99.2% 순도, RT = 1.89 min. MS: *m/z* = 330.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.80 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.04-0.87 (m, 4H).

[1028] **실시예 56: 화합물 191 및 화합물 192 (5-((3R,5S)-3-((R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드 및 5-((3R,5S)-3-((S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드)의 합성**



[1029]

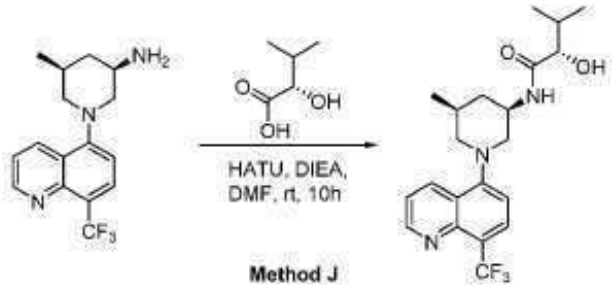
[1030] **5-((3R,5S)-3-((R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드 및 5-((3R,5S)-3-((S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판아미도)-5-메틸피페리딘-1-일)퀴놀린-8-카르복사미드:** 2-

아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)프로판아미드는 방법 J을 사용하여 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 및 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 2개의 디아스테레오아이소머는 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 분리하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm.

[1031] **아이소머 1**: (7 mg, 6%, 밝은 노란색 고체) HPLC: 97.3% 순도, RT = 1.94 min. MS: *m/z* = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.79 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.7, 12.7 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1032] **아이소머 2**: (7 mg, 6%, 밝은 노란색 고체) HPLC: 95.7% 순도, RT = 2.21 min. MS: *m/z* = 397.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ8.79 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.12 (td, *J* = 12.7, 12.7 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1033] **실시예 57: 화합물 194 ((2S)-2-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드)의 합성**



[1034]

[1035] **(2S)-2-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드:** (2S)-2-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드는 방법 J을 사용하여 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O 포함), 40% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2S)-2-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드을 백색 고체로 얻었다 (19 mg, 16%).

[1036] **화합물 194:** HPLC: 93.9% 순도, RT = 3.58 min. MS: *m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.0, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.69-3.54 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.66-2.46 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 3H), 1.36-1.18 (m, 1H), 1.09-0.81 (m, 9H).

[1037] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1038] **화합물 195 (3,3-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민. HPLC: 99.9% 순도, RT = 2.91 min. MS: *m/z* = 408.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H),

2.21-2.06 (m, 4H), 1.16 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 9H).

[1039] **화합물 199 (2-(디메틸아미노)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.2% 순도, RT = 2.68 min. MS: *m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98-8.91 (m, 1H), 8.71-8.63 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.22 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1040] **화합물 239 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드):** 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.7% 순도, RT = 1.85 min. MS: *m/z* = 437.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 4H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.60-2.38 (m, 6H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.19 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1041] **화합물 240 (2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-히드록시아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 94.5% 순도, RT = 3.23 min. MS: *m/z* = 368.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.25 (td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1042] **화합물 241 (1-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]시클로프로판-1-카르복사미드):** 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.9% 순도, RT = 3.12 min. MS: *m/z* = 394.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38 (apparent d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.30 (td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H).

[1043] **화합물 243 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드):** 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.9% 순도, RT = 2.66 min. MS: *m/z* = 450.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.59-2.38 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.17 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1044] **화합물 244 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.2% 순도, RT = 0.99 min. MS: *m/z* = 225.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94-8.85 (m, 1H), 8.61 (dt, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.58 (apparent d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.34 (apparent d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.90 (m, 6H), 1.80-1.58 (m, 3H), 1.36-1.19 (m, 2H), 1.09 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5, 3H).

[1045] **화합물 245 (2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린

-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.9% 순도, RT = 4.37 min. MS: *m/z* = 463.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.28 (apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.50-2.20 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.15-0.89 (m, 7H).

[1046] **화합물 246 (2-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.6% 순도, RT = 3.21 min. MS: *m/z* = 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.90 (tt, *J* = 48.6, 4.5 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.24-2.03 (m, 6H), 1.79-1.55 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.11 (td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.03-0.96 (m, 3H).

[1047] **화합물 247 (3,3-디플루오로-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]시클로부탄-1-카르복사미드):**2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.55 min. MS: *m/z* = 428.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.13 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1048] **화합물 248 (1-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]피롤리딘-3-카르복사미드):** 1-메틸피롤리딘-3-카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 92.7% 순도, RT = 1.05 min. MS: *m/z* = 421.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.56-8.45 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.64 (apparent d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.52-2.31 (m, 7H), 2.27-1.88 (m, 4H), 1.11-0.92 (m, 4H).

[1049] **화합물 278 (2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-히드록시프로판산및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.9% 순도, RT = 1.26 min. MS: *m/z* = 382.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.25-2.190(m, 3H) 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14-0.95 (m, 4H).

[1050] **화합물 279 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드):** 2-히드록시프로판산및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.4% 순도, RT = 3.49 min. MS: *m/z* = 449.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dt, *J* = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.61 (dt, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 5H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.7 Hz, 6H), 1.85-1.55 (m, 3H), 1.21-0.95 (m, 5H).

[1051] **화합물 283 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 히드로클로라이드):** 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.7% 순도, RT = 2.71 min. MS: *m/z* = 435.2 $[M+H]^+$. ^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.78-3.38 (m, 4H), 3.29-3.04 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 4H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.45-2.08 (m, 5H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.21 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1052] **화합물 287 (2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.4% 순도, RT = 1.81 min. MS: *m/z* = 457.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.61-2.41 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.31-1.14 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1053] **화합물 289 (2-(4-히드록시피페리딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.8% 순도, RT = 1.75 min. MS: *m/z* = 465.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.23-1.07 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1054] **화합물 472 (프로피온산 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미드):** (3R,5S)-1-[8-(tr플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민 및 프로피올산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.97 min. MS: *m/z* = 362.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.40 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1055] **화합물 473 (부트-3-이노산(ynoic acid) [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미드):** (3R,5S)-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민 및 3-부티노산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 4.01 min. MS: *m/z* = 376.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.12 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1056] **화합물 474 (2-메탄술포닐아미노-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민 및 N-(메틸술포닐)글리신으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.52 min. MS: *m/z* = 445.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 24.1, 7.8 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 29.3, 9.1 Hz, 2H), 1.14 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1057] **화합물 475 (1-트리플루오로메틸-시클로프로판카르복실산 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미드):** (3R,5S)-1-[8-(tr플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 4.83 min. MS: *m/z* = 446.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.46 -

3.33 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 5H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1058] **화합물 515**

(2-시클로프로필-2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드): 시클로프로필-히드록실-아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dt, *J* = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.54 (dt, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.24 (qd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.96 (dt, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 3H), 0.43 - 0.21 (m, 4H). MS: *m/z* = 408 $[M+H]^+$.

[1059] **화합물 516**

(2-(4-메틸-피페라진-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-프로피온아미드: 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로피온산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dt, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.68 (dtd, *J* = 9.2, 5.1, 4.6, 1.9 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 1H), 2.44 (dt, *J* = 11.1, 5.5 Hz, 7H), 2.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.18 (qd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 1.08 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H), 0.95 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 3H). MS: *m/z* = 464 $[M+H]^+$.

[1060] **화합물 517 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** 아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.03 (dd, *J* = 26.1, 12.3 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.08 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS: *m/z* = 352 $[M+H]^+$.

[1061] **화합물 519 (2-시클로프로필-2-디메틸아미노-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** 시클로프로필-디메틸아민-아세트산 히드로클로라이드 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (dt, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 4.28 (dddd, *J* = 14.9, 12.0, 5.8, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.53 (dtd, *J* = 25.3, 11.2, 2.9 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 2.23 - 2.04 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 1.20 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.09 - 0.89 (m, 4H), 0.82 - 0.64 (m, 1H), 0.58 - 0.43 (m, 1H), 0.35 (tdd, *J* = 12.5, 9.3, 4.8 Hz, 2H). MS: *m/z* = 435 $[M+H]^+$.

[1062] **화합물 526 ((S)-2-디메틸아미노-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-프로피온아미드):** (S)-2-디메틸아미노-프로피온산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.13 - 1.88 (m, 2H), 1.20 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$.

[1063] **화합물 550 (2-(1-히드록시-시클로프로필)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 2-(1-히드록시시클로프로필) 아세트산으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz,

1H), 8.54 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.14 - 1.93 (m, 2H), 1.12 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.96 (dd, *J* = 6.5, 3.6 Hz, 3H), 0.63 - 0.53 (m, 2H), 0.53 - 0.38 (m, 2H). MS: *m/z* = 408 $[M+H]^+$.

[1064] **화합물 551 (2-(8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]oct-3-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 2-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)아세트산 히드로클로라이드로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H) 3.51 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.43 (dt, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.15 (dd, *J* = 15.8, 7.9 Hz, 2H), 2.02 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 4H), 1.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.22 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 1.10 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS: *m/z* = 475 $[M+H]^+$.

[1065] **화합물 572 (2-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 2-메틸-2-피페리딘-1-일-프로피온산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.27 min. MS: *m/z* = 463.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.45 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.22 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

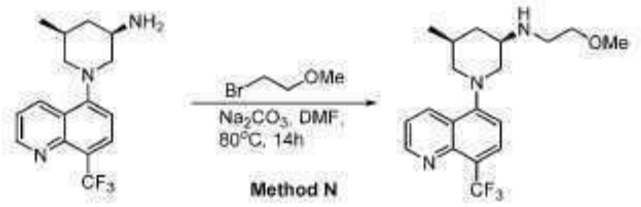
[1066] **화합물 573 (2-(3,3-디메틸-피롤리딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 및 (3,3-디메틸-피롤리딘-1-일)-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.32 min. MS: *m/z* = 449.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 10.4, 9.1, 5.4 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 1.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1067] **화합물 574 (1-시클로프로필-피페리딘-4-카르복실산 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 1-시클로프로필-피페리딘-4-카르복실산으로부터. HPLC: 98% 순도, RT = 3.12 min. MS: *m/z* = 461.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.02 (s, OH), 3.48 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 5.3 Hz, OH), 2.92 (td, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.08 (ddt, *J* = 11.5, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 13.0 Hz, OH), 1.67 - 1.40 (m, 2H), 1.10 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.38 (dt, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 0.27 (q, *J* = 3.1, 2.5 Hz, 1H).

[1068] **화합물 575 (N,N-디에틸-N'-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 N,N-디에틸-숙신아믹산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 3.98 min. MS: *m/z* = 465.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.43 (td, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 2H), 2.34 (q, *J* = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.15 - 1.03

(m, 4H), 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

[1069] **실시예 58: 화합물 196 ((3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민)의 합성**

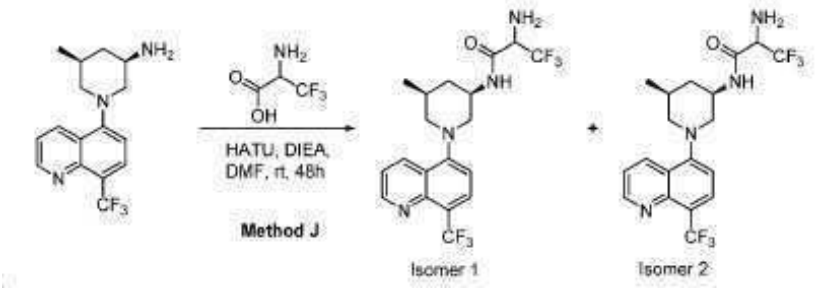


[1070]

[1071] **(3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민은, 방법 N을 사용하여 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민을 노란색 오일로 얻었다 (14 mg, 15%).

[1072] **화합물 196:** HPLC: 94.9% 순도, RT = 2.77 min. MS: m/z = 368.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.04-8.97 (m, 1H), 8.48 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.42-3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H), 0.97-0.78 (m, 4H).

[1073] **실시예 59: 화합물 197 및 화합물 198 ((R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)프로판아미드 및 (S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)프로판아미드)의 합성**



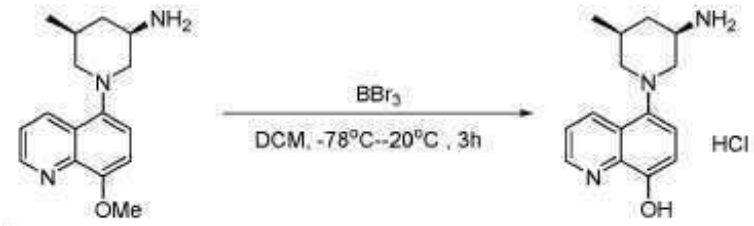
[1074]

[1075] **(R)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)프로판아미드 및 (S)-2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)프로판아미드:** 2-아미노-3,3,3-트리플루오로-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드는 방법 J을 사용하여 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민 및 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 2개 디아스테레오아이소머는 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 분리되었다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm.

[1076] **아이소머 1:** (14 mg, 21%, 백색 고체) HPLC: 93.2% 순도, RT = 2.62 min. MS: m/z = 434.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.49 (apparent d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.31 (apparent d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.15 (td, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1077] **아이소머 2**: (9 mg, 13%, 백색 고체) HPLC: 90.5% 순도, RT = 2.71 min. MS: *m/z* = 434.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.49 (apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.31 (apparent d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.15 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1078] **실시예 60: 화합물 200 (5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-올 히드로클로라이드)의 합성**

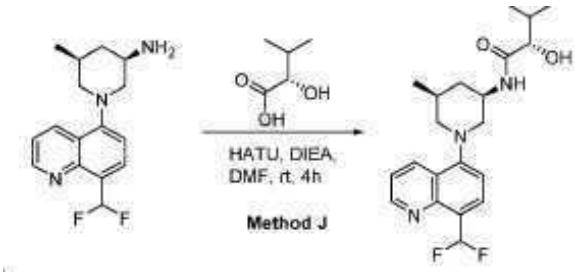


[1079]

[1080] **5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-올**: -78 °C에서, DCM (10 mL) 중 (3R,5S)-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 (95 mg, 0.35 mmol)의 용액에, DCM (5 mL) 중 BBr_3 (553 mg, 2.19 mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 용액을 1h 동안 -78℃에서 교반하고, -20 °C까지 가온하였고, 2 h 동안 -20 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (10 mL)의 추가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM((20mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, Xbridge Shield RP18 OBD, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% HCl 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴놀린-8-올 히드로클로라이드을 갈색 고체로 얻었다 (24 mg, 21%).

[1081] **화합물 200**: HPLC: 96.6% 순도, RT = 1.05 min. MS: *m/z* = 258.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.38 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 9.09 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H), 1.27 (td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1082] **실시예 61: 화합물 204 ((2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드)의 합성**



[1083]

[1084] **(2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드**: (2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드는 방법 J을 사용하여 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$), 25% 내지 50% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. (2S)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드을 백색 고체로 얻었다 (17 mg, 27%).

[1085] **화합물 204**: HPLC: 91.5% 순도, RT = 2.73 min. MS: *m/z* = 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ

8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.54 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.38-1.18 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1086] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1087] **화합물 205 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.9% 순도, RT = 1.59 min. MS: *m/z* = 390.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.65 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.39- 3.36 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.15 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 9H).

[1088] **화합물 209 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.9% 순도, RT = 2.58 min. MS: *m/z* = 377.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.86-7.54 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.20 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1089] **화합물 302 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시프로판아미드):** 2-히드록시프로판산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 2.13 min. MS: *m/z* = 364.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.11 (td, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.45 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1090] **화합물 303 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 1.52 min. MS: *m/z* = 431.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 1H), 7.73-7.46 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.57 (apparent d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.25-2.23 (m, 3H), 2.19-1.82 (m, 6H), 1.81-1.48 (m, 4H), 1.22-0.87 (m, 5H).

[1091] **화합물 307 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.0% 순도, RT = 2.82 min. MS: *m/z* = 417.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.41 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.26-4.09 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 3H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.11 (td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1092] **화합물 311 (2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.8% 순도, RT = 2.53 min. MS: *m/z* = 439.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.53 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.39-3.20 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H),

1.31-1.13 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1093] **화합물 313 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판아미드):** 2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판산및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 93.5% 순도, RT = 1.51 min. MS: *m/z* = 447.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dt, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.44 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.01 (tt, *J* = 3.6, 3.3 Hz, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.56-2.02 (m, 6H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.23-1.05 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1094] **화합물 316 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.02 min. MS: *m/z* = 431.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94-7.43 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 6H), 1.83-1.60 (m, 3H), 1.37-1.20 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1095] **화합물 317 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드:** 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.6% 순도, RT = 2.25 min. MS: *m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.93 (dd, *J* = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99-7.43 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.38-5.28 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.94-2.62 (m, 5H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 4H).

[1096] **화합물 318 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 92.0% 순도, RT = 2.22 min. MS: *m/z* = 432.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.07-8.87 (m, 2H), 7.94-7.54 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.12-3.85 (m, 3H), 2.69-2.40 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.70 (m, 4H), 1.65-1.35 (m, 3H), 1.16-0.98 (m, 1H), 0.95-0.75 (m, 4H).

[1097] **화합물 319 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 91.0% 순도, RT = 6.42 min. MS: *m/z* = 418.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23-3.92 (m, 3H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.85-2.40 (m, 9H), 2.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.12-1.09 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1098] **화합물 323 (2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 94.2% 순도, RT = 1.25 min. MS: *m/z* = 440.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.57-2.05 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.31-1.13 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

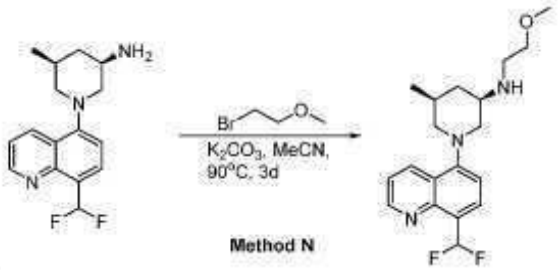
[1099] **화합물 325 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판아미드):** 2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판산및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 90.5% 순도, RT = 1.50 min. MS: *m/z* = 448.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.97-8.81 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* =

8.0 Hz, 1H), 4.29-3.90 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.95-2.20 (m, 6H), 2.19-1.79 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1100] **화합물 328 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 90.4% 순도, RT = 1.31 min. MS: *m/z* = 432.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.81 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.29-3.95 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.03 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.14 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.01 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 3H).

[1101] **화합물 329 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복사미드):** 3,3-디플루오로시클로부탄-1-카르복실산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 91.2% 순도, RT = 2.91 min. MS: *m/z* = 411.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.98-8.85 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 2.97-2.46 (m, 7H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.15 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1102] **실시예 62: 화합물 206 ((3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**

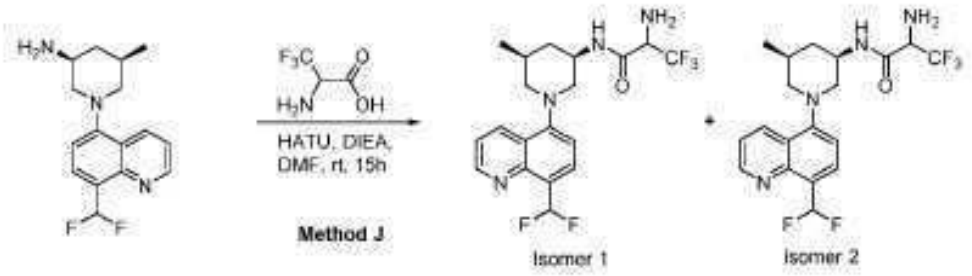


[1103]

[1104] **(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸피페리딘-3-아민):** (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸피페리딘-3-아민은, 방법 N을 사용하여 1-브로모-2-메톡시에탄 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸피페리딘-3-아민을 노란색 고체로 얻었다 (11 mg, 24%).

[1105] **화합물 206:** HPLC: 96.4% 순도, RT = 1.41 min. MS: *m/z* = 350.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.85 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.82-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.93-2.72 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.23-1.96 (m, 2H), 1.02-0.83 (m, 4H).

[1106] **실시예 63: 화합물 207 및 화합물 208 ((R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드)의 합성**



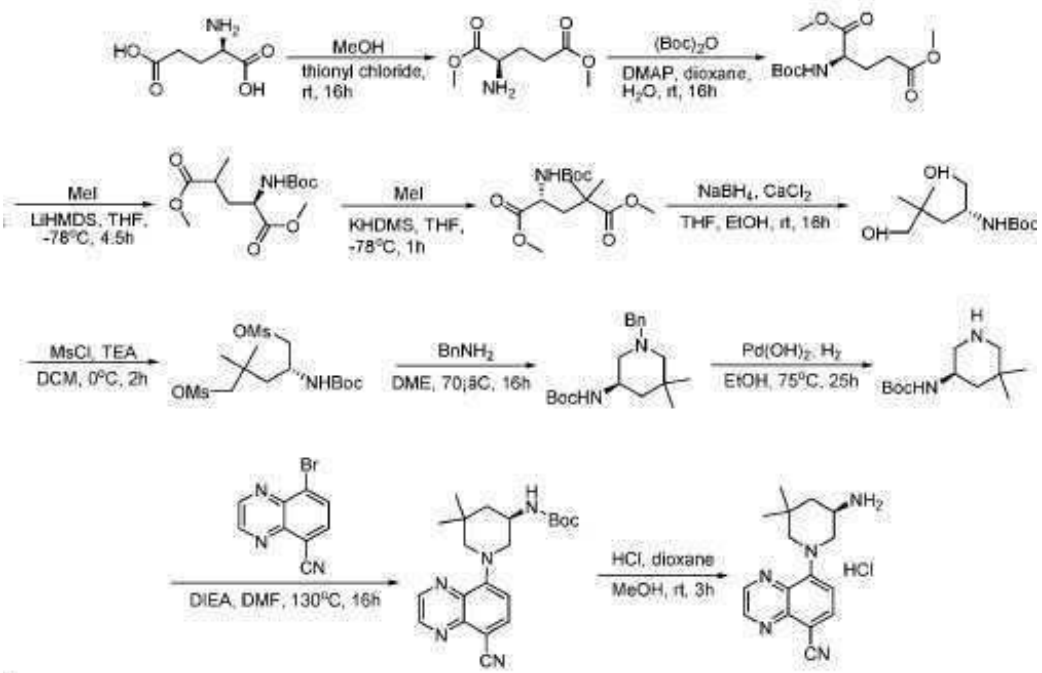
[1107]

[1108] **(R)-2-아미노-N-((3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드:** 2-아미노-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드는 방법 J을 사용하여 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 및 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 2개 디아스테레오아이소머는 다음 조건하에서 prep-HPLC으로 분리되었다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3 H_2O$ 포함), 53% 내지 55% 그래디언트, 12 min; 검출기, UV 254 nm.

[1109] **아이소머 1**: (11 mg, 16%, 백색 고체) HPLC: 98.5% 순도, RT = 1.88 min. MS: *m/z* = 417.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.44 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.89 (dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.3.9-2.08 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1110] **아이소머 2**: (13 mg, 19%, 노란색 고체) HPLC: 93.8% 순도, RT = 3.84 min. MS: *m/z* = 417.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.44 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.89 (dt, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.3.9-2.08 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1111] **실시예 64: 화합물 210 (8-[(5R)-5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드)의 합성**



[1112]

[1113] **1,5-디메틸 (2R)-2-아미노펜탄디오에이트:** 0 °C에서, 메탄올 (400 mL) 중 (2R)-2-아미노펜탄디오산 (19.00 g, 129.14 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (60.95 g, 512.33 mmol)를 20min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 DCM (500 mL)으로 희석하고, 혼합물의 pH 값을 sat. 소듐 바이카보네이트 용액으로 8까지 조절하였다. 얻어진 혼합물 DCM(300mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 1,5-디메틸 (2R)-2-아미노펜탄디오에이트를 노란색 오일로 얻었다 (19.80 g, 88%). MS: *m/z* = 176.0 $[M+H]^+$.

[1114] **1,5-디메틸 (2R)-2-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]펜탄디오에이트:** 디옥산 (200 mL) 중 1,5-디메틸 (2R)-2-아미노펜탄디오에이트 (19.80 g, 119.30 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (291 mg, 2.38 mmol), $(Boc)_2O$ (29.93 g, 137.16 mmol) 및 물(200 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 16 h 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때 물 (100 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 DCM (0% 내지 30% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 1,5-디메틸 (2R)-2-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]펜탄디오에이트를 무색 오일 (23.75 g, 72%)로 얻었다. MS: *m/z* = 276.1 $[M+H]^+$.

[1115] **1,5-디메틸 (2R)-2-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-메틸펜탄디오에이트:** -78 °C에서, THF (40 mL) 중 1,5-디메틸 (2R)-2-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]펜탄디오에이트(3.80 g, 13.80 mmol)의 용액에, LiHMDS 용액 (1 M in THF, 29 mL, 28.98 mmol)을 5min 동안 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -78 °C에서 1 h 동안 교반하고, 이후 MeI (3.13 g, 22.13 mmol)을 느리게 첨가하였다. 얻어진 용액을 추가 4.5 h 동안 -78 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 염화 수소 용액 (1 M, 40 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na2SO4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 10% 그래디언트)로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 1,5-디메틸 (2R)-2-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-메틸펜탄디오에이트를 백색 고체로 얻었다 (3.33 g, 83%). MS: *m/z* = 290.1 $[M+H]^+$.

[1116] **1,5-디메틸 (4R)-4-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-2,2-디메틸펜탄디오에이트:** -78 °C에서, THF (1 M, 152 mL, 152 mmol) 중 KHMDS의 용액을 THF (150 mL)에 첨가하고, 여기에 테트라히드로푸란 (50 mL) 중1,5-디메틸 (2R)-2-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-4-메틸펜탄디오에이트 (3.52 g, 12.66 mmol)의 용액을 5min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 0.5 h 동안 -78 °C에서 교반하고, 이후 MeI (1079 g, 76 mmol)을 느리게 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 추가1 h 동안 -78 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 이것은 sat. NH_4Cl 용액 (100mL)의 첨가로 종결되었다. 상기 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 5% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 1,5-디메틸 (4R)-4-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-2,2-디메틸펜탄디오에이트를 밝은 노란색 고체로 얻었다 (2.00 g, 52%). MS: *m/z* = 304.1 $[M+H]^+$.

[1117] **tert-부틸 N-[(2R)-1,5-디히드록시-4,4-디메틸펜탄-2-일]카르바메이트:** 0 °C에서, EtOH (18 mL) 중 1,5-디메틸 (4R)-4-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-2,2-디메틸펜탄디오에이트 (1.44 g, 4.75 mmol) 의 용액에 THF (18 mL) 및 $CaCl_2$ (2.19 g, 19.77 mmol)을 첨가하였다. 이후 $NaBH_4$ (1.56 g, 41.18 mmol)을 20min 동안 0℃에서 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, Na_2CO_3 용액 (10%, 50 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-[(2R)-1,5-디히드로xy-4,4-디메틸펜탄-2-일]카르바메이트를 무색 오일 (1.42 g, 조 생성물)로 얻었다. MS: *m/z* = 248.1 $[M+H]^+$.

[1118] **tert-부틸 N-[(2R)-1,5-bis(메탄술포닐옥시)-4,4-디메틸펜탄-2-일]카르바메이트:** 0 °C에서, DCM (50 mL) 중

tert-부틸 N-[(2R)-1,5-디히드록시-4,4-디메틸펜탄-2-일]카르바메이트 (1.42 g, 조 생성물)의 용액에, TEA (2.32 g, 22.91 mmol)을 첨가하고, 여기에 MsCl (5.70 g, 49.76 mmol)을 10min 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 이후 2 h동안 0 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물 (20 mL)의 첨가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, tert-부틸 N-[(2R)-1,5-bis(메탄술포닐옥시)-4,4-디메틸펜탄-2-일]카르바메이트를 무색 오일 (2.60 g, 조 생성물)로 얻었다. MS: *m/z* = 426.1 $[M+H]^+$.

[1119] **tert-부틸 N-[(3R)-1-벤질-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** 실온에서, tert-부틸 N-[(2R)-1,5-bis(메탄술포닐옥시)-4,4-디메틸펜탄-2-일]카르바메이트 (2.60 g, 조 생성물)을, 페닐메탄아민 (20 mL)에 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 70 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 3% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R)-1-벤질-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 무색 오일 (740 mg, 49% 3 단계 동안)로 얻었다. MS: *m/z* = 319.2 $[M+H]^+$.

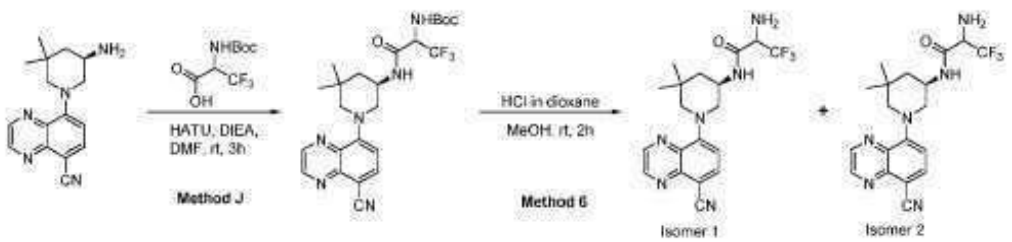
[1120] **tert-부틸 N-[(3R)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** 30-mL 압력 탱크 반응기 내에, tert-부틸 N-[(3R)-1-벤질-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (666 mg, 2.09 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$ (200 mg, 1.42 mmol)을 메탄올 (5 mL, 123.49 mmol, 291.31 equiv) 내에서 실온에서 질소 대기하에서 혼합하였다. 상기 반응기를 진공화시키고 수소로 플러쉬하였다. 반응 혼합물을 이후 25 h 동안 75 °C에서 15 atm 수소 대기하에서 수소화시켰다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 tert-부틸 N-[(3R)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 무색 오일 (560 mg, 조 생성물)로 얻었다. MS: *m/z* = 229.0 $[M+H]^+$.

[1121] **tert-부틸 N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트:** DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[(3R)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (560 mg, 조 생성물)의 용액에, 8-브로모퀴녹살린-5-카보니트릴 (766 mg, 3.27 mmol) 및 DIEA (904 mg, 7.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 130 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물 물(30mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 14% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (477 mg, 60%, 2 단계 동안). MS: *m/z* = 382.0 $[M+H]^+$.

[1122] **8-[(5R)-5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드:** MeOH (5 mL) 중의 tert-부틸 N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (439 mg, 1.15 mmol)의 용액에, 디옥산 중 HCl(4 M, 5 mL)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 얻어진 혼합물을 감압하에서 농축하여, 8-[(5R)-5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드을 노란색 고체로 얻었다 (450 mg, 조 생성물). MS: *m/z* = 282.2 $[M+H]^+$.

[1123] **화합물 210:** MS: *m/z* = 282.1 $[M+H]^+$.

[1124] **실시예 65: 화합물 211 및 212 (((R)-2-아미노-N-((R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (S)-2-아미노-N-((R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드)의 합성**



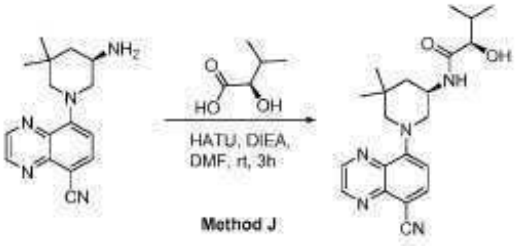
[1125]

[1126] **(R)-2-아미노-N-((R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (S)-2-아미노-N-((R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드:** 2-아미노-N-((R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판아미드는 방법 J 및 6을 사용하여 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3,3,3-트리플루오로프로판산으로부터 제조되었다. 2개 디아스테레오아이소머를 다음 조건하에서 prep-HPLC로 분리하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$), 40% 내지 70% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm.

[1127] **아이소머 1**: (19 mg, 14%, 2 단계 동안, 노란색 고체) HPLC: 93.0% 순도, RT = 2.39 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.01-8.91 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (m, 3H).

[1128] **아이소머 2**: (17 mg, 12%, 2 단계 동안, 노란색 고체) HPLC: 93.7% 순도, RT = 2.46 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ9.01-8.91 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (m, 3H).

[1129] **실시예 66: 화합물 213 ((2R)-N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드)의 합성**

[1130] 

[1131] **(2R)-N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드:** (2R)-N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드는 방법 J을 사용하여 (2R)-2-히드록시-3-메틸부탄산 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$), 35% 내지 65% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. (2R)-N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시-3-메틸부탄아미드를 노란색 고체로 얻었다 (18 mg, 33%).

[1132] **화합물 213:** HPLC: 97.2% 순도, RT = 2.51 min. MS: *m/z* = 382.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1133] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1134] **화합물 214 (N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드):** 8-[(5R)-5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드 및 2-(모르폴린-4-일)아세트산으로부터. HPLC: 97.0% 순도, room 온도 = 1.87 min. MS: *m/z* = 409.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.17-2.95 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 6H).

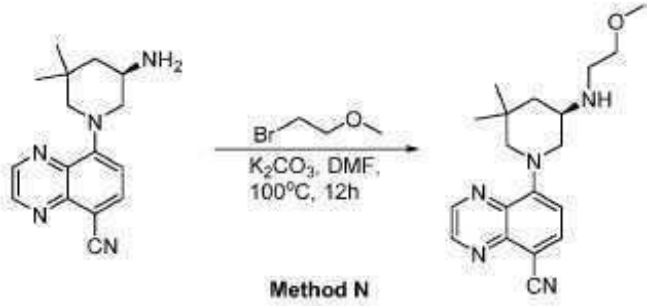
[1135] **화합물 215 (N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 3,3-디메틸부탄산 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.2% 순도, RT = 4.17 min. MS: *m/z* = 380.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (s, 3H).

[1136] **화합물 217 (N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드):** 2-(디메틸아미노)아세트산 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 97.9% 순도, RT = 2.95 min. MS: *m/z* = 367.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.11-2.92 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

[1137] **화합물 218 (N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시아세트아미드):** 2-히드록시아세트아미드 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 2.18 min. MS: *m/z* = 340.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.78 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 12.2, 8.5 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.12 및 1.09 (s, 6H).

[1138] **화합물 220 (N-[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5,5-디메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드):** 3,3,3-트리플루오로프로판산 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 96.0% 순도, RT = 2.62 min. MS: *m/z* = 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.47 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

[1139] **실시예 67: 화합물 216 (8-[(5R)-5-[(2-메톡시에틸)아미노]-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[1140]

[1141] **8-[(5R)-5-[(2-메톡시에틸)아미노]-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:**
8-[(5R)-5-[(2-메톡시에틸)아미노]-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴은, 방법 N을 사용하여 3,3-디메틸부탄산 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$), 35% 내지 65% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(5R)-5-[(2-메톡시에틸)아미노]-3,3-디메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 오일로 얻었다 (13 mg, 11%).

[1142] **화합물 216:** HPLC: 95.0% 순도, RT = 2.30 min. MS: *m/z* = 340.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96-8.86 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.93-3.85

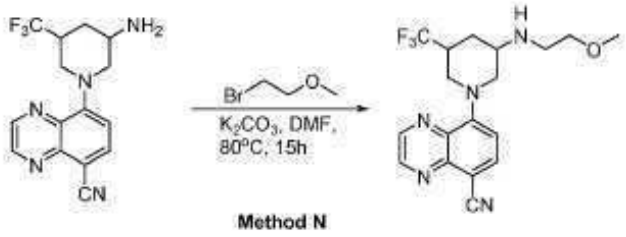
(m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

[1143] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1144] **화합물 219**

(8-[(5R)-3,3-디메틸-5-[(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴): 2-히드록시아세트아미드 및 (R)-8-(5-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 96.3% 순도, RT = 2.46 min. MS: *m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.05 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.89-2.80 (m, 4H), 2.67-2.48 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.11 및 1.06 (s, 6H).

[1145] **실시예 68: 화합물 221 (cis-8-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**

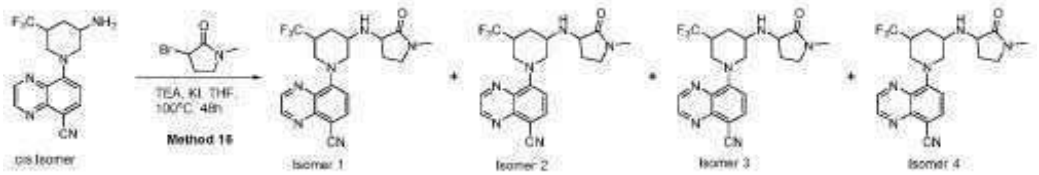


[1146]

[1147] **Cis-8-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:** cis-8-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴는 방법 N을 사용하여 1-브로모-2-메톡시에탄 및 cis-8-(3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O 포함), 37% 내지 57% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. Cis-8-[3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 27%).

[1148] **화합물 221:** HPLC: 99.2% 순도, RT = 1.37 min. MS: *m/z* = 380.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13-2.79 (m, 5H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.43 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H).

[1149] **실시예 69: 화합물 224, 화합물 225, 화합물 226 및 화합물 227 (8-((3R,5S)-3-(((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴, 8-((3R,5S)-3-(((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴, 8-((3S,5R)-3-(((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 8-((3S,5R)-3-(((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[1150]

[1151] **방법 16**

[1152] **8-((3R,5S)-3-(((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴, 8-((3R,5S)-3-(((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린**

-5-카보니트릴, 8-((3S,5R)-3-(((R)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴 및 8-((3S,5R)-3-(((S)-1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴:

[1153] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 cis-8-[3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 (228 mg, 0.71 mmol)의 용액에, TEA (359.03 mg, 3.55 mmol), KI (353.39 mg, 2.13 mmol), 3-브로모-1-메틸피롤리딘-2-온 (377.73 mg, 2.12 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2일 동안 100 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(15mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL x 3)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 4개 엔안티오머의 cis-8-(3-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일아미노)-5-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴을 다음 조건하에서 키럴 prep-HPLC로 분리하여 얻었다: 컬럼, 키럴 ADH, 0.46 x 15cm, 5um; 이동상, EtOH (0.1% DEA) in 헥산, 50 % 등용매, 20 min; 검출기, UV 254 nm. 4개 생성물을 분리하고 얻었다.

[1154] **아이소머 1**: (25 mg, 8%, 노란색 고체) HPLC: 98.4% 순도, RT = 0.90 min. MS: *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.09-2.82 (m, 5H), 2.77 (dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.47 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H).

[1155] **아이소머 2**: (25 mg, 8%, 노란색 고체) HPLC: 97.4% 순도, RT = 1.17 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.56-4.42 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 3H), 3.10-2.40 (m, 8H), 2.15-1.82 (m, 1H), 1.30-1.20 (s, 1H).

[1156] **아이소머 3**: (25 mg, 8%, 노란색 고체) HPLC: 97.1% 순도, RT = 0.90 min. MS: *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.82 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.43(m, 2H), 3.77-3.63 (m 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.29-3.01 (m, 1H), 3.07-2.80 (m, 5H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.56-2.36 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H).

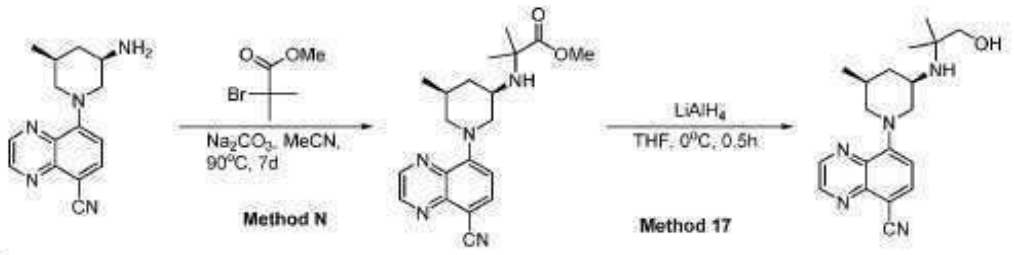
[1157] **아이소머 4**: (25 mg, 8%, 노란색 고체) HPLC: 93.9% 순도, RT = 0.90 min. MS: *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.09-2.82 (m, 5H), 2.77 (dd, *J* = 11.9, 10.6 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.47 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H).

[1158] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1159] **화합물 237 및 화합물 238 ((R)-1-메틸-3-(((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)아미노)피롤리딘-2-온 및 (S)-1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온):** (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민 및 3-브로모-1-메틸피롤리딘-2-온으로부터. 아이소머 1: 14 mg, 11%, 노란색 고체) HPLC: 97.0% 순도, RT = 1.69 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.43-3.24 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.07-0.92 (m, 4H). 아이소머 2: (11 mg, 9%, 노란색 고체) HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.46 min. MS: *m/z* = 407.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.43-3.24 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H),

2.15-2.07 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.07-0.92 (m, 4H).

[1160] **실시예 70: 화합물 231 (8-[(3R,5S)-3-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[1161]

[1162] **메틸 2-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일아미노)-2-메틸프로파노에이트:** 메틸 2-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일아미노)-2-메틸프로파노에이트는 방법 N을 사용하여 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트산 및 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 DCM 중 MeOH (0% 내지 5% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-[[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아미노]-2-메틸프로파노에이트를 노란색 고체로 얻었다 (190 mg, 61%). MS: *m/z* = 368.2 $[M+H]^+$.

[1163] **방법 17**

[1164] **8-[(3R,5S)-3-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:** 0 °C에서, 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 메틸 2-[[(3R)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일]아미노]-2-메틸프로파노에이트 (143 mg, 0.40 mmol)의 용액에, $LiAlH_4$ (14 mg, 0.37 mmol)을 느리게 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0.5 h 동안 0 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(10 mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM((20mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% NH_3H_2O 포함), 32% 내지 35% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(3R,5S)-3-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (15 mg, 11%).

[1165] **화합물 231:** HPLC: 98.9% 순도, RT = 0.56 min. MS: *m/z* = 340.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.21-1.01 (m, 10H).

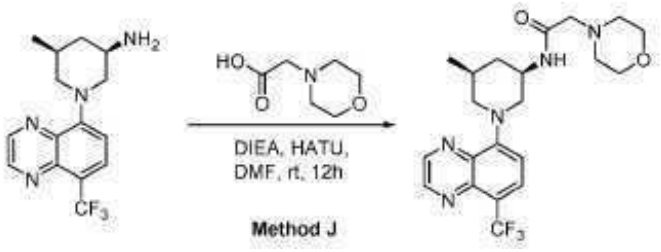
[1166] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1167] **화합물 242 (2-메틸-2-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]프로판-1-올):** 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.6% 순도, RT = 1.54 min. MS: *m/z* = 382.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50-3.21 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 0.99-0.95 (m, 4H).

[1168] **화합물 252 (2-메틸-2-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]프로판-1-올):** 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 1.27 min. MS: *m/z* = 383.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.16-8.86 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.70-4.47 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.49-3.10 (m, 5H), 3.09-2.89 (m, 1H), 2.50-2.35 (m,

3H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.15-0.80 (m, 7H).

[1169] **실시예 71: 화합물 249 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드)의 합성**

[1170] 

[1171] **N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드:** N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드는 방법 J을 사용하여 1-메틸피롤리딘-3-카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3·H_2O$ 포함), 44% 내지 46% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 46%).

[1172] **화합물 249:** HPLC: 99.7% 순도, RT = 1.40 min. MS: *m/z* = 438.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.88 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.29-4.07 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.74 (apparent t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 5H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.27 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1173] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1174] **화합물 250 (2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-히드록시아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민. HPLC: 99.0% 순도, RT = 2.60 min. MS: *m/z* = 369.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.88 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 11.5, 10.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 12.1, 10.4 Hz, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.33 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1175] **화합물 251 (1-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]시클로프로판-1-카르복사미드):** 1-히드록시시클로프로판카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.8% 순도, RT = 1.46 min. MS: *m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96-8.85 (q, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.28-4.00 (m, 3H), 2.88 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.37 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.31-1.15 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 5H).

[1176] **화합물 253 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.5% 순도, RT = 2.27 min. MS: *m/z* = 450.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 2.75-2.50 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.80 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.67-1.50 (m, 3H), 1.23-1.04 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1177] **화합물 254 (2-(디메틸아미노)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트**

아미드): 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.4% 순도, RT = 0.98 min. MS: *m/z* = 396.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.88 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 12.2, 10.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1178] **화합물 255 (2-(1,4-디메틸피페리딘-4-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 93.3% 순도, RT = 5.03 min. MS: *m/z* = 464.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.86 (m, 2H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28-4.08 (m, 3H), 2.70-2.25 (m, 9H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.25-0.90 (m, 7H).

[1179] **화합물 256 (2-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 2.62 min. MS: *m/z* = 500.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.88 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.15-5.85 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 3H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.82-2.51 (m, 4H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 4H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.18 (td, *J* = 12.5, 12.5 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1180] **화합물 257 (3,3-디플루오로-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]시클로부탄-1-카르복사미드):** 3,3-디플루오로시클로부탄카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.3% 순도, RT = 1.72 min. MS: *m/z* = 429.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.89 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 3H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.84-2.54 (m, 6H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.17 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1181] **화합물 258 (1-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]피롤리딘-3-카르복사미드):** 3,3-디플루오로시클로부탄카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 90.4% 순도, RT = 1.28 min. MS: *m/z* = 422.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93-8.86 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.70-2.42 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.17-1.96 (m, 4H), 1.16 (td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1182] **화합물 259 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드):** 3,3-디플루오로시클로부탄카르복실산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.1% 순도, RT = 1.38 min. MS: *m/z* = 451.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.10-8.95 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17-3.93 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.62-2.22 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.26 (td, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

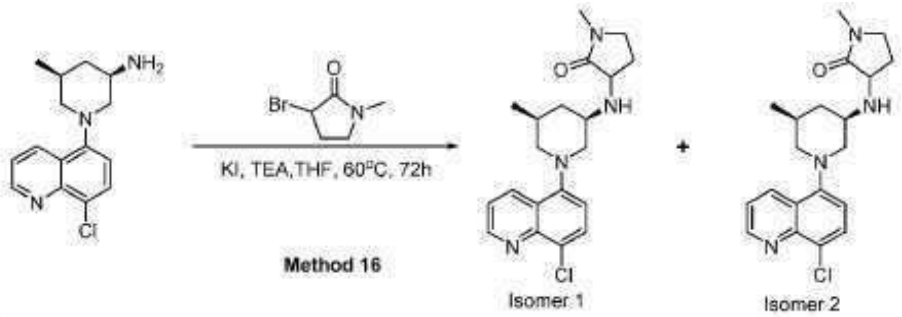
[1183] **화합물 292 (2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-히드록시프로판산및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.9% 순도, RT = 2.41 min. MS: *m/z* = 385.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.86 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.27-4.05 (m, 4H), 2.83 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.41-1.24 (m, 4H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1184] **화합물 293 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.03 min. MS: *m/z* = 450.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.05-8.95 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.07 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 2.59-2.40 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.72 (m, 6H), 1.65-1.35 (m, 4H), 1.10 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.95-0.78 (m, 4H).

[1185] **화합물 295 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드):** 2-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 92.1% 순도, RT = 4.92 min. MS: *m/z* = 436.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 2.70-2.30 (m, 9H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.42 - 1.29 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1186] **화합물 299 (2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 94.2% 순도, RT = 2.63 min. MS: *m/z* = 458.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92-8.88 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.76-3.59 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1187] **실시예 72: 화합물 260 및 화합물 261 ((R)-3-(((3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1-메틸피롤리딘-2-온 및 (S)-3-[[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아미노]-1-메틸피롤리딘-2-온)의 합성**



[1188]

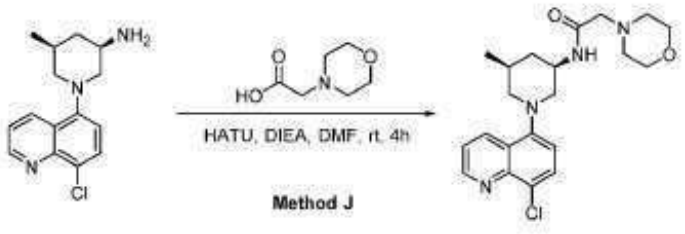
[1189] **(R)-3-(((3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아미노)-1-메틸피롤리딘-2-온 및 (S)-3-[[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아미노]-1-메틸피롤리딘-2-온:** 3-[[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아미노]-1-메틸피롤리딘-2-온은 방법 16을 사용하여 (3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 및 3-브로모-1-메틸피롤리딘-2-온으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 prep-HPLC로 일차로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3 H_2O$ 포함), 20% 내지 55% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 3-[[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아미노]-1-메틸피롤리딘-2-온의 2개 디아스테레오아이소머가 다음 조건하에서 키럴 prep-HPLC로 분리하여 얻었다: 컬럼, 키럴 PAK ID-3, 0.46 x 10 cm, 3 um; 이동상, 헥산 중 EtOH, 50% 등용매, 12 min; 검출기, UV 254/220 nm.

[1190] **아이소머 1**: (30 mg, 15%, 밝은 노란색 고체) HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.26 min. MS: *m/z* = 373.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 12.7, 6.9

Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.21 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1191] **아이소머 2**: (30 mg, 15%, 밝은 노란색 고체) HPLC: 99.1% 순도, RT = 0.98 min. MS: *m/z* = 373.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ8.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.21 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1192] **실시예 73: 화합물 262 (N-[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드)의 합성**



[1193]

[1194] **N-[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드는 방법 J을 사용하여 3,3-디플루오로시클로부탄카르복실산 및 (3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3·H_2O$ 포함), 20% 내지 39% (7min 내 39.0% 유지) 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 30%).

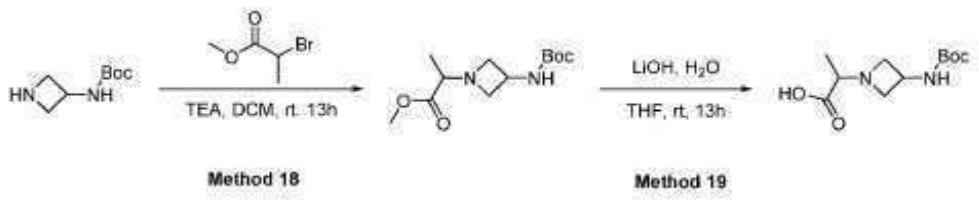
[1195] **화합물 262:** HPLC: 99.8% 순도, RT = 1.43 min. MS: *m/z* = 403.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.59-2.40 (m, 6H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.21 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1196] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

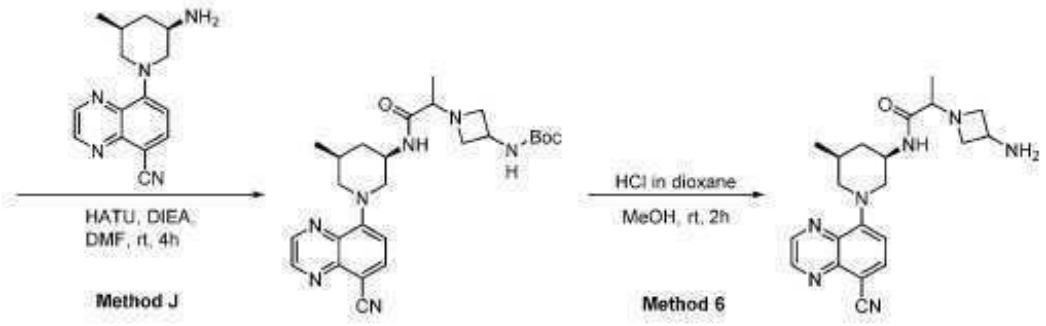
[1197] **화합물 263 (N-[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-히드록시아세트아미드):** 2-히드록시아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.25 min. MS: *m/z* = 334.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.45 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.24 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1198] **화합물 264 (N-[(3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드):** 2-히드록시아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-클로로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.50 min. MS: *m/z* = 361.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.74-8.64 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.51 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.17 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1199] **실시예 74: 화합물 267 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드)의 합성**



[1200]



[1201]

[1202] **방법 18**

[1203] **에틸 2-(3-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]아제티딘-1-일)프로파노에이트:** DCM (40 m) 중 tert-부틸 N-(아제티딘-3-일)카르바메이트 (475 mg, 2.76 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (418 mg, 4.14 mmol) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트 (749 mg, 4.14 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 13 h 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(10 mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(30mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 50% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 2-(3-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]아제티딘-1-일)프로파노에이트를 노란색 오일로 얻었다 (330 mg, 44%). MS: *m/z* = 259.3 $[M+H]^+$.

[1204] **방법 19**

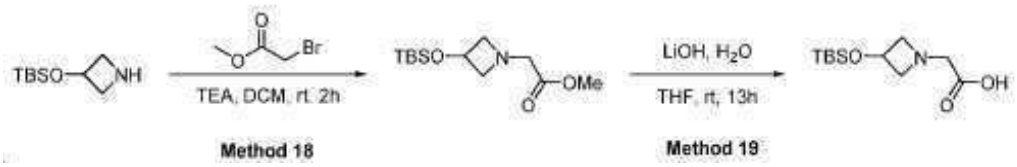
[1205] **에틸 2-(3-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]아제티딘-1-일):** THF (5 mL) 중 에틸 2-(3-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]아제티딘-1-일)프로파노에이트 (475 mg, 1.74 mmo)의 용액에, 물(15 mL) 중 LiOH (125 mg)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 13 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물의 pH 값을 염화 수소 용액 (2 M)으로 5까지 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na2SO4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 2-(3-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]아제티딘-1-일)프로판산을 백색 고체 (300 mg, 70%)로 얻었다. MS: *m/z* = 245.1 $[M+H]^+$

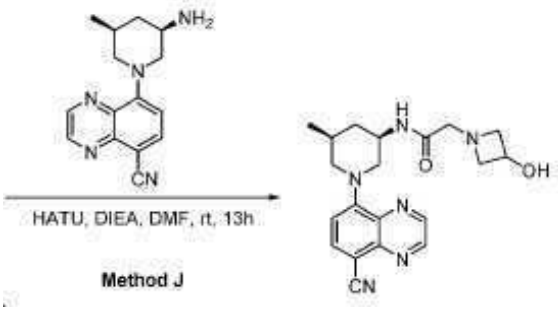
[1206] **2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드:** 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드는 방법 J 및 6을 사용하여 2-(3-(tert-부톡시카보닐아미노)아제티딘-1-일)프로판산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3·H_2O$ 포함), 24% 내지 31% 그래디언트, 6 min; 검출기, UV 254 nm. 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드을 노란색 고체로 얻었다 (24 mg, 17%, 2 단계 동안).

[1207] **화합물 267:** HPLC: 95.6% 순도, RT = 1.27 min. MS: *m/z* = 394.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.35-4.05 (m, 3H), 3.66-3.50

(m, 3H), 2.96-2.65 (m, 5H), 2.07 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.33-1.22 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1208] **실시예 75: 화합물 270 ((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세테이트)의 합성**

[1209] 

[1210] 

[1211] **(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세테이트:** (3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세테이트는 방법 18, 19, 및 J을 사용하여 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘, 메틸 2-브로모아세테이트 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 포함), 28% 내지 32% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. (3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세테이트을 노란색 고체로 얻었다 (22 mg, 10% 3 단계 동안).

[1212] **화합물 270:** HPLC: 97.7% 순도, RT = 2.43 min. MS: *m/z* = 381.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.21 (m, 3H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1213] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1214] **화합물 271 ((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로파노에이트):** 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘, 에틸 2-브로모프로파노에이트 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 96.9% 순도, RT = 1.06 min. MS: *m/z* = 395.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 4.39-4.23 (m, 3H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.01-2.76 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1215] **화합물 273 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판아미드):** 3,3-디플루오로아제티딘, 에틸 2-브로모프로파노에이트 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴으로부터. HPLC: 97.0% 순도, RT = 1.50 min. MS: *m/z* = 415.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 4H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.37-1.18 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1216] **화합물 275 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판아미드):** 피페리딘-4-올, 에틸 2-브로모프로파노에이트, 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린

-5-카보니트릴로부터. HPLC: 96.7% 순도, RT = 1.82 및 1.86 min. MS: *m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39-4.10 (m, 3H), 3.62 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.90-2.63 (m, 4H), 2.42-2.19 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.56 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.36-1.19 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1217] **화합물 284 ((3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세테이트):** 2-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)아세트산으로부터. HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.32 min. MS: *m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.40-4.16 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.01 (dd, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.19 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1218] **화합물 285 (2-(3-히드록시아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** 2-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)프로판산및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.2% 순도, RT = 3.41 min. MS: *m/z* = 437.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.69-8.62 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.25 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.95 (dt, *J* = 23.0, 6.3 Hz, 3H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 1.28-1.12 (m, 4H), 1.08-1.01 (m, 3H).

[1219] **화합물 296 (2-(3-히드록시아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 1.26 min. MS: *m/z* = 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92-8.85 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 4.34 (tt, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.21-416 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.57 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.22 (td, *J* = 12.7, 11.8 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1220] **화합물 297 ((3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로파노에이트):** 2-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 93.0% 순도, RT = 3.18 min. MS: *m/z* = 438.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.88 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1221] **화합물 308 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세트아미드):** 2-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.9% 순도, RT = 2.52 min. MS: *m/z* = 405.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.55 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.17 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

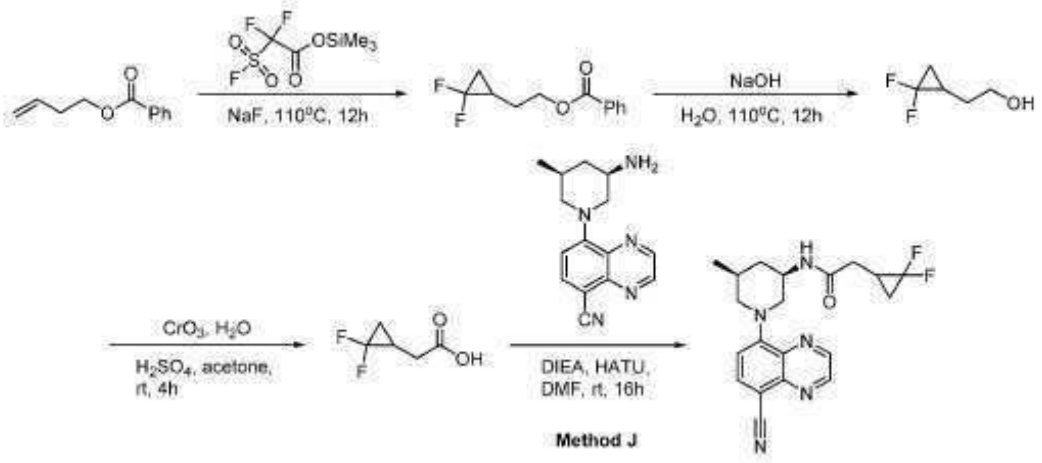
[1222] **화합물 309 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로판아미드):** 2-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.7% 순도, RT = 2.47 min. MS: *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.55 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.39-3.20 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1223] **화합물 320 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세트아미드):** 2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘-1-일]아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 91.1% 순도, RT = 2.97 min. MS: *m/z* = 406.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90-8.82 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.53 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1224] **화합물 321 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로판아미드):** 2-[3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]아제티딘-1-일]프로판산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 94.2% 순도, RT = 1.24 min. MS: *m/z* = 420.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91-8.80 (m, 2H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.31-1.13 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1225] **실시예 76: 화합물 272 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트아미드)의 합성**



[1226]

[1227] **2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에틸 벤조에이트:** 부트-3-엔-1-일 벤조에이트 (2.85 g, 16.17 mmol) 및 트리메틸실릴 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 (7.98 g, 31.89 mmol)를 순수(neat) 조건으로 혼합하고, 여기에 NaF (36 mg, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12 h 동안 110 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응을 물(20 mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 6% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에틸 벤조에이트을 노란색 오일로 얻었다 (1.84 g, 50%). MS: *m/z* = 227.1 $[M+H]^+$.

[1228] **2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에탄-1-올:** 물 (20 mL) 중 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에틸 벤조에이트 (900 mg, 3.98 mmol)의 용액에, 소듐 히드록시드 (1.60 g, 40.00 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을16 h 동안 100 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출

하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에탄-1-올을 무색 액체 (210 mg, 43%)로 얻었다. GCMS: *m/z* = 122 $[M]^+$.

[1229] **2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트산:** 0 °C에서, 황산 (8.3 mL) 중 CrO_3 (5.70 g, 57.00 mmol)의 용액에, 물 (92 mL)을 첨가하였다. 이후 아세톤 (30 mL) 중 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)에탄-1-올 (180 mg, 1.47 mmol)의 용액을 20min 동안 적가하였다. 얻어진 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결될 때, 반응 혼합물을 에테르(50mL x 4)로 추출하였다. 유기층들을 조합하고, 2 M 소듐 히드록시드 용액(50 mL x 4)으로 세척하고, 수성층들을 조합하였다. 얻어진 수성 용액의 pH 값을 황산으로 1까지 조절하였고, 에테르(50mL x 4)로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하여, 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트산을 무색 오일 (117 mg, 58%)로 얻었다. GCMS: *m/z* = 136 $[M]^+$.

[1230] **(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일 2-(3-히드록시아제티딘-1-일)프로파노에이트:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트아미드는 방법 J을 사용하여 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘, 에틸 2-브로모프로파노에이트, 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.1% $NH_3{\cdot}H_2O$ 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트아미드을 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 33%).

[1231] **화합물 272:** HPLC: 98.5% 순도, RT = 1.45 min. MS: *m/z* = 386.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.16-1.83 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.33-1.07 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1232] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1233] **화합물 286 (2-(2,2-디플루오로시클로프로필)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 98.0% 순도, RT = 1.77 min. MS: *m/z* = 428.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.97-8.91 (m, 1H), 8.74-8.62 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 2.24-2.09 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.23-0.97 (m, 5H).

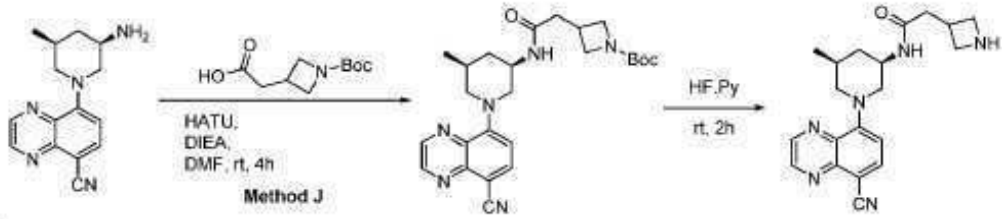
[1234] **화합물 298 (2-(2,2-디플루오로시클로프로필)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 97.0% 순도, RT = 1.73 min. MS: *m/z* = 429.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-.88 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 3H), 2.78-2.28 (m, 4H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.31-1.13 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1235] **화합물 310 (2-(2,2-디플루오로시클로프로필)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.46 min. MS: *m/z* = 410.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.67-8.60 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85-7.54 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 3H), 2.32 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 5H).

[1236] **화합물 322 (2-(2,2-디플루오로시클로프로필)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘**

-3-일]아세트아미드): 2-(2,2-디플루오로시클로프로필)아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.9% 순도, RT = 3.24 min. MS: *m/z* = 411.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.21-1.04 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1237] **실시예 77: 화합물 274 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판아미드)의 합성**



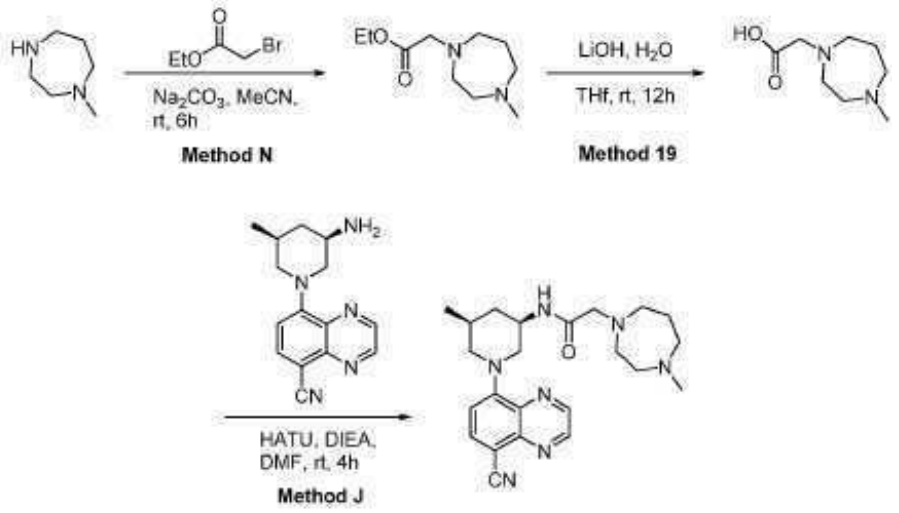
[1238]

[1239] **tert-부틸 3-([[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-1-카르복실레이트:** tert-부틸 3-([[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-1-카르복실레이트는 방법 J을 사용하여 2-(1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아세트산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (0% 내지 50% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 3-([[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-1-카르복실레이트을 노란색 고체로 얻었다 (90 mg, 15%). MS: *m/z* = 465.3 $[M+H]^+$.

[1240] **2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드:** 0 °C에서, tert-부틸 3-([[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (85 mg, 0.18 mmol)에, HF-피리딘 용액 (7 mL)을 적가하였다. 얻어진 용액을 추가 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(15 mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na2SO4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 DCM 중 MeOH(0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드을 노란색 고체로 얻었다 (14 mg 21%).

[1241] **화합물 274:** HPLC: 91.4% 순도, RT = 2.80 min. MS: *m/z* = 365.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.80 (m, 2H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 4.13-3.85 (m, 3H), 3.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.13 (dt, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.77-2.42 (m, 4H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.25-0.92 (m, 4H).

[1242] **실시예 78: 화합물 276 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드)의 합성**



[1243]

[1244] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드는 방법 N, 19, 및 *J* 을 사용하여 1-메틸-1,4-디아제판, 에틸 2-브로모아세테이트, 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴로부터 제조되었다. 상기 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 27% 내지 28% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (12 mg, 5% 3 단계 동안).

[1245] **화합물 276:** HPLC: 96.6% 순도, RT = 1.08 min. MS: *m/z* = 422.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.38-4.12 (m, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.90-2.60 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1246] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1247] **화합물 290 (2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.5% 순도, RT = 1.47 min. MS: *m/z* = 464.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.81-2.30 (m, 13H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.83 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.25 (td, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

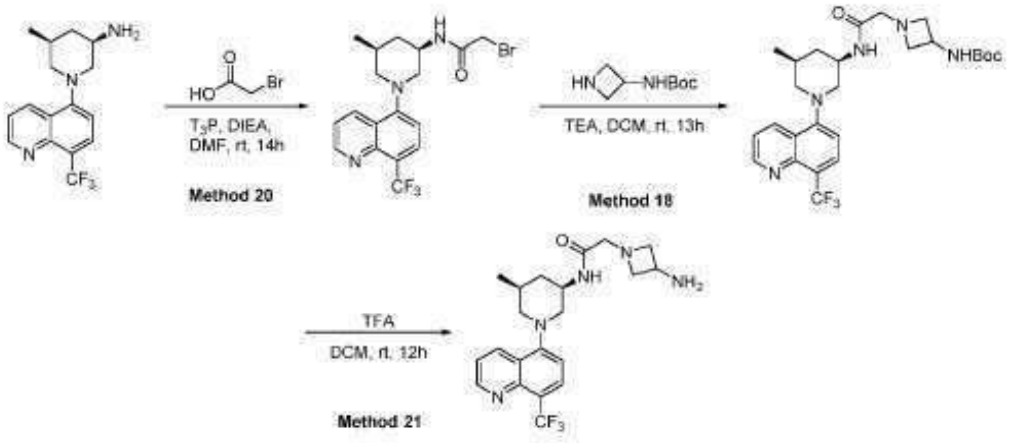
[1248] **화합물 314 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드):** 2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.3% 순도, RT = 2.46 min. MS: *m/z* = 446.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.00-7.54 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.84-2.67 (m, 8H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.26 (td, *J* = 12.1, 12.0 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1249] **화합물 326 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트아미드):** 2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 87.1% 순도, RT = 1.29 min. MS: *m/z* = 447.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.32-4.18 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.83-2.64 (m, 9H), 2.55 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.12-0.99 (m, 3H).

[1250] **화합물 362 (2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민 및 2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아세트산으로부터. HPLC: 93.7% 순도, RT = 2.36 min. MS: *m/z* = 465.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.86 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.86-2.60 (m, 10H), 2.49 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1251] **실시예 79: 화합물 280 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드)의 합성**



[1252]

[1253] **방법 20**

[1254] **2-브로모-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드:** N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민 (266 mg, 0.86 mmol)의 용액에, 2-브로모아세트산 (475 mg, 3.42 mmol), T_3P (817 mg, 2.57 mmol), DIEA (551 mg, 4.26 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 14 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(10 mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용액을 감압하에서 제거하여, 2-브로모-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드를 노란색 고체 (400 mg, 조 생성물)로 얻었다.

[1255] (주의: 방법 20에서, 상기 용매는 N,N-디메틸포름아미드 대신에 디클로로메탄일 수 있다)

[1256] **tert-부틸 N-[1-([[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트:** tert-부틸 N-[1-([[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트는, 방법 18을 사용하여 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트 및 2-브로모-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)아세트아미드로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 30% 내지 45% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. tert-부틸 N-[1-([[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트을 백색 고체로 얻었다 (38 mg, 26%, 2 단계 동안). MS: *m/z* = 522.3 $[M+H]^+$.

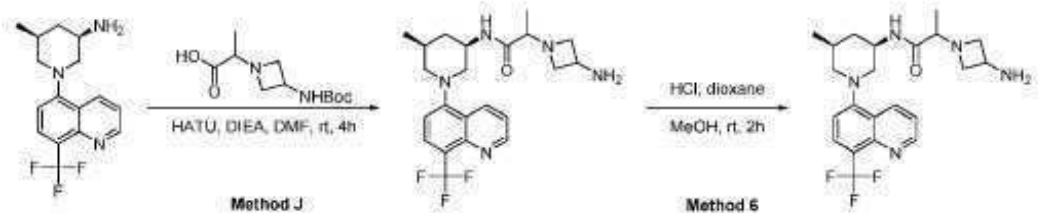
[1257] **방법 21**

[1258] **2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미**

드: 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 N-[1-([[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바모일]메틸)아제티딘-3-일]카르바메이트 (18 mg, 0.03 mmol)의 용액에, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 상기 얻어진 용액 12h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 30% 내지 45% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드를 백색 고체로 얻었다 (7 mg, 44%).

[1259] **화합물 280:** HPLC: 92.4% 순도, RT = 2.48 min. MS: *m/z* = 422.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.38 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.20 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1260] **실시예 80: 화합물 281 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드)의 합성**



[1261]

[1262] **2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드:** 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드는 방법 J 및 6을 사용하여 2-(3-(tert-부톡시카보닐아미노)아제티딘-1-일)프로판산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 30% 내지 37% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드를 백색 고체로 얻었다 (17 mg, 17%, 2 단계 동안).

[1263] **화합물 281:** HPLC: 99.2% 순도, RT = 2.51 min. MS: *m/z* = 436.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dt, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 3H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.31-1.09 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1264] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1265] **화합물 282 (2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-시클로프로필아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.3% 순도, RT = 1.76 min. MS: *m/z* = 407.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.19-9.04 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.84-0.58 (m, 3H), 0.56-0.45 (m, 1H).

[1266] **화합물 288 (2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판산및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 91.7% 순도, RT = 4.98 min. MS: *m/z* = 407.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD,

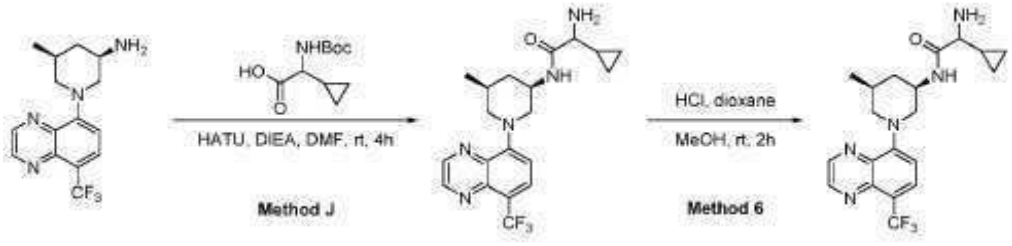
ppm) δ 8.13-9.00 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.28-4.08 (m, 3H), 3.93 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 4H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.21 (td, *J* = 14.0, 11.9 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1267] **화합물 291 (4-아미노-3,3-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드):** 4-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.1% 순도, RT = 1.09 min. MS: *m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.35 (apparent d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.29-0.96 (m, 10H).

[1268] **화합물 476 ((S)-2-아미노-3-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-프로피온아미드):** (3R,5S)-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민 및 (S)-2-tert-부톡시카보닐아미노-3-히드록시-프로피온산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.69 min. MS: *m/z* = 397.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.16 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1269] **화합물 514 (3-아미노-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-부티르아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 3-tert-부톡시카보닐아미노-3-메틸-부티르산으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.10 (s, 4H), 1.68 (s, 2H), 1.06 (s, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$.

[1270] **실시예 81: 화합물 294 (2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드)의 합성**



[1271]

[1272] **2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드:** 2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드는 방법 J 및 6을 사용하여 2-(1-메틸피페리딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 30% 내지 55% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. 2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (30 mg, 38%, 2 단계 동안).

[1273] **화합물 294:** HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.46 min. MS: *m/z* = 408.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.88 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.11 (dd, *J*

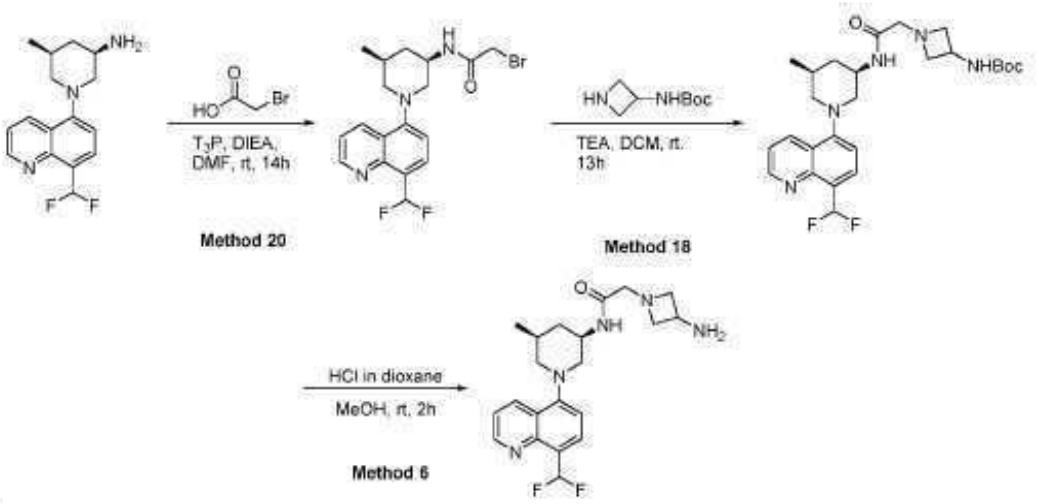
= 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 1H), 1.11-0.96 (m, 4H), 0.64-0.44 (m, 3H), 0.40-0.31 (m, 1H).

[1274] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1275] **화합물 300 (2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 91.9% 순도, RT = 5.29 min. MS: *m/z* = 408.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.63-3.40 (m, 4H), 2.81-2.48 (m, 3H), 2.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.12 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1276] **화합물 301 (4-아미노-3,3-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]부탄아미드):** 4-(tert-부톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 92.8% 순도, RT = 1.06 min. MS: *m/z* = 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.31-4.05 (m, 3H), 2.78-2.46 (m, 4H), 2.19 (s, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.19 (td, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 9H).

[1277] **실시예 82: 화합물 304 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드)의 합성**



[1278]

[1279] **2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드:** 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드는 방법 20, 18, 및 6을 사용하여 2-브로모아세트산, tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트, 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 30% 내지 60% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드를 백색 고체로 얻었다 (20 mg, 12% 3 단계 동안).

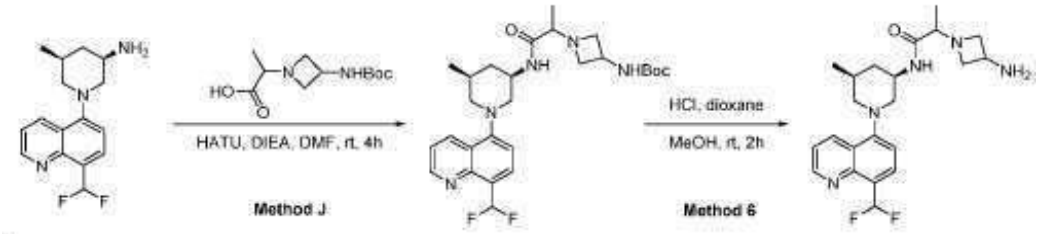
[1280] **화합물 304:** HPLC: 92.6% 순도, RT = 2.72 min. MS: *m/z* = 404.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.88 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.66-8.57 (m, 1H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.85-7.51 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.18 (td, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1281] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1282] **화합물 361 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-((3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일)아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민, 2-브로모아세트산, 및 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 2.27 min. MS: *m/z* = 423.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12-3.92 (m, 3H), 3.5-3.53 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.84-2.64 (m, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1283] **화합물 365 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드 및 폴리포름알데히드로부터. HPLC: 87.4% 순도, RT = 1.21 min. MS: *m/z* = 405.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92-8.82 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.51 (m, 1H),7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.28-4.05 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 4H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.31-1.12 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1284] **실시예 83: 화합물 305 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드)의 합성**



[1285]

[1286] **2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드:** 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드는 방법 J 및 6을 사용하여 2-(1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 포함), 37% 내지 39% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]프로판아미드를 백색 고체로 얻었다 (29 mg, 23%, 2 단계 동안).

[1287] **화합물 305:** HPLC: 94.5% 순도, RT = 1.37 min. MS: *m/z* = 418.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95-7.43 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1288] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1289] **화합물 306 (2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-2-시클로프로필아세트산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 84.9% 순도, RT = 2.57 + 2.60 min. MS: *m/z* = 389.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.54-8.50(m, 1H), 7.99-7.56 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.19-6.98 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.42 (apparent q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.22-1.75 (m, 4H), 1.13-0.92 (m, 5H), 0.68-0.47 (m, 3H), 0.32-0.23 (m, 1H).

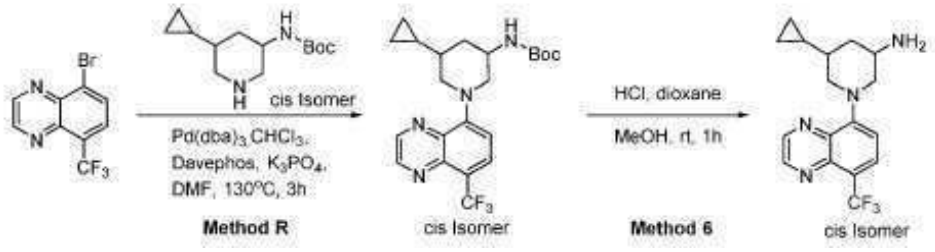
[1290] **화합물 312 (2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)프로판산및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.7% 순도, RT = 6.65 min. MS: *m/z* = 389.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.90 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85-7.50 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.96-3.75 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.24-3.05 (m, 2H), 2.63-2.36 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.22-0.94 (m, 4H).

[1291] **화합물 315 (4-아미노-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 4-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-(8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.7% 순도, RT = 5.17 min. MS: *m/z* = 405.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94-7.45 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.53-2.33 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 4H), 1.18-1.07 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 9H).

[1292] **화합물 324 (2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드):** 2-(1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-일)아세트산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 95.8% 순도, RT = 1.15 min. MS: *m/z* = 390.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.22-4.01 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.65-2.44 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.13 (td, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1293] **화합물 327 (4-아미노-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드):** 4-[[(tert-부톡시)카보닐]아미노]-3,3-디메틸부탄산 및 (3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 90.8% 순도, RT = 1.29 min. MS: *m/z* = 406.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.93-8.82 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23-3.95 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.50 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 9H).

[1294] **실시예 84: 화합물 330 (cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민)의 합성**

[1295] 

[1296] **cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민:** cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민은 방법 R 및 6을 사용하여 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린 및 tert-부틸 cis-5-시클로프로필피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (with 0.05% $NH_3.H_2O$), 36%로 유지, 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민을 노란색 고체로 얻었다 (20 mg, 6.5%, 2 단계 동안).

[1297] **화합물 330:** HPLC: 96.7% 순도, RT = 1.62 min. MS: *m/z* = 337.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.50-2.20 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.15-0.99 (m, 2H), 0.63-0.51 (m, 1H), 0.48-0.34 (m, 2H), 0.24-0.11 (m, 2H).

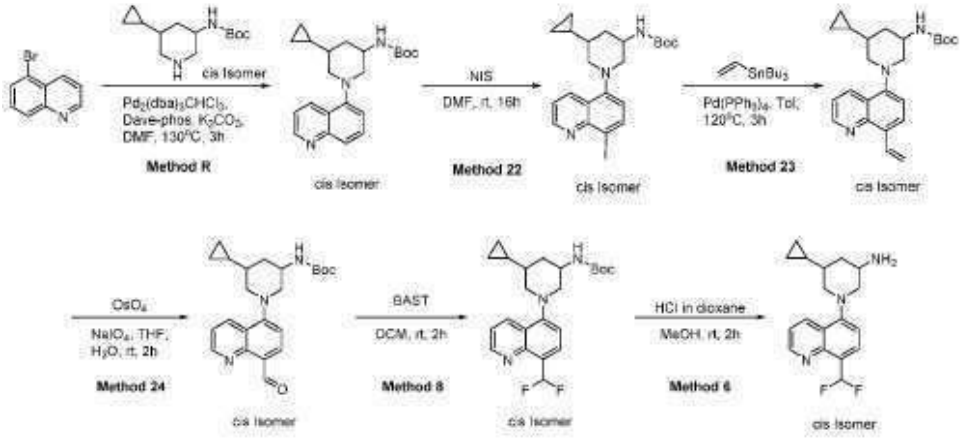
[1298] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1299] **화합물 331 (cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민):** 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린 및 tert-부틸 cis-5-시클로프로필피페리딘-3-일카르바메이트으로부터. HPLC: 93.2% 순도, RT = 2.71 min. MS: *m/z* = 336.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.28-1.03 (m, 2H), 0.66-0.34 (m, 3H), 0.28-0.09 (m, 2H).

[1300] **화합물 333 (cis-5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민):** 5-브로모-8-플루오로퀴놀린 및 tert-부틸 cis-5-시클로프로필피페리딘-3-일카르바메이트으로부터. HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.20 min. MS: *m/z* = 286.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.31-1.07 (m, 2H), 0.67-0.37 (m, 3H), 0.29-0.10 (m, 2H).

[1301] **화합물 334 (cis-5-시클로프로필-1-(8-메톡시퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민):** 5-브로모-8-플루오로퀴놀린 및 tert-부틸 cis-5-시클로프로필피페리딘-3-일카르바메이트로부터. HPLC: 98.0% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 298.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.80 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40-3.10 (m, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.28-1.07 (m, 2H), 0.71-0.56 (m, 1H), 0.44-0.48(m, 2H), 0.18-0.23(m, 2H).

[1302] **실시예 85: 화합물 332 (cis-5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민)의 합성**



[1303]

[1304] **tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필피페리딘-3-일]카르바메이트:** tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트는 방법 R을 사용하여 5-브로모퀴놀린 및 tert-부틸 cis-5-시클로프로필피페리딘-3-일카르바메이트 으로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc 으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 cis-N-[5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (400 mg, 48%).

[1305] **방법 22**

[1306] **tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-요오도퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트:** DMF (10 mL) 중 tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트 (400 mg, 1.03 mmol)의 용액에, NIS (367 mg, 1.55 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(10mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-요오도퀴놀린-

5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (350mg, 69%). MS: *m/z* = 494.2 $[M+H]^+$.

[1307] **방법 23**

[1308] **tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-에테닐퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트:** 톨루엔 (40 mL) 중 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-요오도퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트 (350 mg, 0.67 mmol)의 용액에, $Pd(PPh_3)_4$ (82 mg, 0.07 mmol) 및 트리부틸(에테닐)스탄난 (337 mg, 1.01 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 3 h 동안 120 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(30mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-에테닐퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체 (200 mg, 75%)로 얻었다. MS: *m/z* = 394.2 $[M+H]^+$.

[1309] **방법 24**

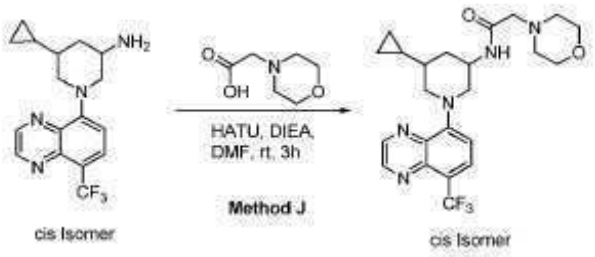
[1310] **tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-포밀퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트:** THF (10 mL) 중 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-에테닐퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트 (200 mg, 0.48 mmol)의 용액에, OsO_4 (13 mg, 0.05 mmol), $NaIO_4$ (435 mg, 1.93 mmol), 및 물 (2.3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. $Na_2S_2O_3$ 용액 (10 mL)의 첨가로 종결하였다. 상기 얻어진 혼합물 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-포밀퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체 (150 mg, 79%)로 얻었다. MS: *m/z* = 396.2 $[M+H]^+$.

[1311] **tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트:** DCM (8 mL) 중 tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-포밀퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트 (150 mg, 0.36 mmol)의 용액에, BAST (252 mg, 1.08 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. 소듐 바이카보네이트 용액 (30 mL)의 추가로 종결하였다. 상기 얻어진 혼합물 에틸 아세테이트(30mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc 로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체 (80 mg, 53%)로 얻었다. MS: *m/z* = 418.2 $[M+H]^+$.

[1312] **cis-5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민:** cis-5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민은 방법 6을 사용하여 tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 DCM 중 MeOH(0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. cis-5-시클로프로필-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민을 밝은 노란색 고체로 얻었다 (14 mg, 40%).

[1313] **화합물 332:** HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.29 min. MS: *m/z* = 318.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.48 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.28-3.07 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.29-1.10 (m, 2H), 0.47-0.60 (m, 1H), 0.55-0.36 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 2H).

[1314] **실시예 86: 화합물 335 cis-(N--5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드)의 합성**



[1315]

[1316] **Cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드:** cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드는 방법 J을 사용하여 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민 으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.0.5% $NH_3.H_2O$ 포함), 46% 내지 52% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. Cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드를 밝은 노란색 고체로 얻었다 (11 mg, 13%).

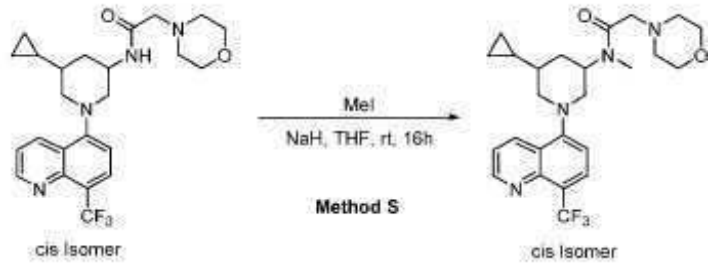
[1317] **화합물 335:** HPLC: 97.2% 순도, RT = 0.90 min. MS: *m/z* = 464.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.85 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m,3H), 3.88-3.62 (m, 4H), 3.22-2.98 (m, 2H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.69-2.42 (m, 4H), 2.22 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.40-1.13 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 1H), 0.52-0.49 (m, 2H), 0.24 (dt, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 2H).

[1318] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1319] **화합물 336 (cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드):** 2-(모르폴린-4-일)아세트산 및 cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 99.3% 순도, RT = 1.91 min. MS: *m/z* = 463.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.65-2.47 (m, 5H), 2.22 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.41 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.26 (q, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.67-0.60 (m, 1H), 0.51-0.48 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H).

[1320] **화합물 338 (cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드):** 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트산 및 cis-5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민으로부터. HPLC: 96.7% 순도, RT = 3.28 min. MS: *m/z* = 476.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 10H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.40 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.71- 0.58 (m, 1H), 0.55-0.41 (m, 2H), 0.30-0.16 (m, 2H).

[1321] **실시예 87: 화합물 337 (cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드)의 합성**

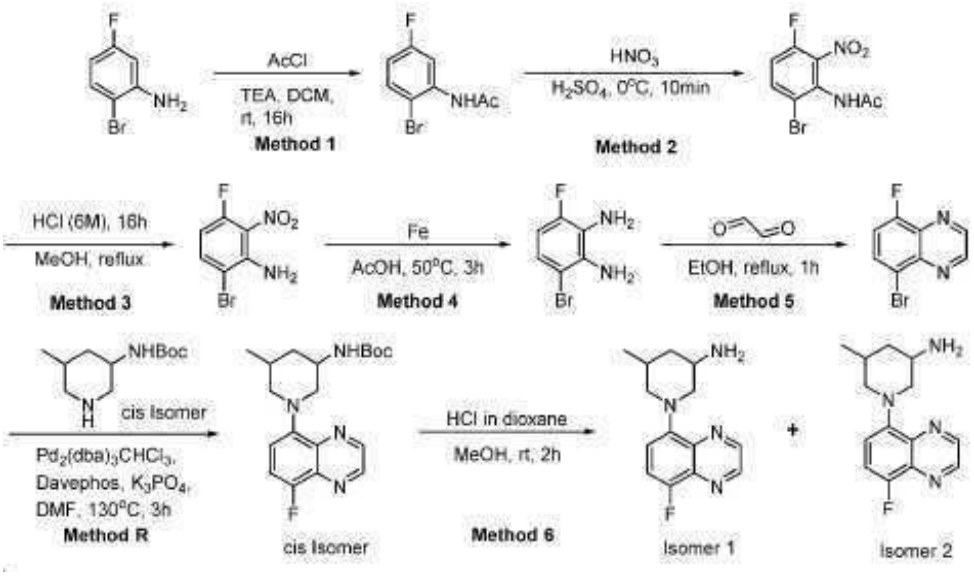


[1322]

[1323] **Cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드:** cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드는 방법 S을 사용하여 MeI 및 cis-N-(5-시클로프로필-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일)-2-모르폴리노아세트아미드로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 52% 내지 59% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. Cis-N-[5-시클로프로필-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드를 밝은 노란색 고체로 얻었다 (20 mg, 23%).

[1324] **화합물 337:** HPLC: 93.0% 순도, RT = 2.58 min. MS: *m/z* = 477.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.94-8.90 (m, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.03 (dd, *J* = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 16.4, 8.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.40-3.10 (m, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 5H), 2.20- 2.00 (m, 1H), 1.70 (dt, *J* = 24.3, 12.0 Hz, 1H), 1.42-1.22 (m, 1H), 0.73-0.59 (m, 1H), 0.57-0.38 (m, 2H), 0.33-0.09 (m, 2H).

[1325] **실시예 88: 화합물 339 및 화합물 340 ((3R,5S)-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 및 (3S,5R)-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**



[1326]

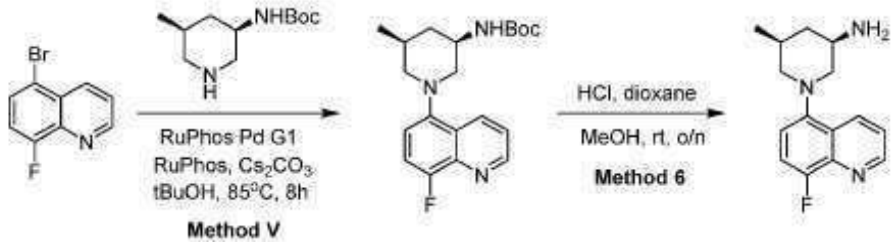
[1327] **(3R,5S)-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민 및 (3S,5R)-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** cis-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민는 방법 1, 2, 3, 4, 5, R, 및 6을 사용하여 2-브로모-5-플루오로벤젠아민, 옥살알데히드, 및 tert-부틸 cis-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 prep-HPLC로 일차로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 5% 내지 47% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 2개 엔안티오머릭 아이소머를 다음 조건하에서 키럴 prep-HPLC로 분리하여 얻었다: 컬럼, CHIRALPAK IE, 2 x 25cm, 5um; 이동상, 헥산 중 EtOH , 30 % 등용매, 25 min; 검출기, UV 254/220 nm.

[1328] **아이소머 1**: (35 mg, 0.13%, 노란색 고체, 7 단계 동안) HPLC: 95.2% 순도, RT = 2.57 min. MS: *m/z* = 261.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.05-8.93 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 0.98-0.72 (m, 4H).

[1329] **아이소머 2**: (33 mg, 0.12%, 노란색 고체, 7 단계 동안) HPLC: 97.3% 순도, RT = 2.58 min. MS: *m/z* = 261.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.05-8.93 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H),

1.97-1.87 (m, 2H), 0.98-0.72 (m, 4H).

[1330] **실시예 89: 화합물 341 ((3R,5S)-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민)의 합성**

[1331] 

[1332] **(3R,5S)-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민:** (3R,5S)-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-아민는 방법 V 및 6을 사용하여 2 단계에 걸쳐 35% 수율로서 5-브로모-8-플루오로퀴놀린 및 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트로부터 제조되었다.

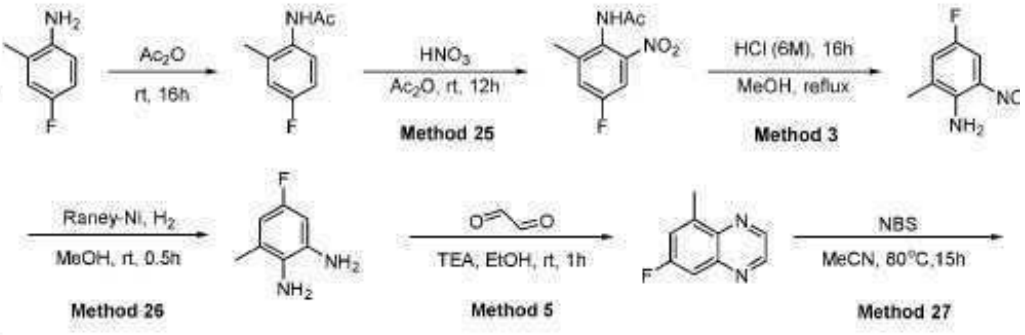
[1333] **화합물 341:** HPLC: 97.7% 순도, RT = 1.45 min. MS: *m/z* = 260 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 16.8, 8.9, 5.2 Hz, 1H), 1.15 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

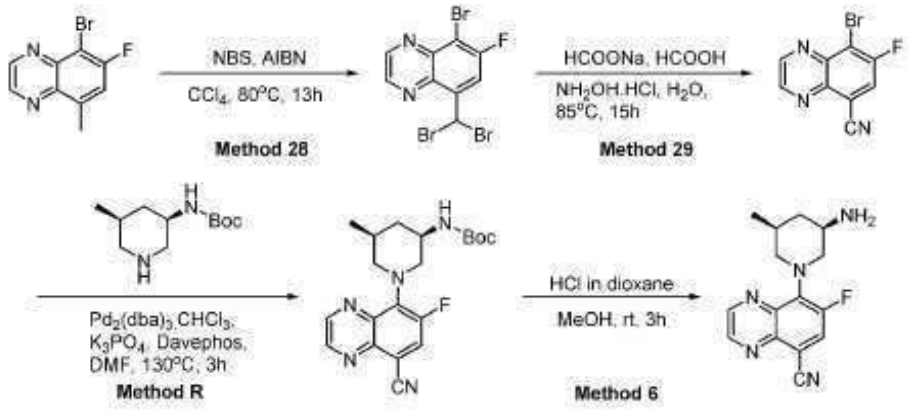
[1334] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1335] **화합물 462 ((3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드):** 5-클로로-8-메틸-퀴놀린 및 tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.37 min. MS: *m/z* = 256 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥시드, ppm) δ 9.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.09 (dt, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 1.33 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1336] **화합물 586 (((3R,5S)-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드):** 5-브로모-8-메틸퀴놀린 및 ((3R,5S)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.60 min. MS: *m/z* = 310.30 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥시드, ppm) δ 9.34 - 9.29 (m, 1H), 9.03 (dd, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (ddt, *J* = 8.6, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.82 (td, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.10 (ddp, *J* = 11.9, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 17.3, 11.2 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.71 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

[1337] **실시예 90: 화합물 342 (8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**

[1338] 



[1339]

[1340] **N-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트아미드:** 4-플루오로-2-메틸아닐린 (3.80 g, 30.37 mmol)을 100 mL 아세틸 무수물에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액 3h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(100 mL)의 첨가로 종결시키고, 얻어진 혼합물을 디클로로메탄(300mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, to 수율로 N-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트아미드을 백색 고체로 얻었다 (2.70 g, 50%). MS: *m/z* = 168.2 $[M+H]^+$.

[1341] **방법 25**

[1342] **N-(4-플루오로-2-메틸-6-니트로페닐)아세트아미드:** 0 °C에서, 아세틱 무수물 (60 mL) 중 N-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트아미드 (2.70 g, 16.15 mmol)의 용액에, HNO_3 (물 중 65%, 3.2 mL, 46.22 mmol)을 20min 동안 적가하였다. 얻어진 혼합물을 이후 15h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 얼음 물 (100 mL)의 첨가로 종결하고, 얻어진 혼합물의 pH 값을 sat. 소듐 바이카보네이트 용액으로 7-8까지 조절하였다. 혼합물을 디클로로메탄(300mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na2SO4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 15% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, N-(4-플루오로-2-메틸-6-니트로페닐)아세트아미드을 갈색 고체로 얻었다 (1.35 g, 39%). MS: *m/z* = 213.1 $[M+H]^+$.

[1343] **4-플루오로-2-메틸-6-니트로아닐린:** 4-플루오로-2-메틸-6-니트로아닐린는 방법 3을 사용하여 N-(4-플루오로-2-메틸-6-니트로페닐)아세트아미드로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (0% 내지 17% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 4-플루오로-2-메틸-6-니트로아닐린을 노란색 고체로 얻었다 (730 mg, 64%). MS: *m/z* = 171.1 $[M+H]^+$.

[1344] **방법 26**

[1345] **5-플루오로-3-메틸벤젠-1,2-디아민:** 메탄올 (10 mL) 중 4-플루오로-2-메틸-6-니트로아닐린 (730 mg, 4.29 mmol)의 용액에, 질소 대기하에서 Raney Ni (95 mg, 11.09 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 플라스크 진공화하고, 수소로 퍼지하였다. 반응 혼합물을 이후 30 min 동안 실온에서 수소 풍선으로 수소 대기하에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고. 상기 여액을 감압하에서 농축하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 35% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-플루오로-3-메틸벤젠-1,2-디아민을 노란색 고체로 얻었다 (631 mg, 97%). MS: *m/z* = 141.1 $[M+H]^+$.

[1346] **7-플루오로-5-메틸퀴녹살린:** 7-플루오로-5-메틸퀴녹살린는 방법 5을 사용하여 5-플루오로-3-메틸벤젠-1,2-디아민 및 옥살알데히드로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (0% 내지 25% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 7-플루오로-5-메틸퀴녹살린을 노란색 고체로 얻었다 (540 mg, 62%). MS: *m/z* = 163.1 $[M+H]^+$.

[1347] **방법 27**

[1348] **5-브로모-6-플루오로-8-메틸퀴녹살린:** 아세토니트릴 (10 mL) 중 7-플루오로-5-메틸퀴녹살린(540 mg, 3.33 mmol)의 용액에, NBS (1425 mg, 8.01 mmol)을 느리게 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 15 h 동안 80 °C에

서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(20mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-6-플루오로-8-메틸퀴녹살린을 백색 고체로 얻었다 (495 mg, 62%). MS: *m/z* = 240.8 $[M+H]^+$.

[1349] **방법 28**

[1350] **5-브로모-6-플루오로-8-메틸퀴녹살린:** 실온에서, CCl_4 중 5-브로모-6-플루오로-8-메틸퀴녹살린 (440 mg, 1.83 mmol)의 용액에, NBS (4275 mg, 24.02 mmol) 및 AIBN (67 mg, 0.40 mmol)을 연속해서 느리게 첨가하였다. 얻어진 용액을 15 h 동안 80 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(20mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 15% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-(디브로모메틸)-6-플루오로퀴녹살린을 노란색 고체로 얻었다 (450 mg, 62%). MS: *m/z* = 400.5 $[M+H]^+$.

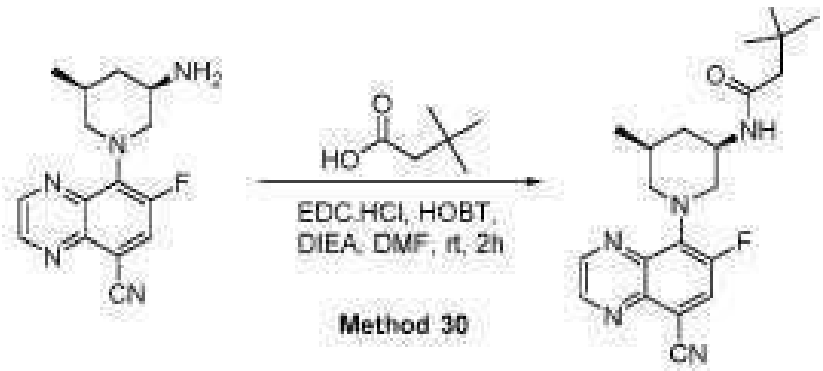
[1351] **방법 29**

[1352] **8-브로모-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴:** HCOOH (10 mL) 중 5-브로모-8-(디브로모메틸)-6-플루오로퀴녹살린 (450 mg, 1.13 mmol)의 용액에, 소듐 포르메이트 (404 mg, 5.94 mmol), $NH_2OH.HCl$ (165 mg, 2.38 mmol), 및 물 (3 mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 15 h 동안 85 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(50mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 17% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 8-브로모-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴을 백색 고체로 얻었다 (240 mg, 84%). MS: *m/z* = 253.8 $[M+H]^+$.

[1353] **8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴:** 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴는 방법 R 및 6을 사용하여 8-브로모-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴 및 tert-부틸 (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 5% 내지 65% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴을 노란색 고체로 얻었다 (55 mg, 48%, 2 단계 동안).

[1354] **화합물 342:** HPLC: 99.2% 순도, RT = 1.08 min. MS: *m/z* = 286.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.1-3.04 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.28-1.92 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1355] **실시예 91: 화합물 343 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드)의 합성**



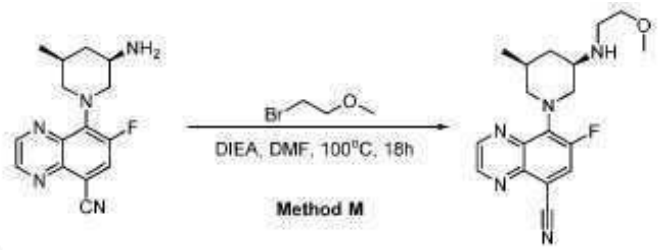
[1356]

[1357] **방법 30**

[1358] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드:** DMF (3 mL) 중 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴 (50 mg, 0.17 mmol)의 용액에, 3,3-디메틸부탄산 (48 mg, 0.42 mmol), HOBT (29 mg, 0.22 mmol), EDCI (51 mg, 0.27 mmol) 및 DIEA (107 mg, 0.83 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(5mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 45% 내지 67% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3-디메틸부탄아미드를 노란색 고체로 얻었다 (35 mg, 52%).

[1359] **화합물 343:** HPLC: 99.5% 순도, RT = 1.85 min. MS: *m/z* = 384.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.09-8.95 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.72-3.93(m,3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.87-2.78 (m 1H), 1.97-1.94 (m, 4H), 1.13-0.89 (m, 13H).

[1360] **실시예 92: 화합물 344 (7-플루오로-8-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카르보니트릴)의 합성**

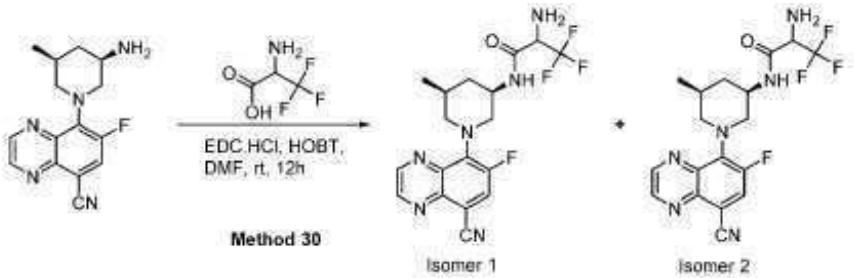


[1361]

[1362] **7-플루오로-8-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴:** 7-플루오로-8-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴은, 방법 M을 사용하여 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴 및 1-브로모-2-메톡시에탄 으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 42% 내지 43% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. 7-플루오로-8-[(3R,5S)-3-[(2-메톡시에틸)아미노]-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴를 노란색 오일로 얻었다 (13 mg, 22%).

[1363] **화합물 344:** HPLC: 98.6% 순도, RT = 1.39 min. MS: *m/z* = 344.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.85 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.14-2.83 (m, 5H), 2.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.13-0.96 (m, 4H).

[1364] **실시예 93: 화합물 345 및 화합물 346 ((2R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (2S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드)의 합성**



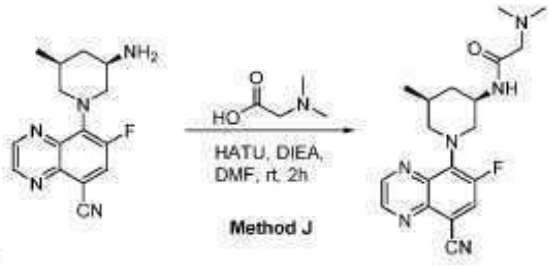
[1365]

[1366] **(2R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 및 (2S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드:** cis-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-3,3,3-트리플루오로프로판아미드는, 방법 30을 사용하여 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로판산 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 40% 내지 45% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 2개 디아스테레오아이소머가 분리되고 얻어졌다.

[1367] **아이소머 1**: (34 mg, 16%, 노란색 고체) HPLC: 97.1% 순도, RT = 1.04 min. MS: *m/z* = 411.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.05-8.95 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1368] **아이소머 2**: (34 mg, 16%, 노란색 고체) HPLC: 96.4% 순도, RT = 2.16 min. MS: *m/z* = 411.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.07-8.97 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.05-3.80 (m, 3H), 3.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1369] **실시예 94: 화합물 347 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드)의 합성**



[1370]

[1371] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드는 방법 J을 사용하여 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]-7-플루오로퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-(디메틸아미노)아세트산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 42% 내지 43% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-6-플루오로퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(디메틸아미노)아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (23 mg, 37%).

[1372] **화합물 347:** HPLC: 97.5% 순도, RT = 0.91 min. MS: *m/z* = 371.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.11-8.95 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1373] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1374] **화합물** **587**

(2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아세트아미드): (3R,5S)-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트산으로부터. HPLC: 99% 순도, RT = 1.90 min. MS: *m/z* = 449.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.93 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 2H),

2.46 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.44 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.15 (dq, *J* = 9.1, 5.9, 4.7 Hz, 2H).

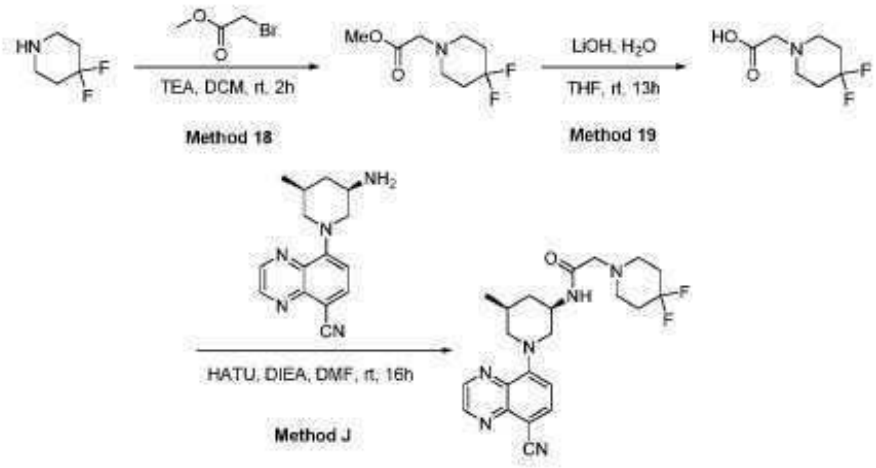
[1375] **화합물 588 (3-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-부티르아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 3-히드록시-3-메틸-부티르산으로부터. HPLC: 98% 순도, RT = 2.06 min. MS: *m/z* = 356.30 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.16 (dd, *J* = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.38 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 1.04 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1376] **화합물 589 (2-시클로프로필-2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 시클로프로필-히드록시-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.09 min. MS: *m/z* = 354.30 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.91 (ddd, *J* = 4.2, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.48 (ddd, *J* = 8.5, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.07 (s, 0H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.65 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 2.31 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 1H), 1.11 - 0.91 (m, 3H), 0.43 - 0.23 (m, 3H).

[1377] **화합물 590 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.71 min. MS: *m/z* = 395.40 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.32 (dt, *J* = 18.2, 10.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.13 (dd, *J* = 10.2, 6.1 Hz, 2H), 1.03 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1378] **화합물 591 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 (1-메틸-피롤리딘-3-일)-아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.65 min. MS: *m/z* = 381.40 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.91 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.40 (ddd, *J* = 9.1, 6.3, 2.7 Hz, 4H), 2.36 - 2.25 (m, 3H), 2.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.12 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.34 (tdd, *J* = 13.0, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 1.03 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1379] **실시예 95: 화합물 348 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-ㅇ일2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)아세트아미드)의 합성**



[1380]

[1381] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)아세트아미드는 방법 18, 19, 및 *J* 을 사용하여 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴, 4,4-디플루오로피페리딘, 메틸 2-브로모아세테이트 및 2-(디메틸아미노)아세트산 으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 42% 내지 55% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (13 mg, 2.7% 3 단계 동안).

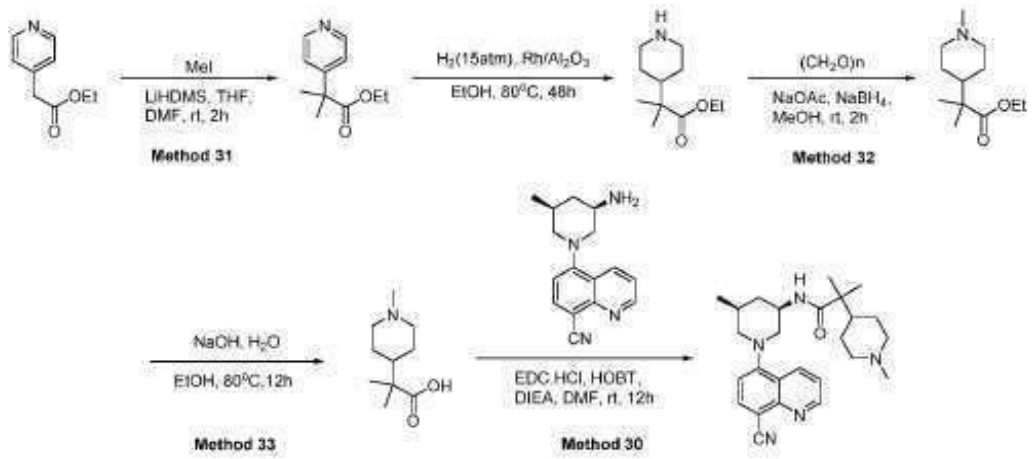
[1382] **화합물 348:** HPLC: 99.4% 순도, RT = 1.51 min. MS: *m/z* = 429.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18-6.98 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.85-2.68 (m, 6H), 2.23-2.00 (m, 6H), 1.30-1.14 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1383] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1384] **화합물 350 (2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-아민 및 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산으로부터. HPLC: 99.1% 순도, RT = 2.83 min. MS: *m/z* = 471.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.57-2.35 (m, 6H), 2.12-1.93 (m, 6H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1385] **화합물 354 (2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민 및 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산으로부터. HPLC: 99.0% 순도, RT = 2.00 min. MS: *m/z* = 472.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.19-3.95 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 5H), 2.07-1.58 (m, 6H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1386] **실시예 96: 화합물 349 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드)의 합성**



[1387]

[1388] **방법 31**

[1389] **에틸 2-메틸-2-(피리딘-4-일)프로파노에이트:** N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 에틸 2-(피리딘-4-일)아세테이트 (1.90 g, 11.50 mmol)의 용액에, LiHMDS 용액 (THF 중 1 M, 14.4 mL, 14.4 mmol)을 느리게 0 °C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 0.5 h 동안 교반하고, 이후 CH_3I (2.61 g, 18.4 mmol)을 느리게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 이후 상기 반응 혼합물에 LiHMDS 용액(THF 중 1 M, 14.4 mL, 14.4 mmol)을 다시 0 °C에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 0.5 h 동안 교반하고, 이후 CH_3I (2.61 g, 18.4 mmol)을 느리게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 2 h 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 얼음물 (50 mL)의 추가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(150mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 25% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 2-메틸-2-(피리딘-4-일)프로파노에이트를 노란색 고체로 얻었다 (1.20 g, 54%). MS: m/z = 194.1 $[M+H]^+$.

[1390] **에틸 2-메틸-2-(피페리딘-4-일)프로파노에이트:** EtOH (20 mL) 중 에틸 2-메틸-2-(피리딘-4-일)프로파노에이트 (1.14 g, 5.92 mmol)의 용액에, Rh/Al_2O_3 (285 mg, 2.77 mmol)을 압력 탱크 내에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12h 동안 4bars의 수소 대기하에서 수소화하였다. 반응이 완결되었을 때, 상기 반응 혼합물 셀라이트 패드를 통해 여과하고. 여액을 감압하에서 농축하고 잔사를 DCM 중 MeOH (0% 내지 50% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 2-메틸-2-(피페리딘-4-일)프로파노에이트를 노란색 오일로 얻었다 (300 mg, 25%). MS: m/z = 200.1 $[M+H]^+$.

[1391] **방법 32**

[1392] **에틸 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노에이트:** 메탄올 (10 mL) 중 에틸 2-메틸-2-(피페리딘-4-일)프로파노에이트 (180 mg, 0.90 mmol)의 용액에, 폴리포름알데히드(836 mg, 9.28 mmol), NaOAc (1.56 g, 18.99 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하고, 이후 $NaBH_4$ (541 mg, 14.31 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가 12 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(20mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 25% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노에이트를 무색 오일 (160 mg, 83%)로 얻었다. MS: m/z = 214.1 $[M+H]^+$.

[1393] **방법 33**

[1394] **에틸 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노에이트:** 실온에서, 에틸 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로파노에이트 (160 mg, 0.75 mmol)을 EtOH (4 mL)에 용해시키고, 여기에 물 (2 mL) 중 소듐 히드록시드 (355 mg, 8.86 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12 h 동안 80 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응

혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% TFA 포함), 0% 내지 15% 그래디언트, 9 min; 검출기, UV 254 nm. 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판산을 무색 오일 (100 mg, 58%)을 얻었다. MS: m/z = 186.0 $[M+H]^+$.

[1395] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드는 방법 30을 사용하여 8-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일]퀴녹살린-5-카보니트릴 및 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge BEH130 Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 26% 내지 45% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드를 노란색 고체로 얻었다 (28 mg, 39%).

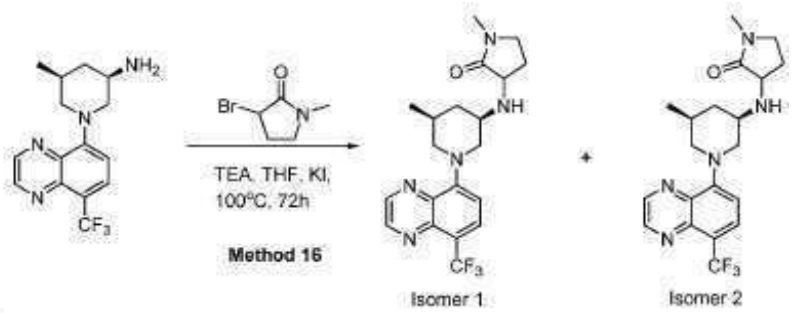
[1396] **화합물 349:** HPLC: 99.9% 순도, RT = 0.67 min. MS: m/z = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.82 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37-4.10 (m, 3H), 3.00-2.78 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.69-1.25 (m, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1397] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1398] **화합물 351 (2-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드):** 2-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드 및 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판산으로부터. HPLC: 96.3% 순도, RT = 3.56 min. MS: m/z = 477.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.15-1.85 (m, 5H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.50-1.10 (m, 7H), 1.05-0.90 (m, 9H).

[1399] **화합물 355 (2-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민 및 2-메틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판산으로부터. HPLC: 97.7% 순도, RT = 2.35 min. MS: m/z = 478.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.95-8.86 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30-4.05 (m, 3H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.90-2.72 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-1.96 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.51-1.26 (m, 4H), 1.15 (s, 6H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1400] **실시예 97: 화합물 352 및 화합물 353 ((3S)-1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온 및 (3R)-1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온)의 합성**



[1401]

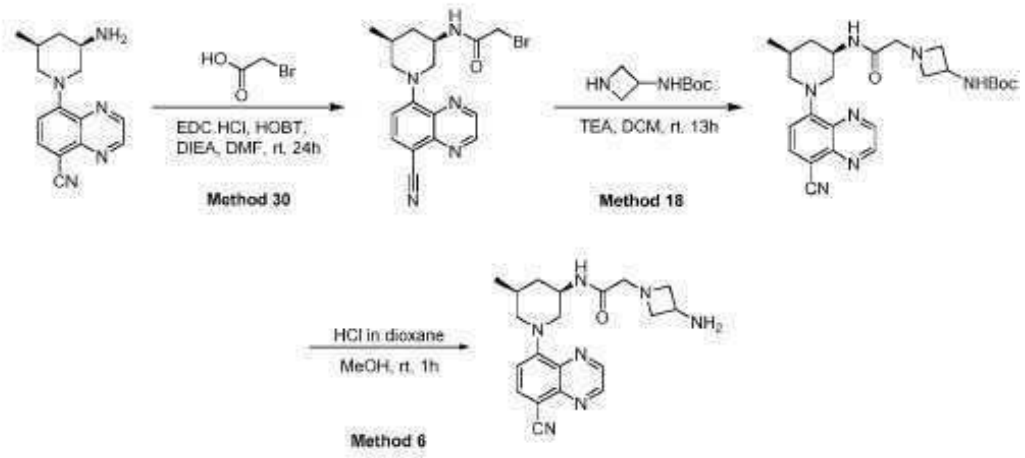
[1402] **(3S)-1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온 및 (3R)-1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온:** cis-1-메틸-3-[[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아미노]피롤리딘-2-온는 방법 16을 사용하여 (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민 및 3-브로

모-1-메틸피롤리딘-2-온으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 prep-HPLC로 일차로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$), 36% 내지 43% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 2개 디아스테레오머릭 아이소머를 다음 조건하에서 키럴 prep-HPLC로 분리하여 얻었다: 컬럼, Lux 5u 셀룰로오스-4, AXIA Packed, 2.12 x 25cm, 5um; 이동상, 헥산 중 EtOH, 50% 등용매 in 12 min; 검출기, UV 254/220 nm.

[1403] **아이소머 1**: (25 mg, 19%, 노란색 고체) HPLC: 95.4% 순도, RT = 2.06 min. MS: *m/z* = 430.3 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.08-8.95 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.47-3.21 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 4H).

[1404] **아이소머 2**: (24 mg, 18%, 노란색 고체) HPLC: 94.7% 순도, RT = 2.22 min. MS: *m/z* = 430.3 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.08-8.95 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.47-3.21 (m, 5H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 4H).

[1405] **실시예 98: 화합물 356 (2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드)의 합성**

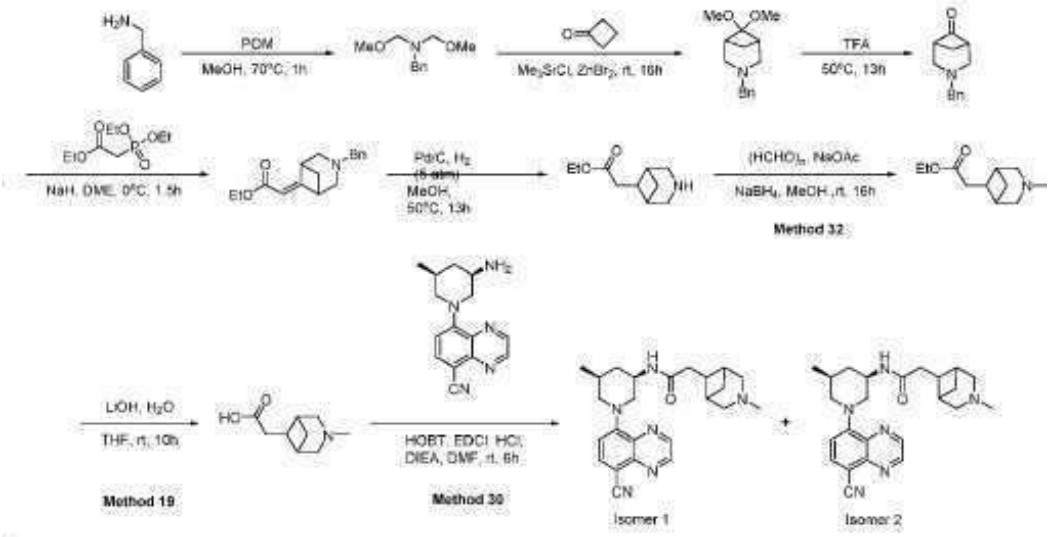


[1406]

[1407] **2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드:** 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드는 방법 30, 18, 및 6을 사용하여, 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴, 2-브로모아세트산, 및 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트 으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 2% 내지 33% 그래디언트, 10 min; 검출기, UV 254 nm. 2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (34 mg, 29%).

[1408] **화합물 356:** HPLC: 97.8% 순도, RT = 0.96 min. MS: *m/z* = 380.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 9.10-8.90 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39-3.85 (m, 3H), 3.70-3.37 (m, 4H), 3.07-2.60 (m, 7H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.93-0.76 (m, 3H).

[1409] **실시예 99: 화합물 357 및 화합물 358 (N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)아세트아미드 및 N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-((1S,5R,6s)-3-메틸-3-아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)아세트아미드)의 합성**



[1410]

[1411] **벤질bis(메톡시메틸)아민:** MeOH (1 L) 중 페닐메탄아민 (95 g, 886.58 mmol)의 용액에, 폴리포름알데히드 (78.4 g, 870.08 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 밤사이 70 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(mL)의 첨가로 종결시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 감압(10mmHg)하에서 증류로 정제하고, 분획물을 70~72 °C에서 수집하여, 벤질bis(메톡시메틸)아민을 무색 액체 (104.0 g, 75%)로 얻었다.

[1412] **벤질bis(메톡시메틸)아민:** DCM (200 mL) 중 벤질bis(메톡시메틸)아민 (16.0 g, 81.94 mmol)의 용액에, 시클로부탄온 (6.8 g, 96.62 mmo), 클로로트리메틸실란 (22.8 g, 210.74 mmol) 및 $ZnBr_2$ (21.7 g, 96.17 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물 물(500mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 90% 그래디언트)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 3-벤질-6,6-디메톡시-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄을 밝은 노란색 오일 (6.4 g, 32%)로 얻었다. MS: m/z = 248.3 $[M+H]^+$.

[1413] **벤질bis(메톡시메틸)아민:** 3-벤질-6,6-디메톡시-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄 (3.6 g, 14.56 mmol)을 느리게 트리플루오로아세트산 (100 mL)에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 이후 13 h 동안 50 °C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, H_2O (50 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물의 pH 값을 sat. 소듐 카보네이트 용액으로 9까지 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 헥산 중 EtOAc (0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 3-벤질-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-온을 갈색 오일로 얻었다 (2.5 g, 84%). MS: m/z = 202.0 $[M+H]^+$.

[1414] **에틸 2-[3-벤질-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일리덴]아세테이트:** 0 °C에서, 에틸렌 글리콜 디메틸에테르 (100 mL) 중 3-벤질-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-온 (2.0 g, 9.83 mmol)의 용액에, 소듐 히드라이드(294 mg, 12.25 mmol)을 느리게 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0 °C에서 10 min 동안 교반하고, 이후 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (3.9 g, 17.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 추가 1.5h 동안 0 °C에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, sat. NH_4Cl 용액의 추가로 종결하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 DCM 중 MeOH(0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 2-[3-벤질-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일리덴]아세테이트를 밝은 노란색 오일 (1.4 g, 53%)로 얻었다. MS: m/z = 272.1 $[M+H]^+$.

[1415] **에틸 2-[3-벤질-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일리덴]아세테이트:** MeOH (100 mL) 중 에틸 2-[3-벤질-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일리덴]아세테이트 (1.4 g, 5.16 mmol)의 용액에, 질소 대기하에서 Pd/C (10%, 400 mg,)

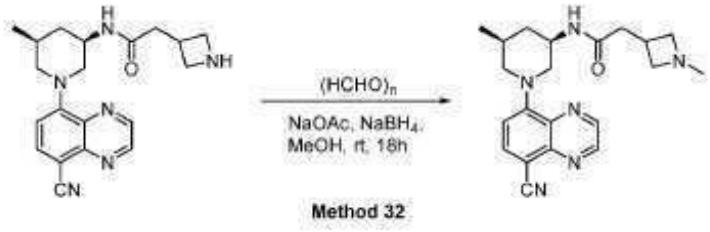
을 실온에서 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공화시키고 수소로 퍼지하였다. 반응 혼합물을 이후 수소 풍선하에서 수소 대기하에서 16h 동안 550℃에서 수소화되었다.. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 에틸 2-[3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-일]아세테이트를 밝은 노란색 오일 (800 mg, 85%)로 얻었다. MS: *m/z* = 184.2 $[M+H]^+$.

[1416] **N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)아세트아미드 및 N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-((1S,5R,6s)-3-메틸-3-아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)아세트아미드:** N-((3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일)-2-(3-메틸-3-아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)아세트아미드는, 방법 32, 19, 및 30을 사용하여 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)퀴녹살린-5-카보니트릴, 에틸 2-(3-아자-비시클로[3.1.1]헵탄-6-일)아세테이트, 및 폴리포름알데히드로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19 x 150 mm 10 um; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 29% 내지 33% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. 2개 디아스테레오아이소머를 분리하고 얻었다.

[1417] **아이소머 1**: (5 mg, 4% 3 단계 동안, 밝은 노란색 고체) HPLC: 96.9% 순도, RT = 2.90 min. MS: *m/z* = 419.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.89 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.85-2.63 (m, 4H), 2.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 5H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1418] **아이소머 2**: (6 mg, 4.4% 3 단계 동안, 밝은 노란색 고체) HPLC: 97.7% 순도, RT = 1.16 min. MS: *m/z* = 419.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.89 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.17-3.04(m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.79-2.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1419] **실시예 100: 화합물 359 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드)의 합성**



[1420]

[1421] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드는 방법 32을 사용하여, 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드 및 폴리포름알데히드로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 25% 내지 31% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (5 mg, 12%).

[1422] **화합물 359:** HPLC: 97.2% 순도, RT = 0.84 min. MS: *m/z* = 379.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.99-8.88 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

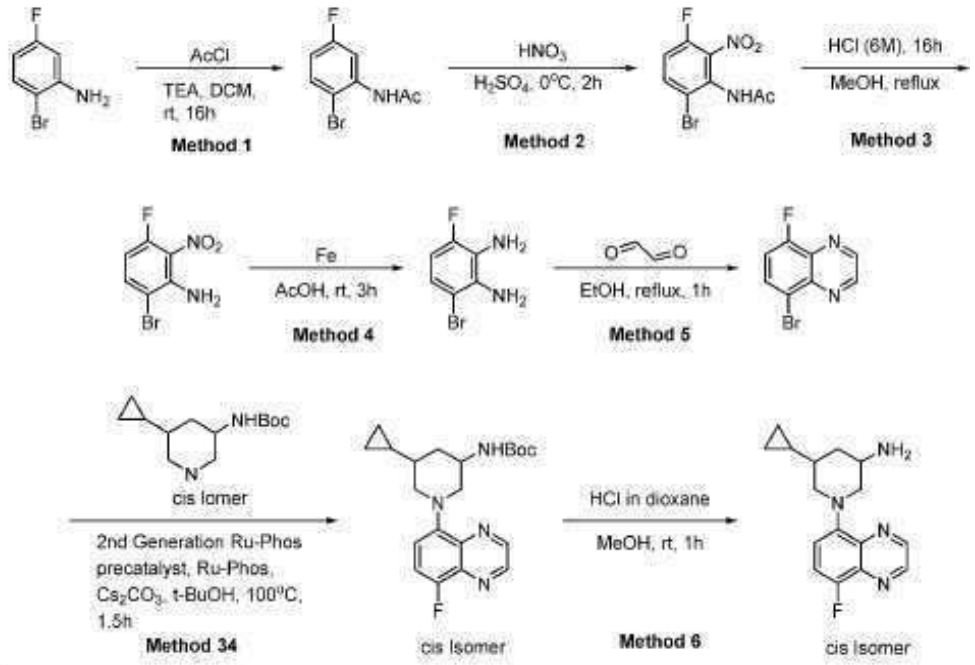
[1423] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1424] **화합물 360 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드):** 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드 및 폴리포름알데히드으로부터. HPLC: 94.0% 순도, RT = 2.27 min. MS: *m/z* = 421.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.48-3.21 (m, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.51-2.28 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.18-0.91 (m, 4H).

[1425] **화합물 363 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드):** 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]아세트아미드 및 폴리포름알데히드로부터. HPLC: 93.5% 순도, RT = 5.81 min. MS: *m/z* = 422.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.08-8.95 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.23-4.04 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 5H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.21-1.02 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1426] **화합물 364 (N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]-2-(1-메틸아제티딘-3-일)아세트아미드):** 2-(아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-1-[8-(디플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-일]아세트아미드 및 폴리포름알데히드로부터. HPLC: 88.7% 순도, RT = 1.24 min. MS: *m/z* = 403.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.55 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.19-0.97 (m, 5H).

[1427] **실시예 101: 화합물 366 (cis-5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민)의 합성**



[1428]

[1429] **5-브로모-8-플루오로퀴녹살린:** 5-브로모-8-플루오로퀴녹살린는 방법 1 내지 5를 사용하여 2-브로모-5-플루오로벤젠아민, 아세틸 클로라이드, 및 옥살알데히드으로부터 제조되었다. 조 생성물을 헥산 중 EtOAc (0% 내지 10% 그래디언트)으로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-8-플루오로퀴녹살린을 백색 고체로 얻었다 (637 mg, 71%, for 5 steps). MS: *m/z* = 226.8 $[M+H]^+$.

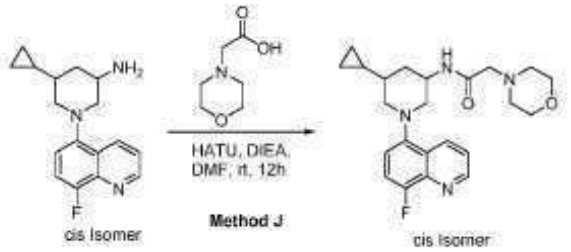
[1430] **방법 34**

[1431] **tert-부틸 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트:** tert-부탄올 (10 mL) 중 5-브로모-8-플루오로퀴녹살린 (66 mg, 0.29 mmol)의 용액에, tert-부틸 N-(5-시클로프로필피페리딘-3-일)카르바메이트 (62 mg, 0.26 mmol), RuPhos (29 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3 (151.6 mg, 0.44 mmol) 및 2nd Generation RuPhos precatalsyt(23 mg, 0.03 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3 h 동안 100 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물(20mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na2SO4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 C18 겔 컬럼을 사용하고 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3) (0% 내지 60% 그래디언트, 30 min)으로 용리하는 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, tert-부틸 N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트를 노란색 고체로 얻었다 (32 mg, 29%). MS: *m/z* = 387.2 $[M+H]^+$.

[1432] **cis-5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민:** cis-5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민는 방법 6을 사용하여 tert-부틸 N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-일]카르바메이트로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 35% 내지 65% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. cis-5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민을 노란색 고체로 얻었다 (7 mg, 29%).

[1433] **화합물 366:** HPLC: 99.0% 순도, RT = 1.78 min. MS: *m/z* = 278.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02-8.92 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.02-1.1 (m, 2H), 0.65-0.32 (m, 3H), 0.16-0.14 (m, 2H).

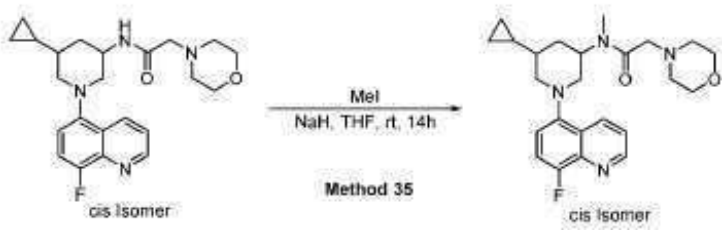
[1434] **실시예 102: 화합물 367 (cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드)의 합성**

[1435] 

[1436] **Cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드:** cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드는 방법 J을 사용하여 cis-5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-아민 및 2-(모르폴린-4-일)아세트산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 36% 내지 47% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. Cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드를 노란색 고체로 얻었다 (50 mg, 62%).

[1437] **화합물 367:** HPLC: 99.9% 순도, RT = 1.09 min. MS: *m/z* = 413.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.86 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dt, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 4H), 3.45-3.26 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.70-2.47 (m, 6H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.43-1.20 (m, 2H), 0.63-0.45 (m, 3H), 0.29-0.12 (m, 2H).

[1438] **실시예 103: 화합물 368 (cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드의 합성**

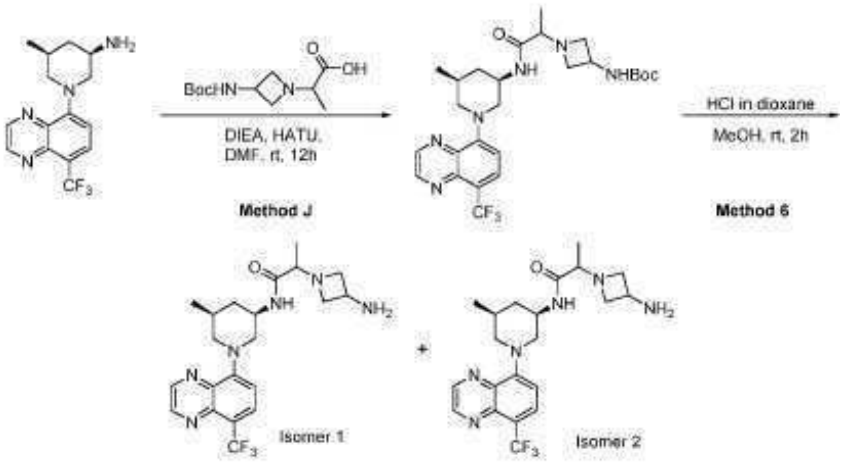
[1439] 

[1440] **방법 35**

[1441] **Cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드:** 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드 (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에, 소듐 히드라이드(17 mg, 0.73 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 10min 동안 실온에서 교반하고, 이후 MeI (294 mg, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가 14 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 물(20mL)의 첨가로 종결시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 조합하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 32% 내지 40% 그래디언트, 8 min; 검출기, UV 254 nm. Cis-N-[5-시클로프로필-1-(8-플루오로퀴놀린-5-일)피페리딘-3-일]-N-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드를 밝은 갈색 고체로 얻었다 (10 mg, 9%).

[1442] **화합물 368:** HPLC: 95.5% 순도, RT = 0.91 min. MS: *m/z* = 427.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (dt, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.71-2.51 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 3H), 0.63-0.59 (m, 1H), 0.53-0.43 (m, 2H), 0.21-0.18 (m, 2H).

[1443] **실시예 104: 화합물 369 및 화합물 370 ((2R)-2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드 및 (2S)-2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드)의 합성**

[1444] 

[1445] **(2R)-2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드 및 (2S)-2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드:**

2-(3-아미노아제티딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드는 방법 J 및 6을 사용하여 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일)피페리딘-3-아민 및 2-(3-(tert-부톡시카보닐아미노)아제티딘-1-일)프로판산으로부터 제조되었다. 조 생성물을 다음 조건하에서 prep-HPLC로 일차로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니

트릴 (10 mmol/L NH_4HCO_3 및 0.1% $NH_3.H_2O$ 포함), 30% 내지 50% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm. 이후 상기 2개 엔안티오머릭 아이소머는, 다음 조건하에서 키럴 prep-HPLC로 분리하여 얻었다: 컬럼, CHIRALPAK IC, 2 x 25cm, 5um; 이동상, 헥산 중 EtOH (0.1% DEA), 30% 등용매, 18 min; 검출기, UV 254/220 nm.

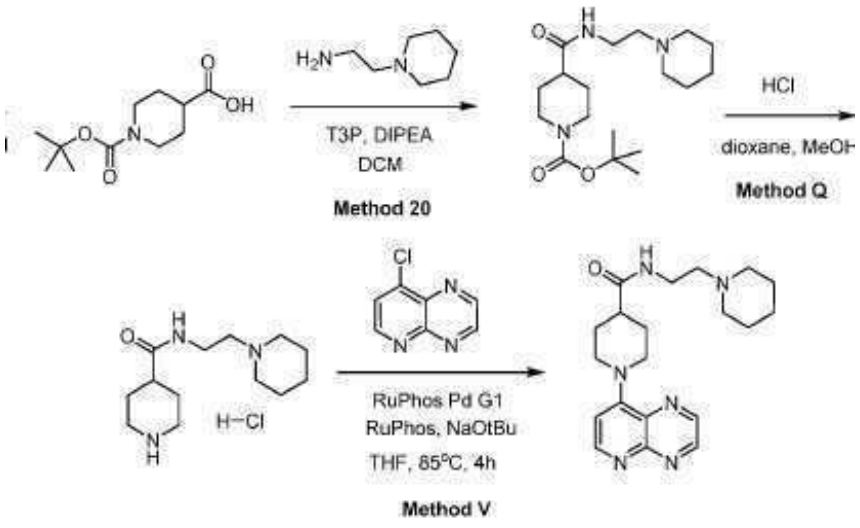
[1446] **아이소머 1**: (18 mg, 26%, 노란색 고체) HPLC: 98.1% 순도, RT = 1.31 min. MS: *m/z* = 437.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.06-8.94 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.20-3.85 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 3H), 2.86-2.51 (m, 6H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.35-0.85 (m, 8H).

[1447] **아이소머 2**: (28 mg, 26%, 노란색 고체) HPLC: 91.6% 순도, RT = 1.28 min. MS: *m/z* = 437.4 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.06-8.94 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14-3.97 (m, 3H), 3.49-3.32 (m, 3H), 2.87-2.52 (m, 4H), 2.20-1.85 (m, 4H), 1.31-0.89 (m, 8H).

[1448] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1449] **화합물 371 및 화합물 372 ((2R)-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드 및 (2s)-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-일]프로판아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴녹살린-5-일]피페리딘-3-아민 및 2-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판산으로부터. 아이소머 1: HPLC: 91.9% 순도, RT = 1.44 min. MS: *m/z* = 466.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.06-8.94 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62-4.46 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 3H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.85-2.50 (m, 4H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.46-1.17 (m, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). 아이소머 2: HPLC: 97.0% 순도, RT = 5.48 min. MS: *m/z* = 466.5 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.09-8.95 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.63 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.24-3.90 (m, 3H), 3.49-3.30 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.83-2.53 (m, 4H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[1450] **실시예 105: 화합물 373 (1-피리도[2,3-b]-8-일-피페리딘-4-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드)의 합성**



[1451]

[1452] **1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드:** 1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드는 방법 20, Q 및 V를 사용하여 3 단계에 걸쳐 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 1-(2-아미노에틸)피페리딘 및 1-tert-부톡시카보닐피페리딘-4-카르복실산로부터 11%

수율로 얻어졌다.

[1453] **화합물 373:** HPLC: 97.0% 순도, RT = 1.13 min. MS: *m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.47 (dt, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 6H), 2.10-2.01 (m, 4H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.60 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.53 -1.39 (m, 2H).

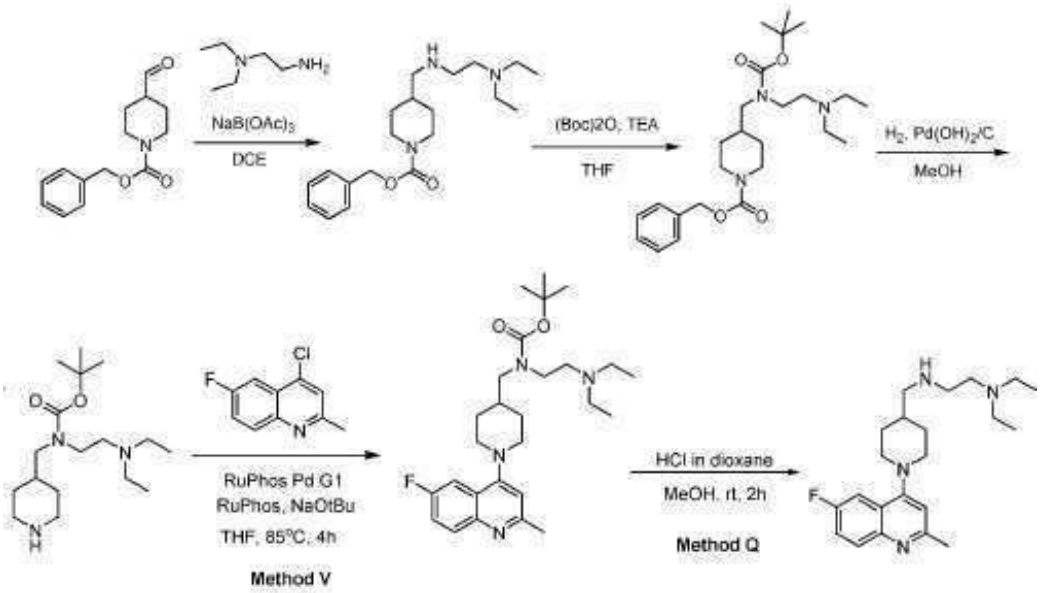
[1454] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1455] **화합물 379 (1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, N,N-디에틸에틸렌디아민 및 1-tert-부톡시카보닐피페리딘-4-카르복실산으로부터. HPLC: 93.2% 순도, RT = 1.06 min. MS: *m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.45 (dt, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 3.32 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 12.7, 8.3, 6.1 Hz, 2H), 2.70-2.49 (m, 6H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.17-1.95 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1456] **화합물 380 (4-[(2-디에틸아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르):** 8-클로로-피리도[2,3-b]피라진, 2-(디에틸아미노)아세트산 히드로클로라이드 및 1-boc-4-(아미노메틸)피페리딘으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 3.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.14-2.96 (m, 5H), 2.54 (q, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 5H), 1.55 (q, *J* = 12.2 Hz, 4H), 1.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 10H).

[1457] **화합물 432 (1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 1-tert-부톡시카보닐피페리딘-4-카르복실산 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: 91.4% 순도, RT = 1.95 min. MS: *m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (dt, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.58 (s, 5H), 2.44 (s, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 4H), 1.20 - 0.83 (m, 6H).

[1458] **실시예 106: 화합물 374 (N,N-디에틸-N'-[1-(6-플루오로-2-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민)의 합성**



[1459]

[1460] **4-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르:** 무수 1,2-디클로로에탄 (80 mL) 중 4-포밀-n-cbz-피페리딘 (2.0 g; 8.09 mmol), N,N-디에틸에틸렌디아민 (1.4 ml; 9.71 mmol) 및 소듐 트리아

세톡시보로히드라이드(1.9 g; 8.90 mmol)의 용액을 65 °C에서 3h 동안 가열하였다. 무색 탁한 용액을 냉각하고, 디클로로메탄 (250 mL)으로 희석하고, 포화된 수성 소듐 카보네이트 (2 x 250 mL)으로 세척하였다. 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고, DCM 중 메탄올의 그래디언트로 용리하는 퓨리플래쉬 40g 30 v m상의 크로마토그래피로 정제하여, 4-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.5 g, 43%)을 얻었다. MS: *m/z* = 348 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.52-7.17 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.48-2.34 (m, 10H), 1.68 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.01 (td, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1461] **4-{[tert-부톡시카보닐-(2-디에틸아미노-에틸)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르:** 무수 THF (15 mL) 중 4-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.5 g; 4.32 mmol), 트리에틸아민 (1.2 mL; 8.63 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 (1.2 ml; 5.18 mmol)의 용액을 밤사이 실온에서 교반하였다. 무색 용액을 감압하에서 농축하고, 잔사를 DCM에 용해시키고, DCM 중 메탄올의 그래디언트로 용리하는 PuriFlash 40g 15㎛ 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여, 4-{[tert-부톡시카보닐-(2-디에틸아미노-에틸)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.57 g; 68%)을 얻었다. MS: *m/z* = 448 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) d 7.46-7.21 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.86-1.69 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (td, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[1462] **4-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르:** 메탄올 (70 mL) 중 -{[tert-부톡시카보닐-(2-디에틸아미노-에틸)-아미노]-메틸}-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (1.6 g; 3.46 mmol)의 용액을, 20 mol% $Pd(OH)_2$/C 촉매 카트리지가 장착된 H-큐브 흐름 수소발생기를 통해 펌프되었고, 50℃까지 가열되었다(완전한 수소 선택, 흐름 속도 1mL/min). 상기 얻어진 무색 용액을 감압하에서 농축하고, 무색 오일을 진공하에서 건조하여 (2-디에틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.06 g; 98%)를 얻었다. MS: *m/z* = 314 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 3.34 (s, 1H), 3.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.48-2.35 (m, 8H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.01 (td, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1463] **N,N-디에틸-N'-[1-(6-플루오로-2-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민:** N,N-디에틸-N'-[1-(6-플루오로-2-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민은 방법 V 및 Q를 사용하여 2 단계에 걸쳐 4-클로로-6-플루오로-2-메틸퀴놀린 및 (2-디에틸아미노-에틸)-피페리딘-4-일메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르으로부터 43% 수율로 제조되었다.

[1464] **화합물 374:** HPLC: >99% 순도, RT = 1.33 min. MS: *m/z* = 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 7.96 (dt, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.70 -2.63 (m, 4H), 2.64-2.51 (m, 5H), 1.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.59 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 5H).

[1465] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1466] **화합물 375 (N,N-디에틸-N'-[1-(6-플루오로-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-6-플루오로퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.23 min. MS: *m/z* = 359 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.69 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.12-7.98 (m, 1H), 7.61 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.0, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 6.2, 5.7 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64-2.47 (m, 6H), 1.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.60 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

[1467] **화합물 376 (N,N-디에틸-N'-[1-(7-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순

도, RT = 1.65 min. MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.88 (td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63-2.40 (m, 6H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77 (ddt, *J* = 13.9, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 1.61 (qd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1468] **화합물 377 (N,N-디에틸-N'-[1-(6-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.59 min. MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.90 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.99 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.77 (ddd, *J* = 12.9, 8.9, 5.3 Hz, 1H), 1.64 (td, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1469] **화합물 378 ([1-(6-플루오로-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아민):** 4-클로로-6-플루오로퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.59 min. MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.05 (s, OH), 1.97 (dd, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 2H), 1.77 (ddtd, *J* = 14.1, 10.3, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.47 (p, *J* = 5.6, 5.1 Hz, 2H).

[1470] **화합물 381 ([1-(6-플루오로-2-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아민):** 4-클로로-6-플루오로-2-메틸퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.34 min. MS: *m/z* = 385 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 7.94 (dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.94 (dd, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 2H).

[1471] **화합물 382 (N,N-디에틸-N'-[1-(6-메톡시-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-6-메톡시퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.31 min. MS: *m/z* = 371 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1472] **화합물 383 (N,N-디에틸-N'-[1-(7-플루오로-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민:** 4-클로로-7-플루오로퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 1.20 min. MS: *m/z* = 359 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 9.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.84 (td, *J* = 12.1, 2.1 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.94 (dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 1.73 (dtt, *J* = 14.1, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 1.57 (qd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1473] **화합물 384 (N,N-디에틸-N'-[1-(6-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-6-메틸퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.36 min. MS: *m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.80 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* =

5.8 Hz, 2H), 2.57-2.49 (m, 7H), 1.94 (dd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 1.73 (ddp, *J* = 9.8, 6.4, 3.8, 3.3 Hz, 1H), 1.60 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1474] **화합물 385 (N,N-디에틸-N'-[1-(6-플루오로-2,3-디메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-6-플루오로-2,3-디메틸퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: 97.2% 순도, RT = 1.33 min. MS: *m/z* = 387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 7.93 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 9.1, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 5H), 2.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.51 (q, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

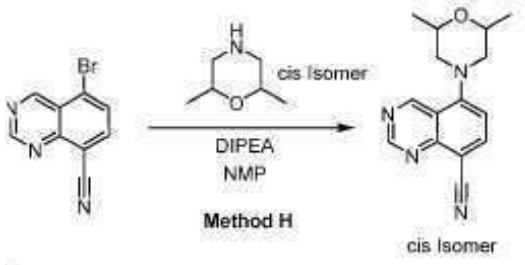
[1475] **화합물 386 (N,N-디에틸-N'-[1-(7-플루오로-2-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-7-플루오로-2-메틸퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.13 min. MS: *m/z* = 373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 7.92 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.81 (td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.93 (dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 2H), 1.73 (dtd, *J* = 13.9, 7.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.56 (qd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1476] **화합물 387 ((2-피페리딘-1-일-에틸)-[1-(6-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-아민):** 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘으로부터. HPLC: 89.3% 순도, RT = 1.57 min. MS: *m/z* =421 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.88 (td, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 2H), 1.76 (dt, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 1.67-1.50 (m, 6H), 1.44 (td, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 2H).

[1477] **화합물 389 (N,N-디에틸-N'-[1-(7-메틸-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-일메틸]-에탄-1,2-디아민):** 4-클로로-7-메틸퀴놀린, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: 96.5% 순도, RT = 1.29 min. MS: *m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.81 (td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62-2.44 (m, 9H), 1.93 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 1.73 (ddq, *J* = 13.9, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.58 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1478] **화합물 401 (5-{4-[(2-디에틸아미노-에틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-일}-퀴놀린-8-카보니트릴):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 4-포밀-n-cbz-피페리딘 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.67 min. MS: *m/z* = 366 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.87 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 6H), 1.96 (tt, *J* = 12.4, 2.1 Hz, 3H), 1.73 (dtt, *J* = 14.0, 6.7, 3.7 Hz, 1H), 1.58 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H).

[1479] **실시예 107: 화합물 393 (cis-5-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-퀴나졸린-8-카보니트릴)의 합성**



[1480]

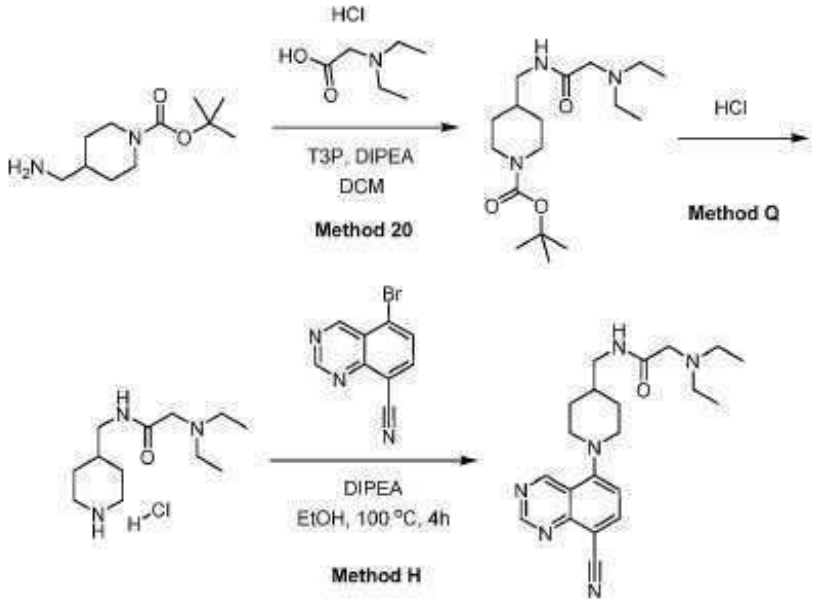
[1481] **Cis-5-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-퀴나졸린-8-카보니트릴: cis-**5-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-퀴나졸린-8-카보니트릴은 방법 H를 사용하여 5-브로모-퀴나졸린-8-카보니트릴 및 cis-2,6-디메틸모르폴린으로부터 79% 수율로 얻어졌다.

[1482] **화합물 393:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.70 min. MS: *m/z* = 269 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.61 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.03 (dqd, *J* = 10.2, 6.3, 2.1 Hz, 2H), 3.41 (dt, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 12.2, 10.3 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[1483] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1484] **화합물 455 (cis-5-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-8-플루오로-피리도[3,4-b]피라진):** 5-클로로-8-플루오로피리도[3,4-b]피라진 및 cis-2,6-디메틸모르폴린으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.38 min. MS: *m/z* = 263 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 2H), 3.91 (dqd, *J* = 10.4, 6.2, 2.2 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 12.9, 10.4 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[1485] **실시예 108: 화합물 395 (N-[1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-2-디에틸아미노-아세트아미드)의 합성**



[1486]

[1487] **N-[1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-2-디에틸아미노-아세트아미드):** N-[1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-2-디에틸아미노-아세트아미드)는 20, Q 및 H를 사용하여 5-브로모-퀴나졸린-8-카보니트릴, 2-(디에틸아미노)아세트산 히드로클로라이드 및 1-boc-4-(아미노메틸)피페리딘으로부터 40% 수율로 3 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1488] **화합물 395:** HPLC: >99% 순도, RT = 1.88 min. MS: *m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.54 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.65 (dt, *J* = 13.0, 2.8 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.01 (td, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.93 (dd, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.84 (dtt, *J* = 14.4, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1489] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1490] **화합물 397 (1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴나졸린-8-카보니트릴, 1-tert-부톡시카보닐피페리딘-4-카르복실산 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC:

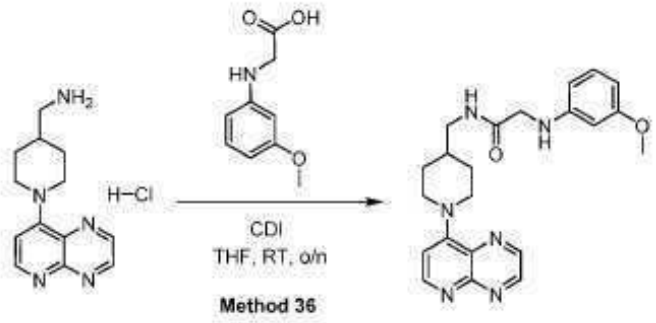
>99% 순도, RT = 1.75 min. MS: *m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.69 (dt, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 2H), 3.34 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.06 (ddd, *J* = 12.3, 10.3, 3.8 Hz, 2H), 2.63-2.47 (m, 6H), 2.39 (tt, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.19-2.03 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1491] **화합물 398 (N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-2-디에틸아미노-아세트아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 2-(디에틸아미노)아세트산 히드로클로라이드 및 2-(디에틸아미노)아세트산 히드로클로라이드으로부터. HPLC: 98.8% 순도, RT = 2.13 min. MS: *m/z* = 380 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.86 (td, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H), 2.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.78 (dtt, *J* = 14.4, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1492] **화합물 403 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 1-tert-부톡시카보닐피페리딘-4-카르복실산 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘으로부터. HPLC: 96.7% 순도, RT = 2.07 min. MS: *m/z* = 392 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.23 (m, 7H), 2.13 (qd, *J* = 12.2, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 4H), 1.53 - 1.36 (m, 2H).

[1493] **화합물 407 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드:** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 1-tert-부톡시카보닐피페리딘-4-카르복실산 및 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: 98.2% 순도, RT = 2.01 min. MS: *m/z* = 380 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.34 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.90 (td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.44 (m, 6H), 2.35 (tt, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 2.22 - 1.92 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1494] **실시예 109: 화합물 404 (2-(3-메톡시-페닐아미노)-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드)의 합성**



[1495]

[1496] **방법 36**

[1497] **2-(3-메톡시-페닐아미노)-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드:** 무수 THF (2.0 ml) 중 2-[(3-메톡시페닐)아미노]아세트산 (77.7 mg; 0.429 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸 (69.6 mg; 0.429 mmol)의 용액을 실온에서 15 min 동안 교반하고, C-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일)-메틸아민 히드로클로라이드 (80.0 mg; 0.286 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤사이 실온에서 교반하고, 이후 감압하에서 농축하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고, DCM 중 메탄올의 그래디언트로 용리하는 PuriFlash NH2 35g 30 v m 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여, 2-(3-메톡시-페닐아미노)-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드 (63 mg; 54.2%)를

얻었다.

[1498] (주의: 방법 36에서, 상기 용매는 THF 대신에 DMF일 수 있다)

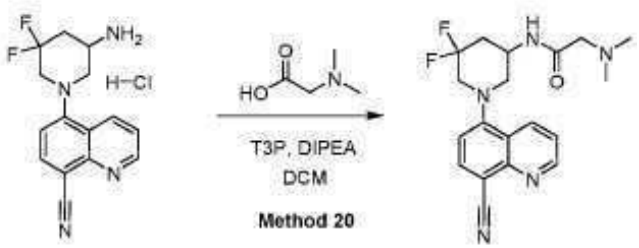
[1499] **화합물 404:** HPLC: >99% 순도, RT = 1.93 min. MS: *m/z* = 407 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.24 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 3H), 1.51 (qd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 2H).

[1500] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1501] **화합물 406 (2-tert-부틸아미노-N-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일메틸)-아세트아미드):** C-(1-피리도[2,3-b]피라진-8-일-피페리딘-4-일)-메틸아민 히드로클로라이드 및 2-(tert-부틸아미노)아세트산 히드로클로라이드로부터. HPLC: 98.1% 순도, RT = 1.11 min. MS: *m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 3.07 (td, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.57 (qd, *J* = 12.3, 11.8, 3.8 Hz, 2H), 1.09 (s, 8H).

[1502] **화합물 413 (2-tert-부틸아미노-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 2-(tert-부틸아미노)아세트산 히드로클로라이드로부터. HPLC: 97.7% 순도, RT = 2.19 min. MS: *m/z* = 380 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.85 (td, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.78 (dddd, *J* = 17.6, 10.3, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H).

[1503] **실시예 110: 화합물 425 (N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드)의 합성**

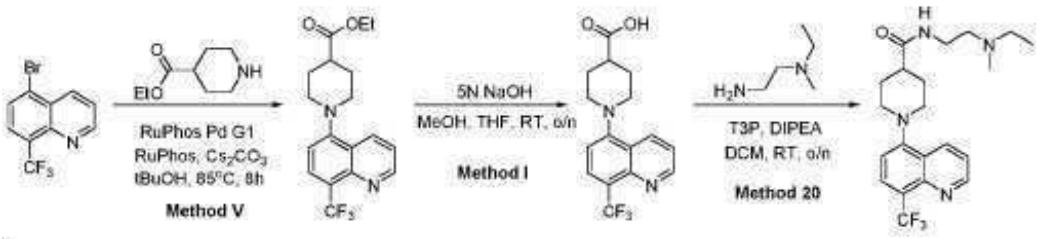


[1504]

[1505] **N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드:** N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드는 방법 20을 사용하여 5-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신로부터 39% 수율로 얻어졌다.

[1506] **화합물 425:** HPLC: 96.6% 순도, RT = 2.16 min. MS: *m/z* = 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.11 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.51 (q, *J* = 10.7, 10.3 Hz, 1H), 3.41 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.56 (s, 1H).

[1507] **실시예 111: 화합물 436 (1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 [2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-아미드)의 합성**



[1508]

[1509] **1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 [2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-아미드:** 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 [2-(에틸-메틸-아미노)-에틸]-아미드는 방법 V, I 및 20을 사용하여, 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 (2-아미노에틸)(에틸)메틸아민으로부터 48% 수율로 3 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1510] **화합물 436:** HPLC: 98.3% 순도, RT = 2.55 min. MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.47 (dt, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.86 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.42 - 2.20 (m, 4H), 2.13 (qd, *J* = 12.1, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.04 (dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H).

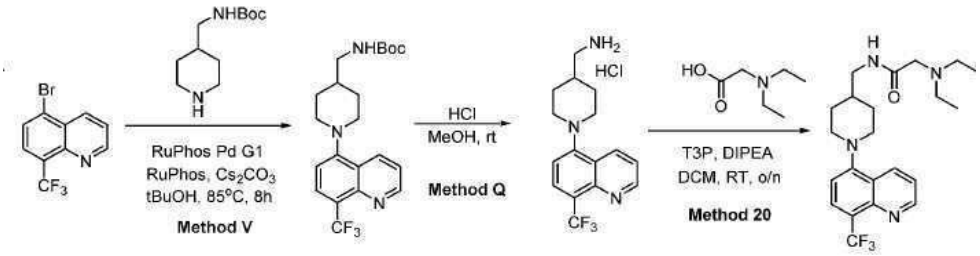
[1511] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1512] **화합물 441 (1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드):** 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘으로부터. HPLC: 98.0% 순도, RT = 2.63 min. MS: *m/z* = 435 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.47 (dt, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 3.37 (td, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 2H), 2.86 (td, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 5H), 2.13 (qd, *J* = 12.1, 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.59 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 2H).

[1513] **화합물 442 (1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (1-메틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미드):** 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 (1-메틸피롤리딘-2-일)메탄아민으로부터. HPLC: 98.7% 순도, RT = 2.55 min. MS: *m/z* = 421 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 13.7, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.47 (dt, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 2H), 3.13 (ddd, *J* = 13.7, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 9.3, 6.8, 2.5 Hz, 1H), 2.86 (tt, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (td, *J* = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 2.14 (qt, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 2H), 2.03 (dd, *J* = 13.5, 3.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H).

[1514] **화합물 446 (1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드):** 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 n,n-디에틸에틸렌디아민으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 2.63 min. MS: *m/z* = 423 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.47 (dt, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 3.34 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.86 (td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 6H), 2.34 (tt, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.12 (qd, *J* = 12.2, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

[1515] **실시예 112: 화합물 443 (2-디에틸아미노-N-[1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드)의 합성**



[1516]

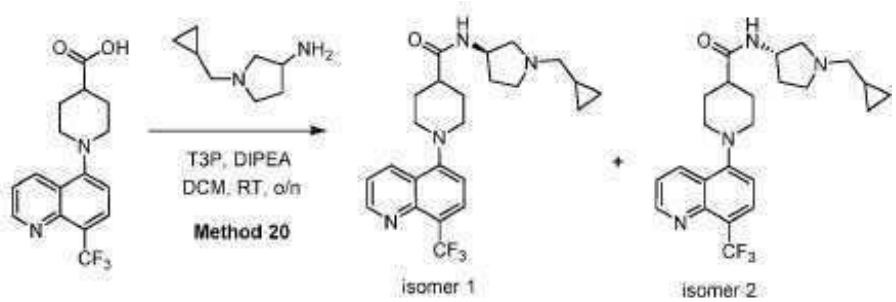
[1517] **2-디에틸아미노-N-[1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드:** 2-디에틸아미노-N-[1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드는 방법 V, Q 및 20을 사용하여, 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴놀린, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 2-(디에틸아미노)아세트산 히드로클로라이드로부터 55% 수율로 3 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1518] **화합물 443:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.76 min. MS: *m/z* = 423 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.43 (dt, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.81 (td, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.89 (dd, *J* = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 1.77 (ddtd, *J* = 13.6, 10.0, 6.6, 3.6 Hz, 1H), 1.62 (qd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[1519] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1520] **화합물 448 (2-피페리딘-1-일-N-[1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-일메틸]-아세트아미드):** 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴놀린, 4-(boc-아미노메틸)피페리딘 및 피페리딘-1-일-아세트산으로부터. HPLC: 97.6% 순도, RT = 2.79 min. MS: *m/z* = 435 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.82 (td, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.89 (dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, 2H), 1.77 (tdd, *J* = 10.0, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 1.54 - 1.42 (m, 2H).

[1521] **실시예 113: 화합물 444 및 화합물 445 (1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((R)-1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 및 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((S)-1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드)의 합성**



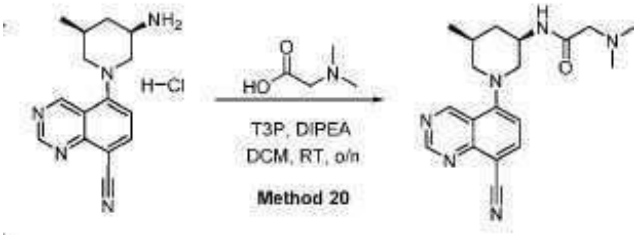
[1522]

[1523] **1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((R)-1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 및 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((S)-1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드:** 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((R)-1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드 및 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((S)-1-시클로프로필메틸-피롤리딘-3-일)-아미드는 방법 20을 사용하여, 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 및 1-(시클로프로필메틸)피롤리딘-3-아민로부터 62% 수율로 얻어졌다. 엔안티오머들을 키럴 SFC 크로마토그래피 (컬럼: 1.0 x 25.0 cm Lux Amylose-1); CO_2 Co-용매 (용매 B): 에탄올, 0.5% 디메틸아민과 함께; 등용매 방법: 55% Co-용매, 10 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 40 °C)를 통해 분리하였다.

[1524] **아이소머 1:** HPLC: 98.6% 순도, RT = 2.84 min. MS: *m/z* = 447 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.50 (dddd, *J* = 10.6, 8.5, 4.5, 2.8 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.02 (td, *J* = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 2.84 (td, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 5H), 2.12 (qd, *J* = 12.0, 11.5, 3.7 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.63 (dtd, *J* = 11.9, 7.9, 3.7 Hz, 1H), 0.89 (dddd, *J* = 11.5, 8.1, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 0.58 - 0.45 (m, 2H), 0.13 (ddd, *J* = 6.7, 4.9, 3.7 Hz, 2H).

[1525] **아이소머 2:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.84 min. MS: *m/z* = 447 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.84 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.19 (m, 4H), 2.12 (qd, *J* = 11.9, 11.4, 3.7 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 0.98 - 0.82 (m, 1H), 0.65 - 0.41 (m, 2H), 0.14 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H).

[1526] **실시예 114: 화합물 447 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드)의 합성**



[1527]

[1528] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴나졸린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드는 방법 20을 사용하여 5-[(3R,5S)-3-아미노-5-메틸-1-피페리딜]퀴나졸린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신을 77% 수율로 얻었다.

[1529] **화합물 447:** HPLC: 97.2% 순도, RT = 2.01 min. MS: *m/z* = 353 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, pppm) δ 9.61 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.92 (ddt, *J* = 11.7, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 12.3, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.18 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1530] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1531] **화합물 460 (2-디메틸아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-플루오로-피리도[3,4-b]피라진-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-1-(8-플루오로-피리도[3,4-b]피라진-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.65 min. MS: *m/z* = 347 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.90 (ddt, *J* = 12.3, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (ddt, *J* = 12.7, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 12.3, 10.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.7, 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (dddt, *J* = 14.9, 10.8, 7.8, 3.6 Hz, 1H), 1.13 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1532] **화합물 466 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 2-모르폴리노아세트산 히드로클로라이드으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.62 min. MS: *m/z* = 383 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.52 (ddt, *J* = 10.8,

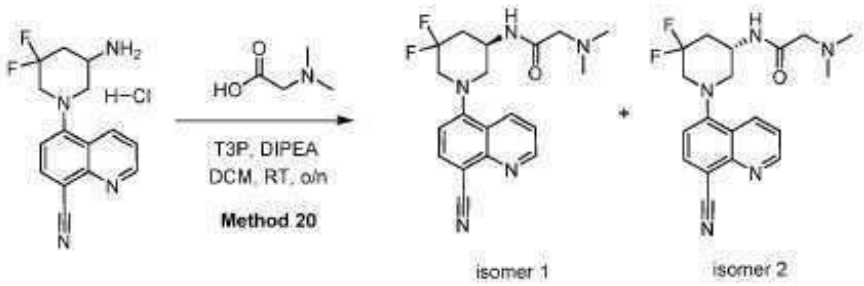
4.1, 1.7 Hz, 1H), 3.22 (ddt, *J* = 11.4, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 4H), 2.39 (td, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 4H).

[1533] **화합물 469 (2-디메틸아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-플루오로-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-1-(8-플루오로-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신으로부터. HPLC: 94.0% 순도, RT = 1.70 min. MS: *m/z* = 345 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.32 (dddd, *J* = 14.6, 10.5, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.52 (ddt, *J* = 10.9, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 3.20 (ddt, *J* = 11.3, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.11 - 0.92 (m, 4H).

[1534] **화합물 470 (N-[(3R,5S)-1-(8-플루오로-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드):** (3R,5S)-1-(8-플루오로-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 2-모르폴리노아세트산 히드로클로라이드으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.73 min. MS: *m/z* = 387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 2H), 1.11 - 0.90 (m, 4H).

[1535] **화합물 471 (N-[(3R,5S)-1-(8-플루오로-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드):** (3R,5S)-1-(8-플루오로-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 1-메틸-4-피페리딘아세트산으로부터. HPLC: >99% 순도, RT = 1.84 min. MS: *m/z* = 399 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dt, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (ddq, *J* = 16.1, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.35 (dt, *J* = 17.8, 10.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.93 (tdd, *J* = 11.7, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 1.80 (dp, *J* = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.04 - 0.91 (m, 4H).

[1536] **실시예 115: 화합물 449 및 화합물 450 (N-[(R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드 및 N-[(S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드)의 합성**

[1537] 

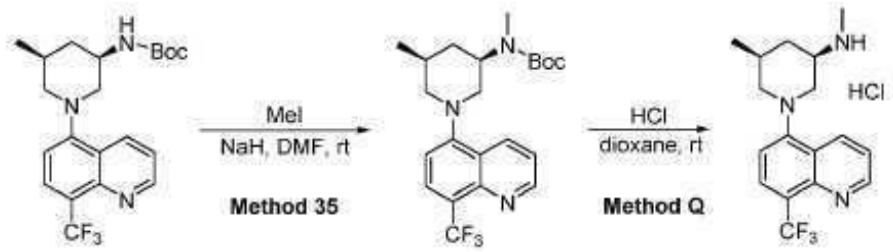
[1538] **N-[(R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드 및 N-[(S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드:** N-[(R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드 및 N-[(S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-디메틸아미노-아세트아미드는 방법 20을 사용하여, 5-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신으로부터 25% 수율로 얻어졌다. 엔안티오머들이 키럴 SFC 크로마토그래피를 통해 분리되었다. (컬럼: 1.0 x 25.0 cm CHIRALPAK IA; CO2 Co-용매 (용매 B): 0.5% 디메틸아민을 갖는 메탄올; 등용매 방법: 45% Co-용매, 6 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 30 °C).

[1539] **아이소머 1:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.06 min. MS: *m/z* = 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.11 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s,

1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.51 (dd, *J* = 21.5, 10.2 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 6H).

[1540] **아이소머 2:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.08 min. MS: *m/z* = 374 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.11 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.51 (q, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.17 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 2.28 (s, 6H).

[1541] **실시예 116: 화합물 451 (메틸-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아민 히드로클로라이드)의 합성**

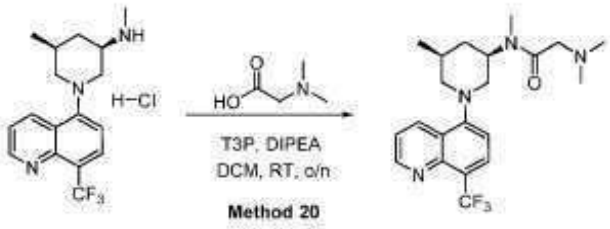


[1542]

[1543] **메틸-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아민 히드로클로라이드:** 메틸-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아민 히드로클로라이드는 방법 35 및 Q을 사용하여, [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 및 요오도메탄으로부터 68% 수율로 2 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1544] **화합물 451:** HPLC: 98.8% 순도, RT = 2.74 min. MS: *m/z* = 324 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥시드, ppm) δ 9.21 (dt, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 9.13 (dt, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.5, 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.72 (tt, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.07 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 1.34 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1545] **실시예 117: 화합물 452 (2-디메틸아미노-N-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드)의 합성**

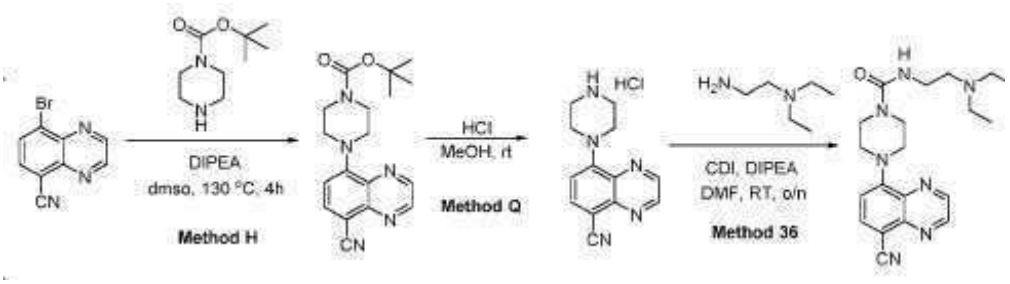


[1546]

[1547] **2-디메틸아미노-N-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드:** 2-디메틸아미노-N-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드는 방법 20을 사용하여 메틸-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아민 히드로클로라이드 및 N,N-디메틸글리신로부터 56% 수율로 얻어졌다.

[1548] **화합물 452:** HPLC: 95.0% 순도, RT = 3.11 min. MS: *m/z* = 409 $[M+H]^+$.

[1549] **실시예 118: 화합물 453 (4-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페라진-1-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드)의 합성**



[1550]

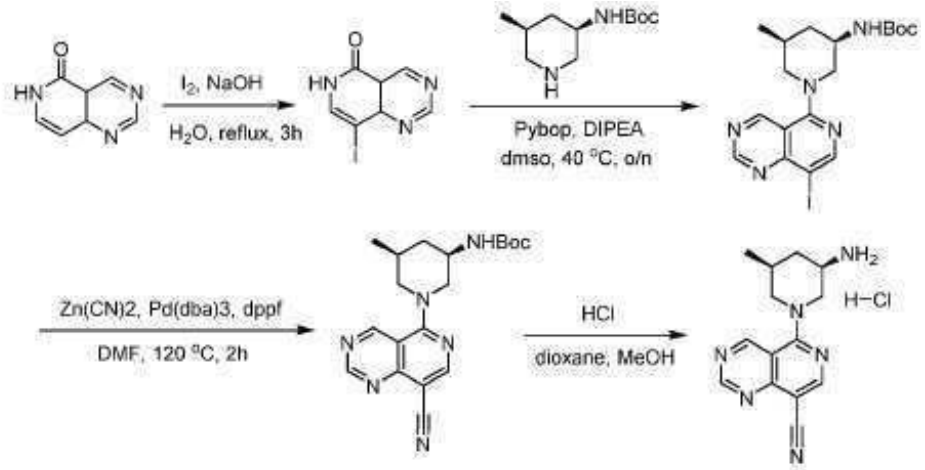
[1551] **4-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페라진-1-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드:** 4-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페라진-1-카르복실산 (2-디에틸아미노-에틸)-아미드는 방법 H, Q 및 36을 사용하여 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 1-boc-피페라진 및 N,N-디에틸에틸렌디아민로부터 11% 수율로 3 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1552] **화합물 453:** HPLC: 96.4% 순도, RT = 1.85 min. MS: *m/z* = 382 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 8H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 1.03 (s, 6H).

[1553] 다음 화합물을 유사한 방법으로 합성하였다:

[1554] **화합물 463 (4-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-피페라진-1-카르복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드):** HPLC: >99% 순도, RT = 1.62 min. MS: *m/z* = 354 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.35 (dt, *J* = 5.9, 4.8 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H).

[1555] **실시예 119: 화합물 458 (5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-피리도[4,3-d]피리미딘-8-카보니트릴 히드로클로라이드)의 합성**



[1556]

[1557] **8-요오도-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온:** 소듐 히드록시드 (15 mL)의 0.4N 용액 중 5H,6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 (500 mg; 3.40 mmol) 및 요오딘 (863 mg; 3.40 mmol)의 혼합물을 3h 동안 환류하에서 가열하였다. 상기 밝은 노란색 현탁액 실온까지 냉각하였다, 물 (30 mL)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 15 min 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 물로 린스하고, 진공하에서 건조하여 8-요오도-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 (727 mg; 76%)을 밝은 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 274 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.15 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

[1558] **[(3R,5S)-1-(8-요오도-피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 무수 DMSO (9 mL) 중 8-요오도-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온(300 mg; 1.10 mmol), tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트(283 mg; 1.32 mmol), pybop (858 mg; 1.65 mmol) 및 DIPEA (574 µl; 3.30 mmol)을 밀봉된 튜브 내에 넣고 밤사이 40℃에서 가열하였다. 밝은 노란색 용액을 실온까지 냉각하고, 포화된 용액의 암

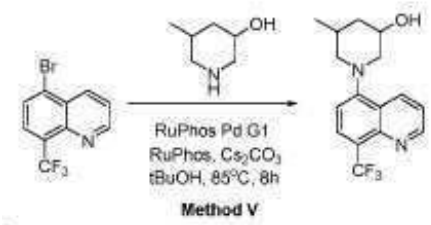
모듐 클로라이드 (100 mL) 위로 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 브라인 (100mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리하는 PuriFlash 컬럼 (25g 30㎛)상의 크로마토그래피로 정제하여, [(3R,5S)-1-(8-요오도-피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (212 mg; 41%)을 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 470 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (ddt, *J* = 12.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (ddt, *J* = 12.9, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.74 (dd, *J* = 12.3, 10.8 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.13 - 0.95 (m, 4H).

[1559] **[(3R,5S)-1-(8-시아노-피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 무수 DMF (3 mL) 중 [(3R,5S)-1-(8-요오도-피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (100 mg; 0.213 mmol), 아연 시아나이드 (62.6 mg; 0.533 mmol), tris(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (19.5 mg; 0.021 mmol) 및 1,1'-bis(디페닐포스피노)페로센 (5.9 mg; 0.011 mmol)의 혼합물을 2h 동안 120 ℃에서 마이크로파조사하였다. 흑색 현탁액을 셀라이트에서 여과하고, 에틸 아세테이트으로 세척하고, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 헥산 및 에틸 아세테이트으로 용리하는 퓨리플래쉬 컬럼 (12g 30ｖm) 상의 크로마토그래피로 정제하여, [(3R,5S)-1-(8-시아노-피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (50 mg; 64%)을 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 369 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.54 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 12.6, 11.0 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1560] **5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-피리도[4,3-d]피리미딘-8-카보니트릴 히드로클로라이드:** 디옥산 중 염산 (692 μl; 2.77 mmol) 4M 용액을, 메탄올 (2 mL) 중 [(3R,5S)-1-(8-시아노-피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (34.0 mg; 0.092 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤사이 실온에서 교반하였다. 노란색 용액을 감압하에서 농축하고, 잔사를 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트을 첨가하였다 (10 mL). 노란색 현탁액을 여과하고, 노란색 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에서 건조하여 5-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-피리도[4,3-d]피리미딘-8-카보니트릴 히드로클로라이드 (18 mg; 64%)을 노란색 고체로 얻었다.

[1561] **화합물 453:** HPLC: >99% 순도, RT = 1.42 min. MS: *m/z* = 269 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥시드, ppm) δ 9.58 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.51 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1562] **실시예 119: 화합물 461 (cis-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-올)의 합성**

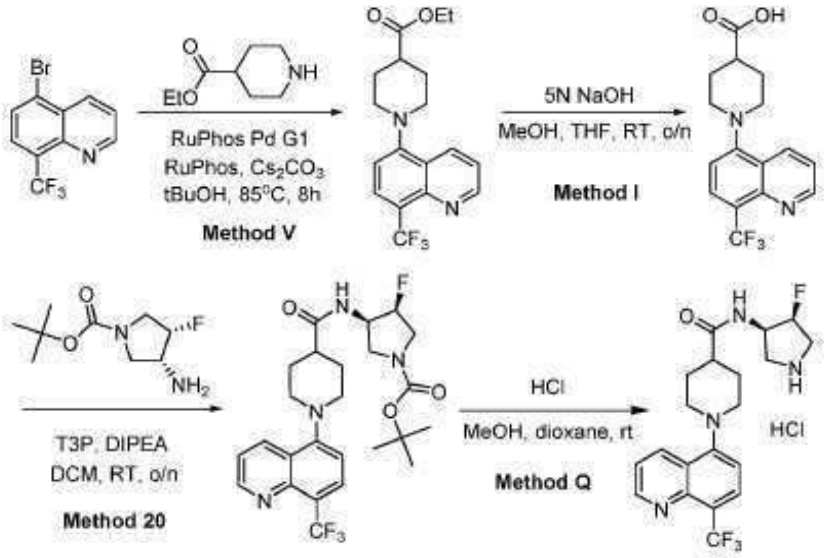
[1563] 

[1564] **cis-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-올:** cis-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-올은, 방법 V를 사용하여 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀론 및 cis-5-메틸-피페리딘-3-올로부터 7% 수율로 얻어졌다.

[1565] **화합물 461:** HPLC: 95.7% 순도, RT = 3.67 min. MS: *m/z* = 311 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 9.04 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.57 (ddt, *J* = 11.0, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 3.30 (ddt, *J* = 11.7, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 11.0, 10.0 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.26 (dtd, *J* = 11.8, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.10 (dddt, *J* = 11.9, 10.6, 6.6, 4.0 Hz, 1H),

1.12 (td, *J* = 12.1, 10.8 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1566] **실시예 120: 화합물 464 (1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((3R,4S)-4-플루오로-피롤리딘-3-일)-아미드 히드로클로라이드)의 합성**

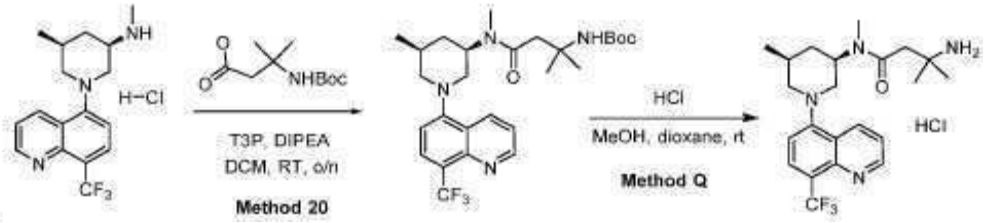


[1567]

[1568] **1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((3R,4S)-4-플루오로-피롤리딘-3-일)-아미드 히드로클로라이드:** 1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-4-카르복실산 ((3R,4S)-4-플루오로-피롤리딘-3-일)-아미드 히드로클로라이드는 방법 V, I, 20 및 Q 을 사용하여 5-브로모-8-(트리플루오로메틸)퀴놀론, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 및 (3R,4S)-3-아미노-4-플루오로-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 45% 수율로 4 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1569] **화합물 464:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.45 min. MS: *m/z* = 411 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 중수소 옥시드, ppm) δ 8.97 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.42 (dt, *J* = 52.4, 3.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 3H), 3.52 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.17 - 1.92 (m, 4H).

[1570] **실시예 121: 화합물 465 (3-아미노-3,N-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-부티르아미드)의 합성**

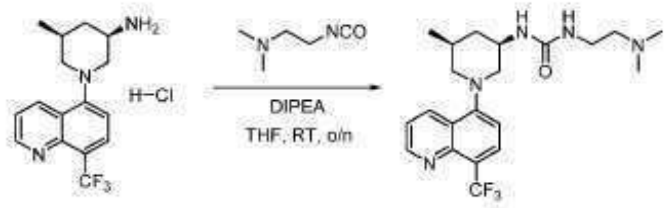


[1571]

[1572] **3-아미노-3,N-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-부티르아미드:** 3-아미노-3,N-디메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-부티르아미드는 방법 20 및 Q 을 사용하여 메틸-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아민 히드로클로라이드 및 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄산으로부터 13% 수율로 2 단계에 걸쳐 얻어졌다.

[1573] **화합물 465:** HPLC: 93.2% 순도, RT = 3.29 min. MS: *m/z* = 423 $[M+H]^+$.

[1574] **실시예 121: 화합물 477 (1-(2-디메틸아미노-에틸)-3-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-우레아)의 합성**

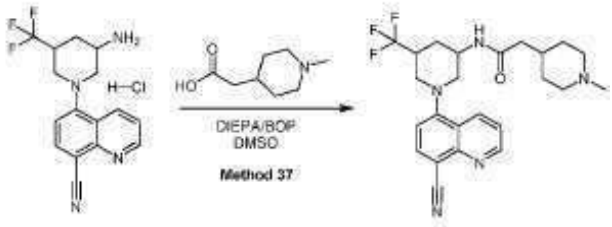


[1575]

[1576] **1-(2-디메틸아미노-에틸)-3-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-우레아:** THF 중 (3R,5S)-1-[8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-일]-5-메틸피페리딘-3-아민 (1.0 eq.)의 용액에 DIEA (5.0 eq.)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 10 min 동안 교반하고, 이후 상기 플라스크를 (2-이소시아나토에틸)디메틸아민으로 충전하였다. 상기 반응물을 16 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19 mm x 150 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (0.05% $NH_3.H_2O$ 포함), 30% 내지 65% 그래디언트, 7 min; 검출기, UV 254 nm.

[1577] **화합물 477:** HPLC: >99% 순도, RT = 2.86 min. MS: *m/z* = 424.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.00 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.98 (d, *J* = 20.5 Hz, 2H), 1.03 - 0.88 (m, 4H).

[1578] **실시예 122: 화합물 478 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드)의 합성**



[1579]

[1580] **방법 37**

[1581] **cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드:** DMSO (2 mL) 중 cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 (100 mg; 0.28 mmol), (1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트산 (53 mg; 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL; 0.84 mmol)의 용액을 실온에서 5 min 동안 교반하고, 이후 bop (149 mg; 0.34 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1hr 동안 교반하고, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$), 30% 내지 70% 그래디언트로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)로 정제하여, cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드을 백색 고체로 얻었다 (70 mg, 54%).

[1582] **화합물 478:** ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (tt, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.16 - 2.94 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (ddt, *J* = 14.5, 9.0, 2.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.46 (m, 4H), 1.32 (dt, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 2H). MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$.

[1583] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1584] **화합물 481 (cis-N-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-3-히드록시-3-메틸-부티르아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 3-히드록시-3-메틸-부티르산으로부터. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.07 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59

(dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.57 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.53 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 6H). MS: m/z = 421 $[M+H]^+$.

[1585] **화합물 484**

(2-(1-히드록시-시클로헥실)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드): (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 (1-t부톡시카보닐아미노-시클로헥실)-아세트산으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 8.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.50 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.14 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.35 (m, 11H), 1.16 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H). MS: m/z = 449 $[M+H]^+$.

[1586] **화합물 485**

(2-(1-히드록시-시클로헥실)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드): (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 3-히드록시-3-메틸-부티르산으로부터.^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 8.94 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (ddt, J = 17.3, 13.6, 6.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.55 - 2.37 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.27 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 1.17 (q, J = 12.6 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: m/z = 410 $[M+H]^+$.

[1587] **화합물 490 (cis-N-[(1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-아제티딘-3-일)-아세트아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (1-메틸-아제티딘-3-일)-아세트산 히드로클로라이드으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.24 (tdd, J = 7.2, 4.0, 2.1 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.50 (q, J = 12.3 Hz, 1H). MS: m/z = 432 $[M+H]^+$.

[1588] **화합물 491 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-아제티딘-3-일)-아세트아미드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (1-히드록시-시클로헥실)-아세트산으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 3.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.65 - 1.28 (m, 9H), 1.19 (q, J = 10.7, 10.1 Hz, 1H). MS: m/z = 461 $[M+H]^+$.

[1589] **화합물 496 (cis-N-[-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-4-옥소-부티르아미드):** cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아믹산 메틸 에스테르 및 1-메틸-피페라진으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (q, J = 12.3 Hz, 1H). MS: m/z = 503 $[M+H]^+$.

[1590] **화합물 554 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드):** 3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 1-

메틸-4-피페리딘아세트산으로부터. MS: *m/z* = 396 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.03 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H),3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 3H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 1.05 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1591] **화합물 555 (3-히드록시-3-메틸-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-부티르아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 beta-히드록시이소발레르산으로부터. MS: *m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (dd, *J* = 23.0, 11.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1592] **화합물 556 (2-(1-메틸-아제티딘-3-일)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 (1-메틸-아제티딘-3-일)-아세트산 히드로클로라이드으로부터. MS: *m/z* = 357 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.23 (ddt, *J* = 8.4, 4.6, 2.4 Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.73 (td, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (dt, *J* = 15.1, 11.0 Hz, 2H), 2.32 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.05 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1593] **화합물 557 (3-{[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일카르바모일]-메틸}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 3-카르복시메틸-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르으로부터. MS: *m/z* = 454 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.14 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

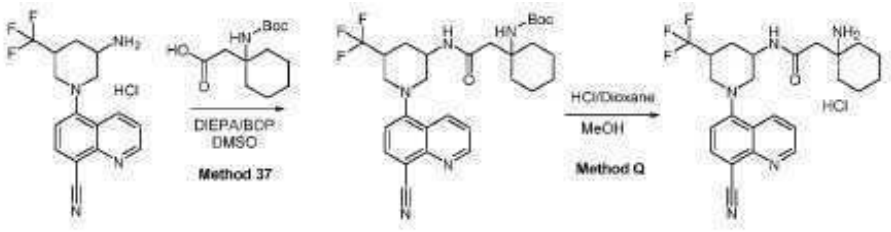
[1594] **화합물 558 ((R)-2-시클로프로필-2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 시클로프로필-히드록시-아세트산으로부터. MS: *m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.19 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.42 - 0.23 (m, 4H).

[1595] **화합물 559 ((S)-2-시클로프로필-2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 시클로프로필-히드록시-아세트산으로부터. MS: *m/z* = 355 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.20 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.42 - 0.25 (m, 4H).

[1596] **화합물 560 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및

(1-메틸-피롤리딘-3-일)-아세트산 히드로클로라이드으로부터. MS: *m/z* = 382 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (dt, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.49 (td, *J* = 10.9, 6.8 Hz, 2H), 2.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.22 - 1.99 (m, *J* = 5.1 Hz, 4H), 1.53 (dp, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 1.14 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1597] **실시예 123: 화합물 479 (cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드)의 합성**



[1598]

[1599] **Cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드:** Cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드는 방법 37 및 Q 을 사용하여 cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (1-tert-부톡시카보닐아미노-시클로헥실)-아세트산으로부터 제조되었다.

[1600] **화합물 479:** ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.15 - 2.86 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 3H), 1.70 - 1.21 (m, 11H). MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$.

[1601] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1602] **화합물 483 (2-(1-아미노-시클로헥실)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 2-(1-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}시클로헥실)아세트산으로부터. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, ppm) δ 8.95 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.50 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.35 (m, 11H), 1.16 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). MS: *m/z* = 449 $[M+H]^+$.

[1603] **화합물 486 및 화합물 487 (rac-(R)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-시클로프로필-아세트아미드 및 rac-(S)-2-아미노-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-2-시클로프로필-아세트아미드):** cis-5-((3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 tert-부톡시카보닐아미노-시클로프로필-아세트산으로부터. 아이소머 1: ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (dq, *J* = 11.3, 5.2, 4.3 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.12 - 2.84 (m, 2H), 2.73 - 2.50 (m, 2H), 1.65 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (dtd, *J* = 13.2, 8.3, 4.9 Hz, 1H), 0.68 - 0.23 (m, 3H). MS: *m/z* = 418 $[M+H]^+$. 아이소머 2: ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 15.4, 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.18 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.63 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.03 (qt, *J* = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 0.72 - 0.51 (m, 2H), 0.41 (ddq, *J* = 45.4, 9.3, 5.0 Hz, 2H). MS: *m/z* = 418 $[M+H]^+$.

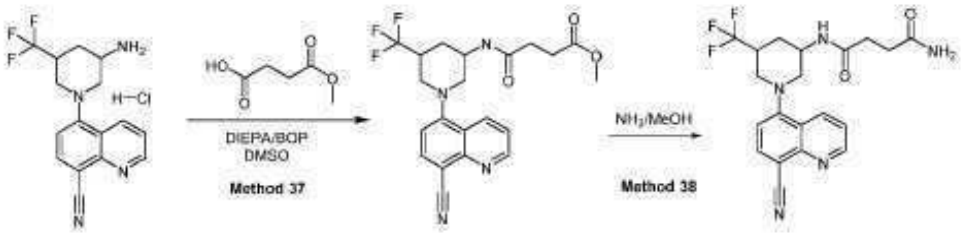
[1604] **화합물 493 (2-(4-아미노-테트라히드로-피란-4-일)-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아세트아미드 히드로클로라이드):** cis-5-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (4-tert-부톡시카보닐아미노-테트라히드로-피란-4-일)-아세트산으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ä 9.08 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 3H), 7.72 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 3H), 3.67 - 3.42 (m, 4H), 3.33 - 3.11 (m, 1H), 2.98 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 3H), 2.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.88 - 1.41 (m, 5H). MS: m/z = 462 $[M+H]^+$.

[1605] **화합물 561 ((R)-2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 tert-부톡시카보닐아미노-시클로프로필-아세트산으로부터. MS: m/z = 354 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ 9.02 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.50 (td, J = 10.9, 6.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72 - 0.53 (m, 3H), 0.37 - 0.33 (m, 1H).

[1606] **화합물 562 ((S)-2-아미노-2-시클로프로필-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 tert-부톡시카보닐아미노-시클로프로필-아세트산으로부터. MS: m/z = 354 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d, ppm) δ 8.99 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 2H), 4.96 (bs, 3H), 4.25 (bs, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.61 - 2.43 (m, 1H), 2.39 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.57 (bs, 3H), 0.38 (bs, 1H).

[1607] **화합물 563 (2-(1-아미노-시클로헥실)-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 (1-tert-부톡시카보닐아미노-시클로헥실)-아세트산으로부터, 이어서 방법 Q를 사용하여 de-Boc하여 제조되었다. MS: m/z = 396 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-$d4$, ppm) δ 9.02 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), , 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.70 - 2.41 (m, 4H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.47 (m, 9H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.16 (q, J = 12.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1608] **실시예 124: 화합물 480 (cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아미드)의 합성**



[1609]

[1610] **Cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아믹산 메틸 에스테르:** Cis-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아믹산 메틸 에스테르는 방법 37을 사용하여 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 숙신산 모노메틸 에스테르 으로부터 제조되었다 .

[1611] **방법 38**

[1612] **cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아미드:** 메탄올 중 암모니아 7.0M(2.00 mL; 14.00 mmol)에서 cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아믹산 메틸 에스테르 (55mg; 0.13 mmol)의 용액을 60° C에서 1hr 동안 교반하고, 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$), 20% 내지 70% 그래디언트으로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)으로 정제하여, cis-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아미드 (5 mg, 9%)을 얻었다.

[1613] **화합물 480:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.50 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS: *m/z* = 420 $[M+H]^+$.

[1614] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1615] **화합물 482 (cis-4-아제티딘-1-일-N-[(1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-4-옥소-부티르아미드):** cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아믹산 메틸 에스테르 및 아제티딘으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.79 (td, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.38 - 1.99 (m, 7H), 1.50 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$.

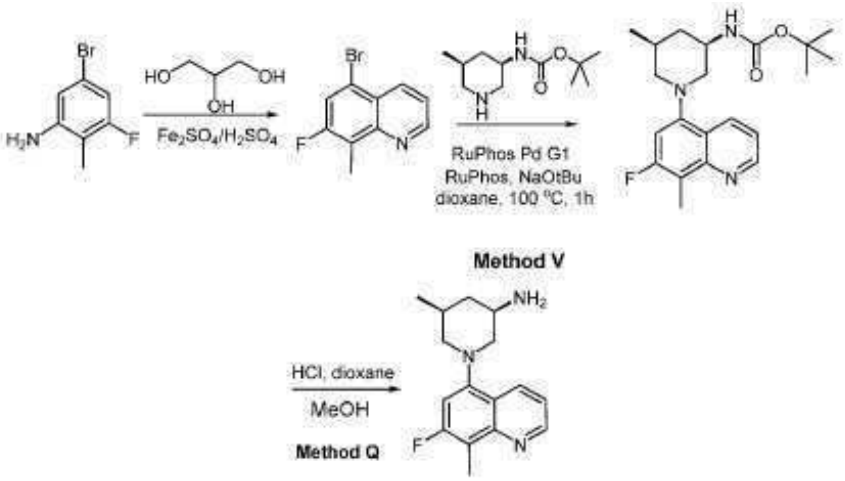
[1617] **화합물 492 cis-(N--1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-N'-메틸-숙신아미드):** cis-N-[1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-숙신아믹산 메틸 에스테르 및 메틸아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.30 (qd, *J* = 6.7, 6.0, 4.2 Hz, 4H), 2.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.50 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H). MS: *m/z* = 434 $[M+H]^+$.

[1618] **화합물 564 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 모노-메틸 숙시네이트으로부터, 50℃에서 밤사이 메탄올 중 암모니아와 반응시켜 제조되었다. MS: *m/z* = 356 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H),3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.41 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 4H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.05 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1619] **화합물 565 (N-메틸-N'-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 모노-메틸 숙시네이트으로부터, 밤사이 실온에서 메탄올 중 메틸아민과 반응시켜 제조되었다. MS: *m/z* = 370 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.41 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.05 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1620] **화합물 566 (4-아제티딘-1-일-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-4-옥소-부티르아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 모노-메틸 숙시네이트으로부터, 밤사이 실온에서 에탄올 중 아제티딘과 반응시켜 제조되었다. MS: *m/z* = 396 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.78 (td, *J* = 7.8, 2.2 Hz, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.41 (td, *J* = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 2H), 1.05 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1621] **실시예 125: 화합물 488 ((3R,5S)-1-(7-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드)의 합성**



[1622]

[1623] **5-브로모-7-플루오로-8-메틸-퀴놀린:** 5-브로모-3-플루오로-2-메틸-페닐아민 (2.91 g; 14.3 mmol), 글리세롤 (4.20 mL; 57.1 mmol), 철 (II) 설페이트 헵타수화물 (793 mg; 2.85 mmol) 및 황산 (4.66 mL; 85.6 mmol)의 혼합물을 120° C에서 2 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 얼음 (50 g) 및 고체 소듐히드록시드 (4.5 g)를 첨가하고, 상기 혼합물을 30min 동안 교반하고, 디클로로메탄 (70 mL X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 브라인(10mL)으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 감압하에서 농축하고. 잔사를 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여, 5-브로모-7-플루오로-8-메틸-퀴놀린 (1.10 g, 32%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, ppm) δ 8.99 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). MS: *m/z* = 239 $[M+H]^+$.

[1624] **[(3R,5S)-1-(7-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** [(3R,5S)-1-(7-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르는 방법 V를 사용하여 5-브로모-7-플루오로-8-메틸-퀴놀린 및 ((3R,5S)-5-메틸-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 56% 수율로 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.94 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 27.7, 10.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 8H), 1.03 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS: *m/z* = 374 $[M+H]^+$.

[1625] **(3R,5S)-1-(7-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드:** (3R,5S)-1-(7-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드는 방법 Q를 사용하여 [(3R,5S)-1-(7-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 88% 수율로 얻어졌다.

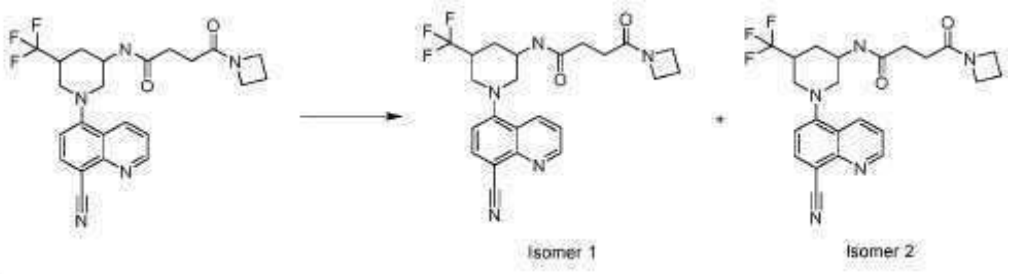
[1626] **화합물 388:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 3H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), .16 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 2.71 - 2.59

(m, 1H), 2.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.43 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.18 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS: *m/z* = 274 $[M+H]^+$.

[1627] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1628] **화합물 389 ((3R,5S)-1-(6-플루오로-8-메틸-퀴놀린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-일아민):** 5-브로모-6-플루오로-8-메틸-퀴놀린 및 ((3R,5S)-5-메틸-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 13.1, 1.2 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 5H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 3H). MS: *m/z* = 274 $[M+H]^+$.

[1629] **실시예 126: 화합물 494 및 화합물 495 (4-아제티딘-1-일-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-4-옥소-부티르아미드 및 4-아제티딘-1-일-N-[(3S,5R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-4-옥소-부티르아미드)의 분리**



[1630]

[1631] 표제 화합물은 키럴 SFC 크로마토그래피를 통해 화합물 482를 분리하였다. (컬럼: Phenomenex 250 x 21.20 mm Lux 셀룰로오스-2; CO_2 Co-용매 (용매 B): 메탄올; 등용매 방법: 40% Co-용매, 70 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 40 ° C).

[1632] **아이소머 1:** MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$.

[1633] **아이소머 2:** MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$.

[1634] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1635] **화합물 497 및 화합물 498 (2-(1-아미노-시클로헥실)-N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아세트아미드 및 2-(1-아미노-시클로헥실)-N-[(3S,5R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** 화합물 479로부터 (컬럼: CHIRALPAK 10 x 250 mm IC; CO_2 Co-용매 (용매 B): 0.5% 디메틸에틸아민을 갖는 에탄올; 등용매 방법: 55% Co-용매, 9 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 30 ° C). 아이소머 1: MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$. 아이소머 2: MS: *m/z* = 460 $[M+H]^+$.

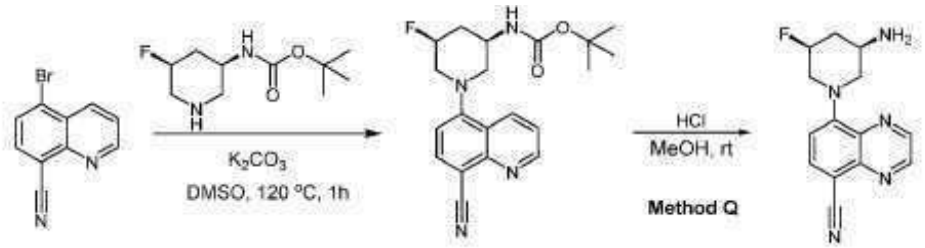
[1636] **화합물 520 및 화합물 521 ((R)-2-시클로프로필-2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드 및 S)-2-시클로프로필-2-히드록시-N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아세트아미드):** 화합물 515으로부터 (컬럼: CHIRALPAK 10 x 250 mm ADH; CO2 Co-용매 (용매 B): 메탄올, 0.5% 디메틸에틸아민; 등용매 방법: 40% Co-용매, 8 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 35 ° C). 아이소머 1: MS: *m/z* = 408 $[M+H]^+$. 아이소머 2: MS: *m/z* = 408 $[M+H]^+$.

[1637] **화합물 522 및 화합물 523 (N-[(S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드 및 N-[(R)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드):** 화합물 504로부터 (컬럼: CHIRALPAK 10 x 250 mm IF; CO2 Co-용매 (용매 B): 에탄올, 0.5% 디메틸에틸아민; 등용매 방법: 55% Co-용매, 8 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 35 ° C). 아이소머 1: MS: *m/z* = 429 $[M+H]^+$. 아이소머 2: MS: *m/z* = 429 $[M+H]^+$.

[1638] **화합물 527 및 화합물 528 ((S)-5, 5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 및 (R)-5, 5-디플루오로-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민):** 화합물 510으로부터 (컬럼:

CHIRALPAK 10 x 250 mm IF; CO_2 Co-용매 (용매 B): 에탄올, 0.5% 디메틸에틸아민; 등용매 방법: 55% Co-용매, 4 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 40 ° C). 아이소머 1: MS: *m/z* = 332 $[M+H]^+$. 아이소머 2: MS: *m/z* = 332 $[M+H]^+$.

[1639] **실시예 127: 화합물 499 (8-((3R,5S)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드)의 합성**



[1640]

[1641] **[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴 (84 mg; 0.36 mmol), ((S)-5-플루오로-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (94 mg; 0.43 mmol) 디포타슘 카보네이트 (64 mg; 0.47 mmol) 및 DMSO (2mL)의 혼합물을 1h 동안 120℃에서 마이크로파로 조사하였다. 반응 혼합물을 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$)으로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)로 정제하여, [(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 얻었다 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 13.2, 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.76 (q, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H). MS: *m/z* = 373 $[M+H]^+$.

[1642] **8-((3R,5S)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드:** 8-((3R,5S)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드는 방법 Q을 사용하여 [(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 으로부터 제조되었다.

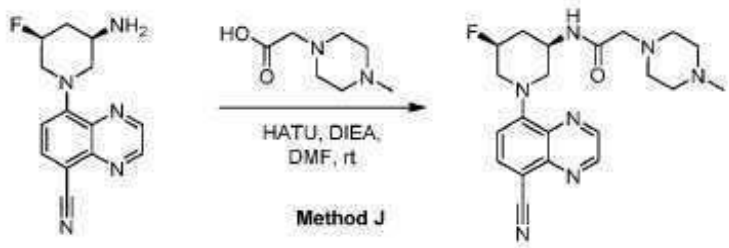
[1643] **화합물 499:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 - 9.07 (m, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 - 8.12 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.19 - 4.93 (m, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 33.2, 13.0, 8.3 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H). MS: *m/z* = 273 $[M+H]^+$.

[1644] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1645] **화합물 500 ([(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴 및 ((3R,5S)-5-플루오로-피페리딘-3-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.71 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.70 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 5H). MS: *m/z* = 372 $[M+H]^+$.

[1646] **화합물 501 (8-((3S,5R)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드):** [(3S,5R)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 46.0, 2.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 36.7, 13.4, 1.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.5, 1.9 Hz, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 15.8, 4.4, 3.1 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 15.8, 4.5, 3.1 Hz, 1H). MS: *m/z* = 273 $[M+H]^+$.

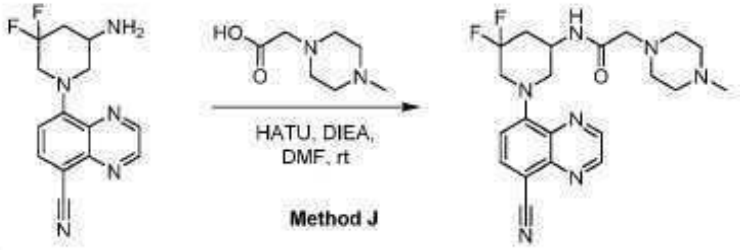
[1647] **실시예 128: 화합물 502 (N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드)의 합성:**



[1648]

[1649] **N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드:** N-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-플루오로-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드는 방법 J을 사용하여 (4-메틸-피페라진-1-일)-아세틱 및 8-((3R,5S)-3-아미노-5-플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드로부터 제조되었다 . ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 29.6, 12.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.75 (m, 2H), 2.33 (d, J = 24.5 Hz, 4H), 2.11 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H). MS: m/z = 412 $[M+H]^+$.

[1650] **실시예 129: 화합물 503 (N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드)의 합성**



[1651]

[1652] **N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드:** N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드는 방법 J을 사용하여 (4-메틸-피페라진-1-일)-아세트산 및 8-(5-아미노-3, 3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드로부터 제조되었다.

[1653] **화합물 503:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.87 - 3.62 (m, 2H), 2.39 (d, J = 13.8 Hz, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). MS: m/z = 430 $[M+H]^+$.

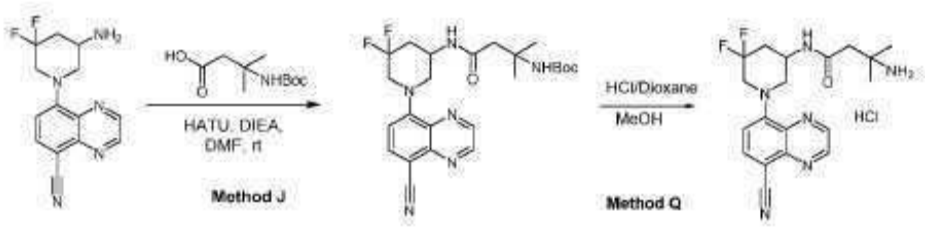
[1654] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1655] **화합물 504 (N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트아미드 (라세믹)):** (1-메틸-피페리딘-4-일)-아세트산 및 8-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.07 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 29.1, 13.5 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 13.0, 10.2 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.18 (q, J = 11.9, 11.3 Hz, 2H). MS: m/z = 429

$[M+H]^+$.

[1656] **화합물 506 (2-클로로-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드):** 2-클로로-프로피온산 및 8-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.45 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.97 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 25.6, 13.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.59 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 3H). MS: m/z = 380 $[M+H]^+$.

[1657] **실시예 130: 화합물 505 (3-아미노-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-3-메틸-부티르아미드 히드로클로라이드)의 합성**

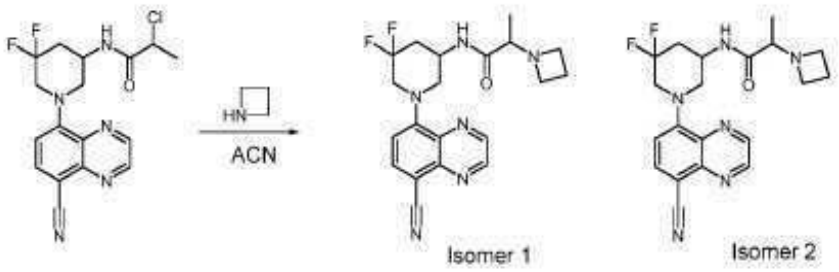


[1658] .

[1659] **3-아미노-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-3-메틸-부티르아미드 히드로클로라이드:** 3-아미노-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-3-메틸-부티르아미드 히드로클로라이드는 방법 J 및 Q 을 사용하여 3-tert-부톡시카보닐아미노-3-메틸-부티르산 및 8-(5-아미노-3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-퀴녹살린-5-카보니트릴 히드로클로라이드 으로부터 제조되었다.

[1660] **화합물 505:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.11 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 28.3, 13.6 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 12.9, 10.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.19 (dtd, J = 30.2, 12.3, 6.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H). MS: m/z = 389 $[M+H]^+$.

[1661] 실시예 **131:** 화합물 **507 및 화합물 508 (2-아제티딘-1-일-N-[(R)-1-(8-시아노-퀴녹**살린**-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드 및 2-아제티딘-1-일-N-[(R)-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드)의 합성**



[1662] .

[1663] **Cis-2-아제티딘-1-일-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드 및 trans-2-아제티딘-1-일-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드:** 아세토니트릴 중 2-클로로-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드 (30 mg; 0.08 mmol) 및 아제티딘(45 mg; 0.79 mmol)의 혼합물을 100° C에서 2 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$)으로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)로 정제하여, cis-2-아제티딘-1-일-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드 및 trand-2-아제티딘-1-일-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드를 얻었다.

[1664] **아이소머 1:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J

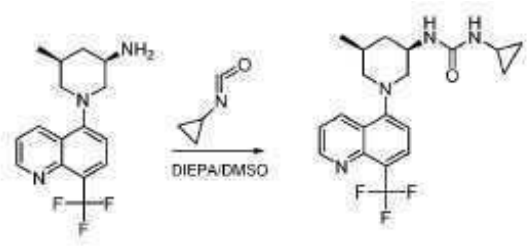
= 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.89 - 3.68 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 3.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.96 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS: *m/z* = 401 $[M+H]^+$.

[1665] **아이소머 2:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.31 (td, *J* = 15.0, 14.5, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 1.83 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS: *m/z* =401 $[M+H]^+$.

[1666] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1667] **화합물 509 (N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-프로피온아미드):** 2-클로로-N-[1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-일]-프로피온아미드 및 모르핀으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.01 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.37 - 8.16 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.14 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.65 (dt, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 3.46 (q, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.97 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.51 - 2.23 (m, 6H), 1.14 (dd, *J* = 10.9, 7.0 Hz, 3H). MS: *m/z* = 431 $[M+H]^+$.

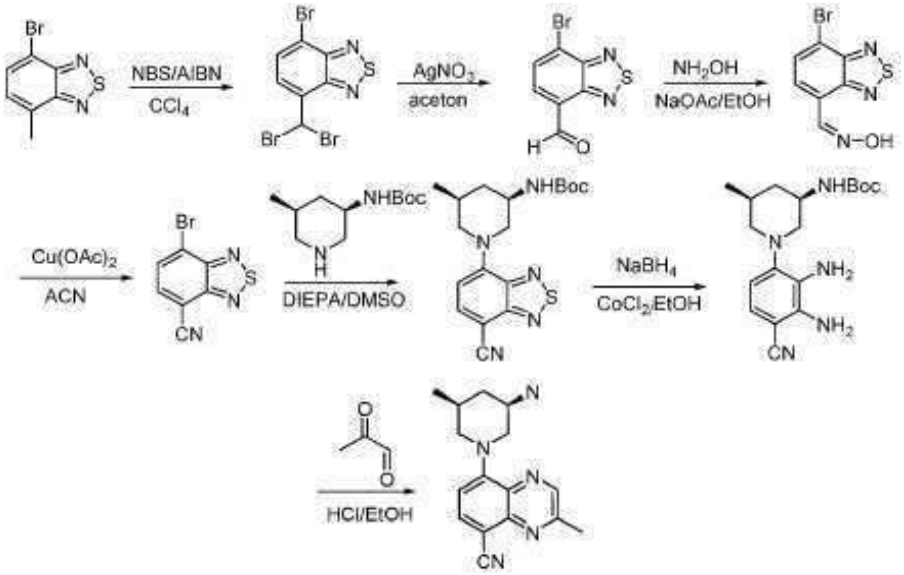
[1668] **실시예 132: 화합물 518 (1-시클로프로필-3-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-우레아)의 합성**

[1669] 

[1670] **1-시클로프로필-3-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-우레아:** DMSO (1 mL) 중 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 (60 mg; 0.17 mmol), 에틸-디이소프로필-아민 (0.04 mL; 0.21 mmol) 및 이소시아나토시클로프로판 (28 mg; 0.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤사이 교반하였다. 혼합물을 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$)으로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)로 정제하여, 1-시클로프로필-3-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-우레아를 백색 고체로 얻었다.

[1671] **화합물 518:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.14 - 1.82 (m, 2H), 1.06 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.56 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 0.32 (dd, *J* = 3.7, 2.3 Hz, 2H). MS: *m/z* = 293 $[M+H]^+$.

[1672] **실시예 133: 화합물 525 (8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-3-메틸-퀴녹살린-5-카보니트릴)의 합성**



[1673]

[1674] **4-브로모-7-디브로모메틸-벤조 [1, 2, 5] 티아디아졸:** 테트라클로로탄소 (150 mL) 중 4-브로모-7-메틸-벤조[1,2,5]티아디아졸 (5.00 g; 21.8 mmol), N-브로모숙신이미드 (8.24 g; 45.8 mmol) 및 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴) (0.54 g; 3.27 mmol)의 혼합물을 80° C에서 밤사이 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 브라인으로 세척하였다. 유기상을 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에서 농축하여, 4-브로모-7-디브로모메틸-벤조[1,2,5]티아디아졸 (8.36 g 정량적 수율로)을 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 386 $[M+H]^+$.

[1675] **7-브로모-벤조 [1,2,5] 티아디아졸-4-카르브알데히드:** 아세톤 (100 mL) 및 물 (20 mL) 중 4-브로모-7-디브로모메틸-벤조[1,2,5]티아디아졸 (8.36 g; 21.61 mmol) 및 은 니트레이트 (9.18 g; 54.02 mmol)의 용액을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 얻어진 고체를 물로 세척하고, 건조하여, 7-브로모-벤조 [1, 2, 5] 티아디아졸-4-카르브알데히드를 얻었다. MS: *m/z* = 242 $[M+H]^+$.

[1676] **7-브로모-벤조 [1, 2, 5] 티아디아졸-4-카르브알데히드 옥심:** 에탄올 (200 mL) 중 7-브로모-벤조 [1, 2, 5] 티아디아졸-4-카르브알데히드 (5.25 g; 21.6 mmol) 및 소듐 아세테이트 (1.95 g; 23.77 mmol)의 용액, 및 암모늄 클로라이드 (1.58. mg; 22.7 mmol)의 용액의 혼합물을 70° C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 고체를 에탄올로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축하여, 7-브로모-벤조 [1,2,5] 티아디아졸-4-카르브알데히드 옥심 (4.30 g, 78%)을 노란색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 257 $[M+H]^+$.

[1677] **7-브로모-벤조 [1, 2, 5] 티아디아졸-4-카보니트릴:** 아세토니트릴 (20 mL) 중 7-브로모-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-카르브알데히드 옥심 (4.30 g; 16.7 mmol), 구리 (II) 아세테이트 (302 mg; 1.67 mmol) 및 아세트산 (2.00 mL; 35.0 mmol)의 혼합물을 주말 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하고, 느리게 2M 소듐 히드록시드(17.5 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 감압하에서 1/3으로 농축하고, 물 (20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 건조하여 7-브로모-벤조[1,2,5] 티아디아졸-4-카보니트릴 (3.0 g, 75%)을 밝은 녹색 고체로 얻었다. MS: *m/z* = 239 $[M+H]^+$.

[1678] **[(3R,5S)-1-(7-시아노-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** DMSO (2 mL) 중 7-브로모-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-카보니트릴 (1.80 g; 7.50 mmol), tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트(1.80 g; 8.25 mmol) 및 에틸-디이소프로필-아민 (1.61 mL; 9.00 mmol)의 혼합물을 120° C에서 60 min 동안 마이크로파조사하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (10 mL)으로 희석하였다. 갈색 고체가 침전되었고, 여과하여 [(3R,5S)-1-(7-시아노-벤조[1 2,5]티아디아졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.16 mg, 77%)을 얻었다. MS: *m/z* = 374 $[M+H]^+$.

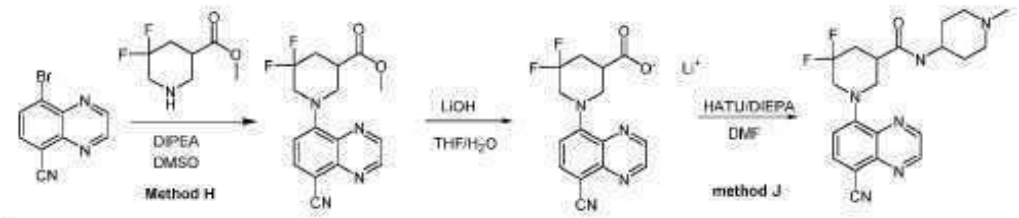
[1679] **[(3R,5S)-1-(2,3-디아미노-4-시아노-페닐)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 에탄올 (130mL) 중 [(3R,5S)-1-(7-시아노-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸

에스테르 (2.16 g; 5.78 mmol) 및 소듐 보로히드라이드(0.24 g; 6.36 mmol)의 혼합물을 2일 동안 환류시켰다. 추가적 소듐 보로히드라이드를 완결될 때까지 반응 과정 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 상기 여액을 감압하에서 농축하고, 에테르로 희석하고, 브라인으로 세척하였다. 유기상을 무수 마그네슘 설페이트으로 건조하고, 감압하에서 농축하여, [(3R,5S)-1-(2, 3-디아미노-4-시아노-페닐)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.6 g, 80%)을 갈색 고체로 얻었다. MS: m/z = 346 $[M+H]^+$.

[1680] **8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-3-메틸-퀴녹살린-5-카보니트릴:** 에탄올 (2 mL) 중 [(3R,5S)-1-(2, 3-디아미노-4-시아노-페닐)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르(70.0 mg; 0.20 mmol)의 용액에, 염화수소(0.10 mL; 0.41 mmol) 및 2-옥소-프로피온알데히드(0.03 mL; 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 3 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사를 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$)으로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)로 정제하여, 8-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-3-메틸-퀴녹살린-5-카보니트릴을 백색 고체로 얻었다.

[1681] **화합물 525:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.01 - 2.79 (m, 1H), 2.73 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.57 (dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.47 (m, 4H), 0.99 - 0.75 (m, 3H). MS: m/z = 282 $[M+H]^+$.

[1682] **실시예 134: 화합물 529 (1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드)의 합성**



[1683]

[1684] **1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르:** 1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르는 방법 H을 사용하여 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴 및 5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드로부터 제조되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.31 (dtd, J = 31.9, 12.8, 6.4 Hz, 1H). MS: m/z = 333 $[M+H]^+$.

[1685] **1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 리튬:** THF (1.0 mL) 및 물 (1.0 mL) 중 1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 (25 mg; 0.08 mmol) 및 리튬히드록시드 (7 mg; 0.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 얻어진 고체를 건조하여, 1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 리튬을 노란색 고체로 얻었다. MS: m/z = 319 $[M+H]^+$.

[1686] **1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드:** 1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드는 방법 J을 사용하여 1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 리튬 및 4-아미노-1-메틸피페리딘으로부터 백색 고체로 얻었다.

[1687] **화합물 529:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.16 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.40 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 2H). MS: m/z = 415 $[M+H]^+$.

[1688] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1689] **화합물 530 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 4-아미노-1-메틸피페리딘으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 - 3.34 (m, 3H), 3.18 - 2.93 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.37 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.92 (tdd, J = 10.9, 5.3, 2.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 2H), 1.47 - 1.26 (m, 2H). MS: m/z = 414 $[M+H]^+$.

[1690] **화합물 531 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 C-(1-메틸-피페리딘-4-일)-메틸아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.02 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.52 (m, 2H), 3.26 - 3.07 (m, 4H), 2.88 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.33 (dd, J = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 2H), 1.52 (dtd, J = 14.3, 7.6, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 1.29 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H). MS: m/z = 428 $[M+H]^+$.

[1691] **화합물 532 (1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드):** 5-브로모-퀴놀린-8-카보니트릴, 5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 1-에틸-피페리딘-4-일아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.02 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 3H), 2.98 (d, J = 25.7 Hz, 3H), 2.45 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 - 2.17 (m, 1H), 2.10 (dp, J = 7.0, 3.5, 3.0 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 12.4, 8.9 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: m/z = 428 $[M+H]^+$.

[1692] **화합물 537 및 화합물 538 (cis-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아미드 및 trans-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-에틸아민으로부터. 아이소머 1: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ 8.92 (dd, J = 19.8, 1.8 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (ddt, J = 12.3, 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 10.4, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 12.3, 11.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 12.5, 10.9 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 10.2, 6.8 Hz, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.45 (q, J = 13.1, 12.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: m/z = 422 $[M+H]^+$. 아이소머 2: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*) δ 9.03 (dd, J = 24.4, 1.8 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 3.14 (dd, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.49 (td, J = 6.5, 1.3 Hz, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 2.10 (s, 5H), 1.50 (ddd, J = 13.2, 11.3, 5.1 Hz, 1H), 1.06 (dd, J = 10.1, 6.7 Hz, 3H).

[1693] **화합물 539 (1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 C-(1-메틸-피페리딘-4-일)-메틸아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.24(s, 3H). 2.14 - 1.84 (m, 4H), 1.71 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.18 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS: m/z = 407 $[M+H]^+$.

[1694] **화합물 540 (1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 (1-에틸-피페리딘-4-일)-아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 1-에틸-피페리

딘-4-일아민으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.07 (s, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 15.5, 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 11.4, 9.8 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 4H), 1.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.65 (qd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.18 - 1.00 (m, 5H). MS: *m/z* = 407 $[M+H]^+$.

[1695] **화합물 541 및 화합물 542 (cis-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸아미드 및 trans-1-(8-시아노-퀴녹살린-5-일)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸아미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 메틸아민 히드로클로라이드로부터. 아이소머 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.91 (t, *J* = 15.5 Hz, 2H), 1.35 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.04 - 0.86 (m, 3H). MS: *m/z* = 310 $[M+H]^+$. 아이소머 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.12 - 9.03 (m, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 20.3, 12.5, 3.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.20 - 1.91 (m, 2H), 1.48 (ddd, *J* = 12.5, 7.7, 4.7 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). MS: *m/z* = 310 $[M+H]^+$.

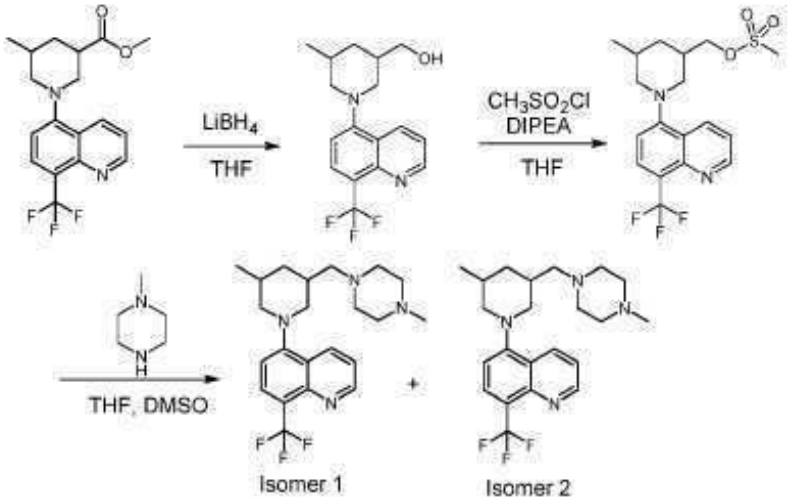
[1696] **화합물 543 및 화합물 544 (cis-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸-N-(1-메틸-3-피페리딜) 피페리딘-3-카르복사미드 및 trans-1-(8-시아노퀴녹살린-5-일)-5-메틸-N-(1-메틸-3-피페리딜) 피페리딘-3-카르복사미드):** 8-브로모-퀴녹살린-5-카보니트릴, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 1-메틸-피페리딘-3-일아민으로부터. 아이소머 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.07 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 31.3 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS: *m/z* = 393 $[M+H]^+$. 아이소머 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.08 (s, 4H), 1.93 - 1.62 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 47.0 Hz, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS: *m/z* = 393 $[M+H]^+$.

[1697] **화합물 547 및 화합물 548 (cis-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드 및 trans-5-메틸-1(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드):** 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴놀린, 5,5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 C-(1-메틸-피페리딘-4-일)-메틸아민으로부터. 아이소머 1: : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.98 (hept, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.64 (dt, *J* = 22.8, 11.5 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.29 (dt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H). 아이소머 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (t, *J* = 14.9 Hz, 2H), 1.76 (td, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.30 (dd, *J* = 16.6, 8.1 Hz, 2H), 1.12 (tt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 0.95 (dd, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 3H). MS: *m/z* = 449 $[M+H]^+$.

[1698] **화합물 549 (4-메틸-피페라진-1-일)-[5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-메탄논):** 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴놀린, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 1-메틸-

피페라진으로부터. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (ddd, J = 48.2, 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.6, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.85 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.18 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS: m/z = 421 $[M+H]^+$.

[1699] **실시예 135: 화합물 533 및 화합물 534 (cis-5-[3-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린 및 trans-5-[3-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린)의 합성**



[1700]

[1701] **[5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-메탄올:** 무수 THF (2 mL) 중 5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 (200 mg; 0.57 mmol)의 용액에 THF 중 소듐 보로히드라이드(1.14 mL; 2.27 mmol)의 2N 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 h 동안 교반하였다. 10% 용액의 시트르산(3 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 pH > 8로 하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기상을 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 감압하에서 농축하여, [5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-메탄올을 밝은 노란색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.06 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.0, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 4.2, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 8.4, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (ddt, J = 11.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.88 (q, J = 12.2 Hz, 1H). MS: m/z = 325 $[M+H]^+$.

[1702] **메탄 술폰산 5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일메틸 에스테르:** THF (2 mL) 중 [5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-메탄올 (175 mg; 0.54 mmol), 메탄 술포닐 클로라이드 (0.05 mL; 0.70 mmol) 및 에틸-디이소프로필-아민 (0.15 mL; 0.81 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접적으로 추가 정제 없이 다음 단계로 이송하였다. MS: m/z = 403 $[M+H]^+$.

[1703] **Cis-5-[3-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린 및 trans-5-[3-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린:** THF (1 mL) 및 DMSO (1 mL) 중 메탄술폰산 5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일메틸 에스테르 (100 mg; 0.25 mmol) 및 1-메틸-피페라진 (0.31 mL; 2.48 mmol)의 혼합물을 밤 사이 80° C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물 중 아세토니트릴 (0.1%$NH_3.H_2O$)로 용리하는 역상 크로마토그래피 (XBridge 컬럼)로 정제하여, cis-5-[3-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린 및 trans-5-[3-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린을 2 엔안티오머의 혼합물로 얻었다.

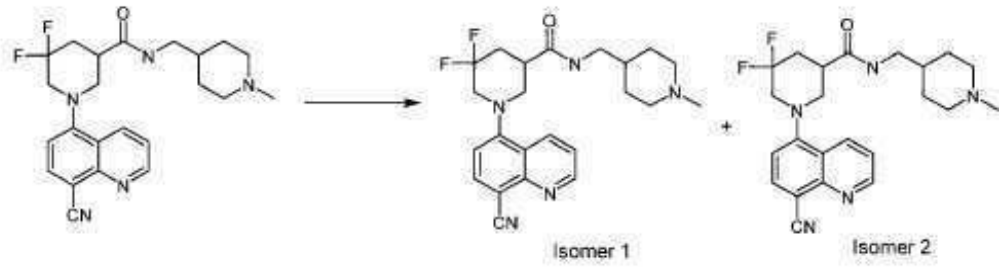
[1704] **아이소머 1:** 아이소머1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 3H), 2.28 (q, J = 16.3, 13.4 Hz, 5H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 0.94 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 3H), 0.74 (q, J = 11.8, 11.3 Hz, 1H). MS: m/z = 407 $[M+H]^+$.

[1705] **아이소머 2:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.42 - 2.17 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.60 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS: m/z = 407 $[M+H]^+$.

[1706] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1707] **화합물 535 및 화합물 536 (cis-5-[3-메틸-5-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린 및 trans-5-[3-메틸-5-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-일]-8-트리플루오로메틸-퀴놀린):** 5-브로모-8-트리플루오로메틸-퀴놀린, 5-메틸-피페리딘-3-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 및 4-피페리딘-4-일-모르폴린으로부터. 아이소머 1: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.93 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.40 (dt, J = 16.9, 11.1 Hz, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 4H), 2.15 - 1.79 (m, 6H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (q, J = 11.7 Hz, 1H). MS: m/z = 477 $[M+H]^+$. 아이소머 2: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.93 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 3H), 3.26 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.58 (t, J = 4.7 Hz, 3H), 2.41 - 2.11 (m, 4H), 2.07 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.40 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS: m/z = 477 $[M+H]^+$.

[1708] **실시예 136: 화합물 545 및 화합물 546 ((R)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드 및 (S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5, 5-디플루오로-피페리딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미드)의 분리**



[1709]

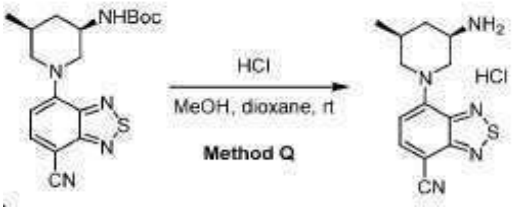
[1710] 표제 화합물은 화합물 531의 키럴 SFC 크로마토그래피를 통해 분리되었다. (컬럼: CHIRALPAK 10 x 250 mm ADH; CO2 Co-용매 (용매 B): 메탄올, 0.5% 디메틸에틸아민; 등용매 방법: 45% Co-용매, 5 mL/min; 시스템 압력: 100 bar; 컬럼 온도: 35 ° C).

[1711] **아이소머 1:** MS: m/z = 428 $[M+H]^+$.

[1712] **아이소머 2:** MS: m/z = 428 $[M+H]^+$.

[1713] 실시예 **137:** 화합물 **552 (7-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-벤조[1, 2, 5]티아디아졸-4-카르보니트**

릴 히드로클로라이드)의 합성

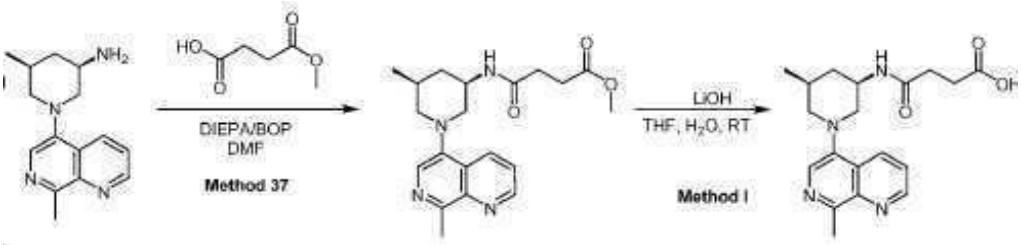


[1714]

[1715] **7-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-카보니트릴 히드로클로라이드:** 7-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸-피페리딘-1-일)-벤조[1,2,5]티아디아졸-4-카보니트릴 히드로클로라이드는 방법 Q을 사용하여 [(3R,5S)-1-(7-시아노-벤조[1,2,5] 티아디아졸-4-일)-5-메틸-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르로부터 제조되었다.

[1716] **화합물 552:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* = 12.6, 11.8 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.33 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS: *m/z* = 354 [M+H]$^+$.

[1717] **실시예 138: 화합물 567 (N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아믹산)의 합성**

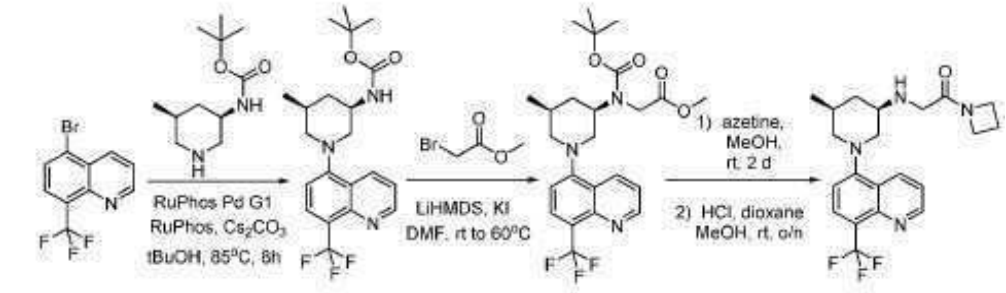


[1718]

[1719] **N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아믹산:** N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아믹산은, 방법 37을 사용하여 (3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 및 모노-메틸 숙시네이트로부터 제조되고, 이어서 방법 I를 사용하여 에스테르의 카르복실산으로의 비누화에 의해 N-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-메틸-[1,7]나프티리딘-5-일)-피페리딘-3-일]-숙신아믹산을 71% 수율로 2 단계에 걸쳐 얻었다.

[1720] **화합물 567:** MS: *m/z* = 357 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.02 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.06 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1721] **실시예 139: 화합물 568 (1-아제티딘-1-일-2-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-에탄온)의 합성**



[1722]

[1723] **[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 5-브로모-

8-트리플루오로메틸-퀴놀린 (600 mg; 2.0 mmol), tert-부틸 N-[(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일]카르바메이트 (486 mg; 2.27 mmol), 세슘 카보네이트 (1345 mg; 4.1 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐 (48 mg; 0.1 mmol), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2-아미노에틸페닐)]팔라듐(II), 메틸-t-부틸에테르 어덕트(84 mg; 0.1 mmol) 및 tBuOH (15 mL)의 혼합물을 20 ml 마이크로웨이브 튜브 내에서 탈기하고, 마이크로웨이프 내에서 85℃에서 8h 동안 두었다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리하는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여, [(3R5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (764 mg; 90%)를 얻었다. MS: *m/z* = 410 $[M+H]^+$.

[1724] **{tert-부톡시카보닐-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르:** 리튬 bis(트리메틸실릴)아미드 (2.3 mL; 2.38 mmol)을 THF (2 mL) 중 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (750 mg; 1.8 mmol) 및 포타슘 요오다이드 (30 mg; 0.18 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트 (0.8 ml; 9.1 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60°C에서 2 일 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 용액으로 종결하고, 에틸 아세테이트으로 추출하였다. 분리된 유기층을 브라인으로 세척하고, 건조 및 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (XBridge Prep C18, 10 ㎛, OBD 30x250mm 컬럼, 물 중 50-95% CAN, 0.1% NH_4OH 포함)으로 정제하여, {tert-부톡시카보닐-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르 (160 mg; 19%)를 얻었다. MS: *m/z* = 482 $[M+H]^+$.

[1725] **(2-아제티딘-1-일-2-옥소-에틸)-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:** 메탄올 (1 mL) 중 {tert-부톡시카보닐-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르 (25 mg; 0.05 mmol) 및 아제티딘 (0.14 mL; 2.0 mmol)의 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조하여 조 생성물 (2-아제티딘-1-일-2-옥소-에틸)-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (25 mg)을 얻고, 이는 직접적으로 다음 반응으로 사용되었다. MS: *m/z* = 507 $[M+H]^+$.

[1726] **1-아제티딘-1-일-2-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-에탄온:** 1-아제티딘-1-일-2-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-에탄온은 방법 Q을 사용하여 (2-아제티딘-1-일-2-옥소-에틸)-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 으로부터 제조되었다. 조 생성물을 prep-HPLC (XBridge Prep C18, 10 ㎛, OBD 30x250mm 컬럼, 물 중10-60% CAN, 0.1% NH_4OH)으로 정제하여, 1-아제티딘-1-일-2-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-에탄온 (18 mg; 90%)을 얻었다.

[1727] **화합물 568:** MS: *m/z* = 407 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*, ppm) δ 8.96 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.38 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.15 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

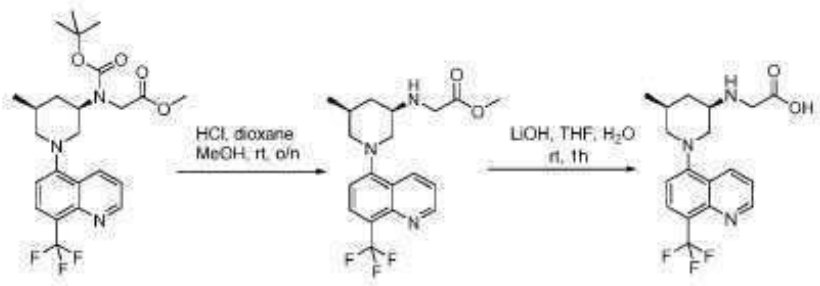
[1728] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1729] **화합물 569 (1-아제티딘-1-일-2-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-에탄온):** {tert-부톡시카보닐-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르 및 메틸아민으로부터. MS: *m/z* = 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d4*, ppm) δ 8.95 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (bs, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H),2.80 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.13 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1730] **화합물 570 (1-아제티딘-1-일-2-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-에**

탄온): {tert-부톡시카보닐-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르 및 암모니아로부터. MS: *m/z* = 367 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4, ppm) δ δ 8.96 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 3H), 3.39 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.47 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H),, 1.15 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1731] **실시예 140: 화합물 571 ([(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-아세트산)의 합성**



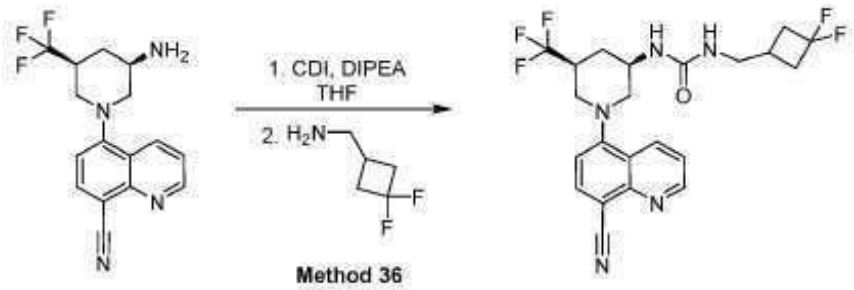
[1732]

[1733] **[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-아세트산 메틸 에스테르 디히드로클로라이드:** 메탄올(1mL) 중 디옥산 (186 μL; 0.75 mmol) 내에서 {tert-부톡시카보닐-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르 (18 mg; 0.04 mmol) 및 4.0M HCl 의 용액을 실온에서 밤사이 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축 건조하여, 조 생성물 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-아세트산 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 (17 mg; >99%)을 얻고, 이는 직접적으로 다음 단계 반응을 위해 사용되었다. MS: *m/z* = 382 $[M+H]^+$.

[1734] **[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-아세트산:** THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-아세트산 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 (17 mg; 0.04 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노수화물 (9.4 mg; 0.2 mmol)의 용액을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 이후 prep-HPLC (XBridge Prep C18, 10 μM, OBD 30x250mm 컬럼, 물 중 5-60% CAN, 0.1% 포름산)으로 정제하여, [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아미노]-아세트산 (11 mg; 80%)을 얻었다.

[1735] **화합물 571:** MS: *m/z* = 368 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.03 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.09 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1736] **실시예 141: 화합물 580 (1-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-3-(3,3-디플루오로-시클로부틸메틸)-우레아)의 합성**



[1737]

[1738] **1-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-3-(3,3-디플루오로-시클로부틸메틸)-우레아:** DMF (1 mL) 중 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로

클로라이드 (60 mg; 0.17 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸 (30 mg; 0.18 mmol)의 용액을 1 h 동안 교반하고, 이후 C-(3,3-디플루오로-시클로부틸)-메틸아민 히드로클로라이드 (32 mg; 0.20 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤사이 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 다음 조건하에서 pre-HPLC로 정제하여: 컬럼, XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 5 um, 19 mm x 250 mm; 이동상, 물 중 아세토니트릴 (10 mmol/L NH_4OH 포함), 10% 내지 80% 그래디언트, 25 min; 검출기, UV 254 nm, 1-[(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-3-(3,3-디플루오로-시클로부틸메틸)-우레아 (6.8 mg, 9%)을 백색 고체로 얻었다.

[1739] **화합물 580:** HPLC: <99% 순도, RT = 4.03 min. MS: *m/z* = 468.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.58 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.12 (qt, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 3H), 2.93 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 4H), 1.46 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

[1740] 다음 화합물들이 유사한 방법으로 제조되었다:

[1741] **화합물 581 ((3R,4S)-3,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실산 [(3R,5S)-1-(8-시아노-퀴놀린-5-일)-5-트리플루오로메틸-피페리딘-3-일]-아미드):** 5-((3R,5S)-3-아미노-5-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-퀴놀린-8-카보니트릴 히드로클로라이드 및 (3R,4S)-3,4-디플루오로-피롤리딘 히드로클로라이드으로부터. HPLC: <99% 순도, RT = 3.73 min. MS: *m/z* = 454.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.06 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (dd, *J* = 12.6, 5.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 3H), 2.92 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.63 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H).

[1742] **화합물 582 (1-(3,3-디플루오로-시클로부틸메틸)-3-[(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-우레아):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 C-(3,3-디플루오로-시클로부틸)-메틸아민 히드로클로라이드으로부터. HPLC: <99% 순도, RT = 4.39 min. MS: *m/z* = 457.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.02 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.11 (qt, *J* = 13.3, 6.1 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.02 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1743] **화합물 583 ((3R,4S)-3,4-디플루오로-피롤리딘-1-카르복실산 [(3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일]-아미드):** (3R,5S)-5-메틸-1-(8-트리플루오로메틸-퀴놀린-5-일)-피페리딘-3-일아민 히드로클로라이드 및 (3R,4S)-3,4-디플루오로-피롤리딘 히드로클로라이드으로부터. HPLC: <99% 순도, RT = 4.08 min. MS: *m/z* = 44.3.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 9.01 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.73 - 3.49 (m, 3H), 3.49 - 3.32 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.20 (q, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[1744] **실시예 142: HEK 세포 분석**

[1745] 384 배양액플레이트 (코닝 3707)안으로, Phenil red (gibco#31053) 및 10% i.a. FCS 없는 30 uL DMEM, 및 2 mM L-ZGLutamin에서 5000 c/w의 TLR7/NFKb HEK 세포를 파종하였다. 세포를 24h 동안 37 °C에서, 10% 이산화탄소 및 90% 상대 습도에서 배양하였다. 3 uL의 대조군, 표준 및 화합물을 30min 동안 배양된 웰에 분배하고, 이후 20 mM Hepes 중 3 uL의 R*48 아고니스트을 첨가하였다. 5hr 동안 배양한 후, 이들을 실온에서 15min 간 방치하였다. 여기에 10 uL의 Steady-Glo 기질 시약을 첨가하고 분석 플레이트를 5min 동안 1500rpm에서 흔들었다. 상기 분석 플레이트를 30min 동안 실온에서 두고, 이후 상기 플레이트를 EnVision에서 판독하였다.

[1746] 결과는 다음 표에 나타낸다.

[1747] A: IC_{50} < 1 uM

[1748] B: IC_{50}: 1 uM -10 uM

[1749] C: IC_{50} >10 uM

표 1

[1750]

실시예	화합물	효능
1	1	C
1	2	B
2	3	B
3	4	B
4	5	B
5	6	B
6	7	C
7	8	B
8	9	C
9	10	A
9	11	B
9	12	A
10	13	C
10	14	C
10	15	C
11	16	A
11	17	C
12	18	C
12	19	A
10	20	A
10	21	A
10	22	B
10	23	C
13	24	A
13	25	A
13	26	B
13	27	B
13	28	A
13	29	C
13	30	C
13	31	B
10	32	A
10	33	B
13	34	C
13	35	A
10	36	B
10	37	C
12	38	A
12	39	B
10	40	A
10	41	B
14	42	C
15	43	C

16	44	A
16	45	C
17	46	C
18	47	B
19	48	B
20	49	C
21	50	A
22	51	C
22	52	A
22	53	A
22	54	A
22	55	A
22	56	B
22	57	A
22	58	A
22	59	A
22	60	B
23	61	B
24	62	B
25	63	C
25	64	B
25	65	A
26	66	A
27	67	A
28	68	A
29	69	B
29	70	A
30	71	A
31	72	A
31	73	A
32	74	A
33	75	A
33	76	B
34	77	A
35	78	A
36	79	B
37	80	B
38	81	A
39	82	A
39	83	A
39	84	B
40	85	A
40	86	C
41	87	A
41	88	A
41	89	C
41	90	C
42	91	A
42	92	B
42	93	C
42	94	C

42	95	B
42	96	C
10	97	A
43	98	A
43	99	A
43	100	B
43	101	B
13	102	A
13	103	A
13	104	C
13	105	A
13	106	A
13	107	C
10	108	A
10	109	A
10	110	C
10	111	A
44	112	B
44	113	A
44	114	C
44	115	C
13	116	A
13	117	A
13	118	B
13	119	A
10	120	C
12	121	C
12	122	A
45	123	A
46	124	A
46	125	A
12	126	C
45	127	C
13	128	C
13	129	B
10	130	A
10	131	C
10	132	A
10	133	C
10	134	B
42	135	A
42	136	A
42	137	A
42	138	A
42	139	C
10	140	A
10	141	C
10	142	A
10	143	C
10	144	A
10	145	C

41	146	A
41	147	A
41	148	C
41	149	C
41	150	A
41	151	A
41	152	B
41	153	B
41	154	A
41	155	B
41	156	C
41	157	C
41	158	B
41	159	B
41	160	C
41	161	C
47	162	B
10	163	A
10	164	C
10	165	A
10	166	A
10	167	A
10	168	C
10	169	A
10	170	C
10	171	A
10	172	B
41	173	B
41	174	C
10	175	B
12	176	B
48	177	B
48	178	B
10	179	B
49	180	A
50	181	C
50	182	B
51	183	C
52	184	C
52	185	C
42	186	C
53	187	A
54	188	A
54	189	B
55	190	A
56	191	B
56	192	B
54	193	B
57	194	A
57	195	A
58	196	A

59	197	B
59	198	A
57	199	A
60	200	A
27	201	B
27	202	B
27	203	B
61	204	A
61	205	A
62	206	A
63	207	B
63	208	A
61	209	A
64	210	A
65	211	B
65	212	B
66	213	A
66	214	B
66	215	A
67	216	A
66	217	A
66	218	B
67	219	A
66	220	B
68	221	B
40	222	A
40	223	B
69	224	B
69	225	B
69	226	A
69	227	B
40	228	B
40	229	A
10	230	A
70	231	A
10	232	A
10	233	A
10	234	A
10	235	A
10	236	A
69	237	A
69	238	A
57	239	A
57	240	A
57	241	A
70	242	B
57	243	A
57	244	A
57	245	A
57	246	A
57	247	A

57	248	A
71	249	A
71	250	A
71	251	B
70	252	B
71	253	A
71	254	A
71	255	A
71	256	A
71	257	B
71	258	A
71	259	A
72	260	A
72	261	A
73	262	A
73	263	A
73	264	A
10	265	A
10	266	A
74	267	A
13	268	A
10	269	A
75	270	A
75	271	A
76	272	A
75	273	B
77	274	A
75	275	A
78	276	A
13	277	A
57	278	A
57	279	A
79	280	A
80	281	A
80	282	A
57	283	A
75	284	A
75	285	A
76	286	A
57	287	A
80	288	A
57	289	A
78	290	A
80	291	A
71	292	B
71	293	A
81	294	A
71	295	A
75	296	A
75	297	A
76	298	A

71	299	B
81	300	A
81	301	A
61	302	B
61	303	A
82	304	A
83	305	A
83	306	A
61	307	A
75	308	B
75	309	A
76	310	A
61	311	B
83	312	B
61	313	A
78	314	A
83	315	A
61	316	A
61	317	C
61	318	A
61	319	A
75	320	B
75	321	B
76	322	B
61	323	B
83	324	B
61	325	B
78	326	A
83	327	A
61	328	A
61	329	B
84	330	A
84	331	A
85	332	A
84	333	A
84	334	A
86	335	C
86	336	C
87	337	C
86	338	A
88	339	A
88	340	B
89	341	A
90	342	B
91	343	B
95	344	B
93	345	C
93	346	C
94	347	B
95	348	A
96	349	A

95	350	A
96	351	A
97	352	A
98	353	A
95	354	B
96	355	A
98	356	A
99	357	A
99	358	A
100	359	A
100	360	A
82	361	A
78	362	A
100	363	A
100	364	A
82	365	B
101	366	B
102	367	C
103	368	C
104	369	A
104	370	A
104	371	A
104	372	A
105	373	B
106	374	B
106	375	B
106	376	B
106	377	B
106	378	B
105	379	B
105	380	B
106	381	B
106	382	B
106	383	B
106	384	B
106	385	B
106	386	B
106	387	B
7	388	B
106	389	B
7	390	B
7	391	C
7	392	C
107	393	B
7	394	B
108	395	B
7	396	C
108	397	B
108	398	A
7	399	C
7	400	C

106	401	B
7	402	B
108	403	A
109	404	C
7	405	B
109	406	B
108	407	A
7	408	B
7	409	A
7	410	A
7	411	B
7	412	C
109	413	A
1	414	A
1	415	A
1	416	A
7	417	A
7	418	A
1	419	B
1	420	A
1	421	A
1	422	A
30	423	A
40	424	B
110	425	A
40	426	A
1	427	B
40	428	A
41	429	C
41	430	A
40	431	A
105	432	A
1	433	A
1	434	A
1	435	A
111	436	A
41	437	B
41	438	B
1	439	A
1	440	A
111	441	A
111	442	A
112	443	A
113	444	A
113	445	A
111	446	A
114	447	A
112	448	B
115	449	A
115	450	B
116	451	A

117	452	A
118	453	A
1	454	B
107	455	C
1	456	C
32	457	A
119	458	C
32	459	B
114	460	C
119	461	A
89	462	A
118	463	A
120	464	A
121	465	A
114	466	B
22	467	A
25	468	A
114	469	B
114	470	B
114	471	A
57	472	A
57	473	A
57	474	B
57	475	
80	476	A
121	477	A
122	478	A
123	479	A
124	480	B
122	481	B
124	482	B
123	483	A
122	484	A
122	485	A
123	486	A
123	487	A
125	488	A
125	489	A
122	490	A
122	491	A
124	492	B
123	493	A
126	494	C
126	495	B
122	496	A
126	497	A
126	498	A
127	499	B
127	500	B
127	501	C
128	502	B

129	503	A
129	504	A
130	505	B
129	506	B
131	507	A
131	508	B
131	509	C
30	510	A
40	511	A
40	512	B
40	513	B
80	514	A
57	515	A
57	516	A
57	517	A
132	518	A
57	519	A
126	520	A
126	521	A
126	522	A
126	523	A
30	524	B
133	525	A
57	526	A
126	527	A
126	528	B
134	529	A
134	530	A
134	531	A
134	532	A
135	533	A
135	534	B
135	535	A
135	536	B
134	537	A
134	538	A
134	539	A
134	540	A
134	541	B
134	542	B
134	543	A
134	544	A
136	545	B
136	546	A
134	547	A
134	548	A
134	549	B
57	550	
57	551	
137	552	A
30	553	A

122	554	A
122	555	B
122	556	B
122	557	B
122	558	B
122	559	B
122	560	A
123	561	A
123	562	A
123	563	A
124	564	C
124	565	B
124	566	B
138	567	C
139	568	A
139	569	A
139	570	A
140	571	B
57	572	A
57	573	A
57	574	A
57	575	B
40	576	A
40	577	A
40	578	A
40	579	B
141	580	B
141	581	B
141	582	B
141	583	B
40	584	A
40	585	A
89	586	A

[1751] **실시예 77. 약제학적 제제**(A) 주사 바이알: 100 g의 본 발명에 따른 활성 성분 및 5 g의 디소듐 수소 포스페이트를 3 l의 이중 증류된 물에 용해시킨 용액을 2 N 염산으로 pH 6.5로 조절하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알 안으로 옮기고, 멸균 조건하에서 동결건조하고, 멸균 조건하에서 밀봉시킨다. 각 주사 바이알은 5 mg의 활성 성분을 포함한다.

[1752] (B) 좌약: 20 g의 본 발명에 따른 활성 성분의 혼합물을 100 g의 대두 레시틴 및 1400 g의 코코아 버터와 함께 용융시키고, 몰드 내로 붓고, 냉각시킨다. 각 좌약은 20 mg의 활성 성분을 포함한다.

[1753] (C) 용액: 1 g의 본 발명에 따른 활성 성분, 9.38 g의 $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28.48 g의 $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ 및 0.1 g의 벤즈알코늄 클로라이드가 940 ml의 이중증류된 물에 용해된 용액을 제조하였다. pH는 6.8로 조절되고, 상기 용액을 1L까지 하고, 방사선 조사로 멸균하였다. 이 용액을 아이 드롭 형태로 사용될 수 있다.

[1754] (D) 연고: 500 mg의 본 발명에 따른 활성 성분을 99.5 g의 바셀린을 방부 조건하에서 혼합하였다.

[1755] (E) 정제: 1 kg의 본 발명에 따른 활성 성분, 4 kg의 락토오스, 1.2 kg의 감자 전분, 0.2 kg의 탈크 및 0.1 kg의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 가압하여, 각 정제가 10mg의 활성 성분을 포함하도록 종래 방법으로 정제를 제조한다.

[1756] (F) 코팅된 정제: 정제를 실시예 E와 유사하게 가압하고 연속해서 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트라거갠스 검

및 염료의 코팅으로 종래 방법으로 코팅한다.

[1757] (G) 캡슐: 2 kg의 본 발명에 따른 활성 성분을 각 캡슐이 20mg의 활성 성분을 포함하도록 종래 방법으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.

[1758] (H) 앰플: 1 kg의 본 발명에 따른 활성 성분이 60L의 이중 증류된 물에 용해시킨 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내로 이송하고, 멸균 조건하에서 동결건조하고, 멸균 조건하에서 밀봉시킨다. 각 앰플은 10 mg의 활성 성분을 포함한다.

[1759] (I) 흡입 스프레이: 14 g의 본 발명에 따른 활성 성분을 10L의 등장성 NaCl 용액에 용해시키고, 상기 용액을 펌프 장치가 장착된 상업적으로 이용가능한 스프레이 용기 내로 이송한다.

[1760] 상기 용액을 입 또는 코 내로 스프레이될 수 있다. 한번 스프레이 샷(약 0.1ml)은 약 0.14mg의 용량에 대응한다. 본 발명의 수 많은 실시예들이 여기 설명되어 있지만, 기본 실시예는 변형되어 본 발명의 화합물 및 방법들을 이용하는 다른 실시예들을 제공할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 범위는 실시의 방법으로 대표되는 특정 실시예에 의해서보다는 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 것이 명백할 것이다.