



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월23일
(11) 등록번호 10-2103256
(24) 등록일자 2020년04월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/04 (2013.01)
A61K 31/4725 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7002263(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년10월14일
심사청구일자 2019년10월11일
(85) 번역문제출일자 2018년01월24일
(65) 공개번호 10-2018-0011874
(43) 공개일자 2018년02월02일
(62) 원출원 특허 10-2016-7012593
원출원일자(국제) 2014년10월14일
심사청구일자 2017년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/060418
(87) 국제공개번호 WO 2015/057659
국제공개일자 2015년04월23일
(30) 우선권주장
61/890,718 2013년10월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2013028588 A
JP2005132834 A
JP2007524615 A
- (73) 특허권자
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
(72) 발명자
칼슨, 에릭
미국 03054 뉴햄프셔주 매리맥 블레이어 로드 14
한센, 한스
미국 02143 매사추세츠주 소머빌 아파트먼트 3 산
본 애비뉴 18
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 선택적으로 치환된 퀴놀린 화합물

(57) 요약

본 개시내용의 실시양태는 톨-유사 수용체 7 및/또는 8에 대한 길항제 또는 억제제로서 작용하는 선택적으로 치환된 퀴놀린 화합물, 및 전신 홍반성 루푸스(SLE) 및 루푸스 신염의 치료에 유효한 제약 조성물에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/535 (2013.01)

A61K 31/553 (2013.01)

C07D 215/48 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

맥키, 매튜

미국 02176 매사추세츠주 멜로즈 헨리 애비뉴 52

쉴러, 손

미국 01832 매사추세츠주 헤이버힐 힐데일 애비뉴 614

오가와, 치카코

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

데이비스, 헤더

미국 01832 매사추세츠주 헤이버빌 모간 드라이브 202

엔도, 아츠시

미국 01810 매사추세츠주 앤도버 아파트먼트 1123
로웰 스트리트 311

호킨스, 린

미국 01742 매사추세츠주 콘코드 로웰 로드 963

이시자카, 쉐리

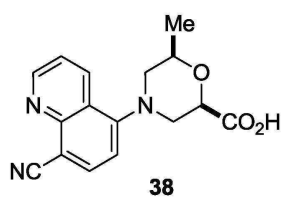
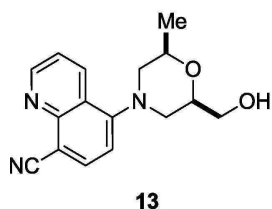
미국 02493 매사추세츠주 웨스턴 마운트베일 로드 110

명세서

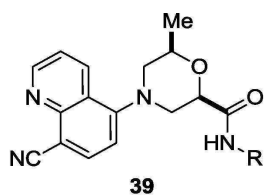
청구범위

청구항 1

화학식 13의 화합물을 산화시켜 화학식 38의 화합물을 제공하고,

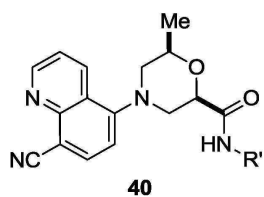


화학식 38의 화합물을 아미드 커플링 조건으로 처리하여 화학식 39의 화합물을 제공하고,



화학식 39의 화합물을 변형시켜 화학식 40의 화합물을 제공하는 것

을 포함하는, 화학식 40의 화합물의 제조 방법:



상기 식에서,

R 및 R'는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₇ 시클로알칸이고,

여기서

C₁-C₆ 알킬은 -OH, 메톡시, 에톡시, -OCH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH₃, 페닐, 푸라닐, -O(CH₂)₂OH, 페녹시, 메틸티오, -F, -N(CH₃)₂, 시아노, 피리디닐옥시, 플루오로페녹시, 이소프로마닐, 페놀, 벤질아미노, -NHCH₃, 옥소-, 아미노, 카르복실, 7-원 스피로아미닐, 포화 또는 불포화이고 0 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않고 1개 이상의 C 또는 N 원자에서 메틸, 시아노, 플루오로, 메틸아미노, 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 6 원 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않고,

C₃-C₇ 시클로알칸은 포화 또는 불포화이고, 가교되거나 가교되지 않고, 0, S, 및 N으로부터 선택된 1개 이상의

헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않고, 1개 이상의 C 또는 N 원자에서 메틸, 에틸, 피리디닐, 아제티디닐, 아세트아미딜, 카르복스아미딜, 시아노, 플루오로, 메틸아미노, 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 2

제1항에 있어서, 산화 조건이 화학식 13의 화합물을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 (TEMPO) 및 아이오도벤젠 디아세테이트 (PhI(OAc)₂)와 반응시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 반응이 티오황산나트륨의 첨가에 의해 켄칭(quenching)되는 것인 방법.

청구항 4

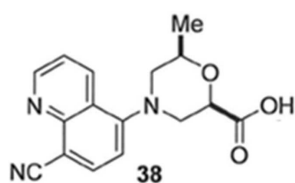
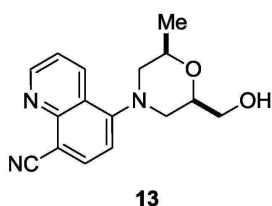
제1항에 있어서, 아미드 커플링 조건이 화학식 38의 화합물을 RNH₂와 반응시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 R은 제1항에 기재된 정의와 동일한 것인 방법.

청구항 5

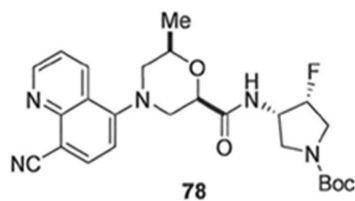
제1항에 있어서, 화학식 38의 화합물과 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA), 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트와 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물과의 반응이 실온에서 반응되는 것인 방법.

청구항 6

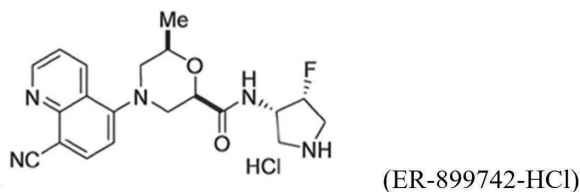
화학식 13의 화합물을 산화시켜 화학식 38의 화합물을 제공하고,



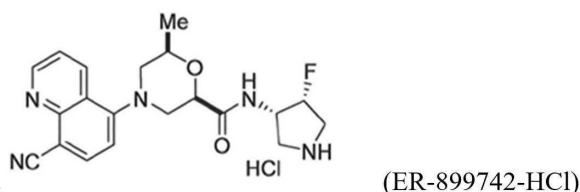
화학식 38의 화합물을, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA), 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트와 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물과 반응시켜 화학식 78의 화합물을 제공하고,



화학식 78의 화합물을 HCl과 반응시켜 화학식 ER-899742-HCl의 화합물을 제공하는 것



을 포함하는, 화학식 ER-899742-HCl의 화합물의 제조 방법.



청구항 7

제6항에 있어서, 산화 조건이 화학식 13의 화합물을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 (TEMPO) 및 아이오도벤젠 디아세테이트 (PhI(OAc)₂)와 반응시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, PhI(OAc)₂가 TEMPO 전에 첨가되는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 반응이 티오황산나트륨의 첨가에 의해 켄칭되는 것인 방법.

청구항 10

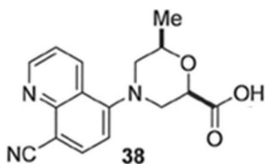
제6항에 있어서, 화학식 38의 화합물과 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA), 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트와 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물과의 반응이 실온에서 반응되는 것인 방법.

청구항 11

제6항에 있어서, HCl이 4 N의 농도로 존재하는 것인 방법.

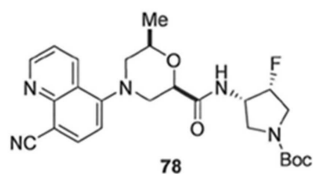
청구항 12

화학식 38의 화합물을 트리에틸아민 (TEA)과 반응시켜 용액을 형성하고,

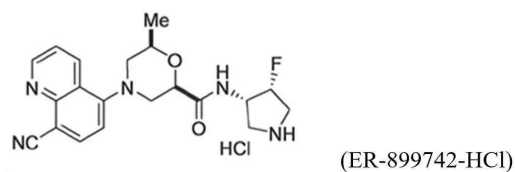


상기 용액에 히드록시벤조트리아졸 (HOBT), 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트와 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물을 첨가하고,

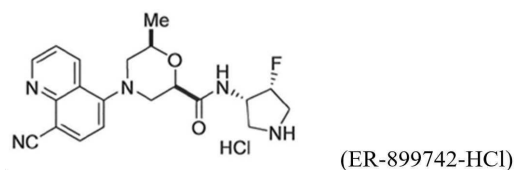
상기 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC)를 첨가하여 화학식 78의 화합물을 제공하고,



화학식 78의 화합물을 HCl과 반응시켜 화학식 ER-899742-HCl의 화합물을 제공하는 것



을 포함하는, 화학식 ER-899742-HCl의 화합물의 제조 방법.



청구항 13

제12항에 있어서, EDC의 첨가 전에 용액을 0℃로 냉각시키는 것인 방법.

청구항 14

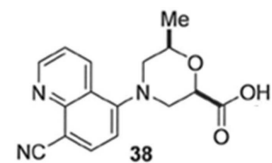
제13항에 있어서, EDC의 첨가 후에 용액을 40℃로 가온시키는 것인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, HCl이 5.5 N의 농도로 존재하는 것인 방법.

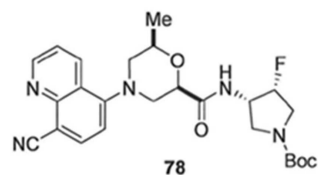
청구항 16

화학식 38의 화합물을 트리에틸아민 (TEA)과 반응시켜 용액을 형성하고,

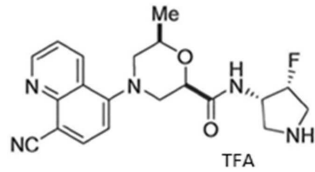


상기 용액에 히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트와 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 혼합물을 첨가하고,

상기 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC)를 첨가하여 화학식 78의 화합물을 제공하고,

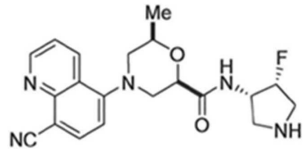


화학식 78의 화합물을 트리플루오로아세트산 (TFA)과 반응시켜 화학식 ER-899742-TFA의 화합물을 제공하고,



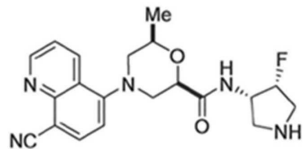
ER-899742-TFA

화학식 ER-899742-TFA의 화합물에 염기성 이온-교환 수지를 첨가하여 화학식 ER-899742의 화합물을 제공하는 것



(ER-899742)

을 포함하는, 화학식 ER-899742의 화합물의 제조 방법.



(ER-899742)

청구항 17

제16항에 있어서, 용액을 EDC의 첨가 전에 0℃로 냉각시키는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 화학식 78의 화합물과 트리플루오로아세트산 (TFA)과의 반응이 49℃에서 반응되는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 염기성 이온-교환 수지가 앰버라이트(Amberlite) IRA 400 수산화물을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 10월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/890,718을 우선권 주장한다. 상기 출원은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용의 실시양태는 선택적으로 치환된 퀴놀린 화합물 및 이들 화합물 중 1종 이상을 활성 성분(들)으로 포함하는 제약 작용제에 관한 것이다. 보다 특히, 본 개시내용의 실시양태는 톨(Toll)-유사 수용체 (TLR) 7 및 8에 대한 길항제 또는 억제제로서 작용하는 화합물, 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 및 루푸스 신염의 치료에 유효한 제약 조성물에서의 그의 용도에 관한 것이다.

[0005] 관련 기술의 설명

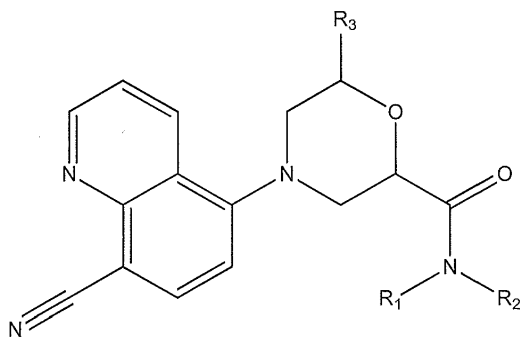
[0006] 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 및 루푸스 신염은 염증 및 조직 손상을 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 예를 들어, SLE는 피부, 간, 신장, 관절, 폐 및 중추 신경계에 손상을 유발할 수 있다. SLE 환자는 극도 피로, 통증성 및 종창 관절, 원인 불명의 열, 피부 발진 및 신장 기능장애와 같은 전신 증상을 경험할 수 있다. 기관 침범은 환자에 따라 다르기 때문에, 증상은 달라질 수 있다. SLE는 주로 젊은 여성의 질환으로, 15-40세에서 가장 많이 발병하고, 남성 대비 여성에서 유병률이 대략 10배 더 높다.

[0007] SLE에 대한 현행 치료는 전형적으로 면역조정 약물, 예컨대 벨리무맙, 히드록시클로로퀸, 프레드니손 및 시클로포스파미드를 포함한다. 이들 모든 약물은 용량-제한 부작용을 가질 수 있으며, 많은 환자들은 여전히 불량하게 제어된 질환을 갖는다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용의 실시양태는 환자에서 톨-유사 수용체 7 또는 8 활성화를 특징으로 하는 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하기 위한 화합물 및 사용 방법을 제공한다. 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물을 특색으로 한다.

[0009] <화학식 I>



[0010] 상기 식에서 R_1 및 R_2 중 적어도 1개는 -H, 메틸, 또는 에틸이고, 다른 1개는

[0012] -H이거나; 또는 다른 1개는

[0013] -OH, 메톡시, 에톡시, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2CH_3$, 페닐, 푸라닐, $-O(CH_2)_2OH$, 페녹시, 메틸티오, -F, $-N(CH_3)_2$, 시아노, 피리디닐옥시, 플루오로페녹시, 이소크로마닐, 페놀, 벤질아미노, $-NHCH_3$, 옥소-, 아미노, 카르복실, 7-원 스피로아미닐, 포화 또는 불포화이고 임의로 O 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하고 임의로 1개 이상의 C 또는 N 원자에서 메틸, 시아노, 플루오로, 메틸아미노, 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 3 내지 6 원 시클로알킬

[0014] 로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 다른 1개는

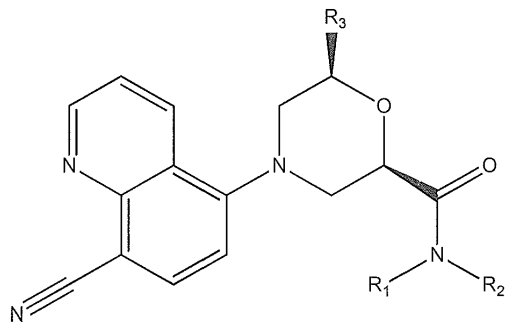
[0015] 포화 또는 불포화이고, 임의로 가교되고, O, S, 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 포함하고, 1개 이상의 C 또는 N 원자에서 메틸, 에틸, 피리디닐, 아제티디닐, 아세트아미딜, 카르복스아미딜, 시아노, 플루오로, 메틸아미노, 또는 트리플루오로메틸에 의해 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알칸이거나; 또는

[0016] R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 8 내지 11 원 스피로디아민, 8 원 비시클로디아민, 7 원 스피록사민, 에틸로 임의로 치환된 피페리디닐, 또는 카르복스아미딜, 아미노메틸, 메틸, (에틸아미노)메틸, (디메틸아미노)메틸, 디메틸아미노, (메틸아미노)메틸, 및 아미노 중 적어도 1개로 임의로 치환된 4 내지 6 원 시클로알킬을 형성하고; 상기 식에서

[0017] R_3 은 -H 또는 메틸이다.

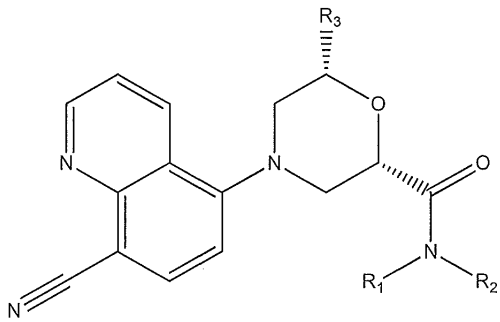
[0018] 추가 실시양태에서 화합물은 하기 화학식 Ia, Ib, Ic, 또는 Id 중 하나에서 제시된 입체화학을 갖고 화학식 Ia에 대해 상기 제시된 바와 같은 동일한 치환기 옵션을 갖는 화학식 I의 화합물이다.

[0019] <화학식 Ia>



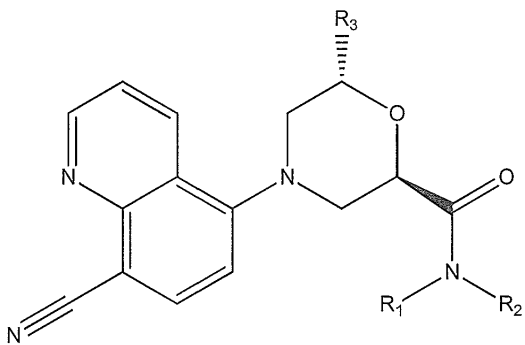
[0020]

[0021] <화학식 Ib>



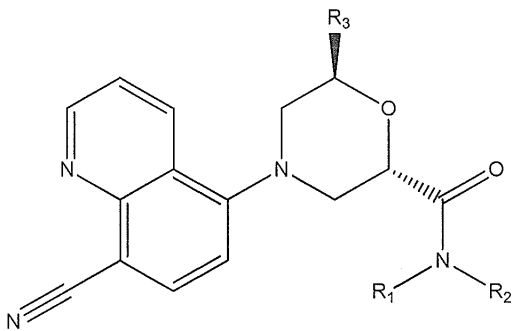
[0022]

[0023] <화학식 Ic>



[0024]

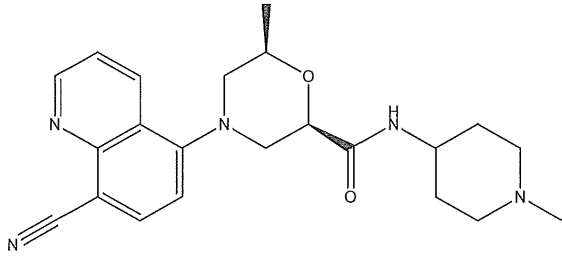
[0025] <화학식 Id>



[0026]

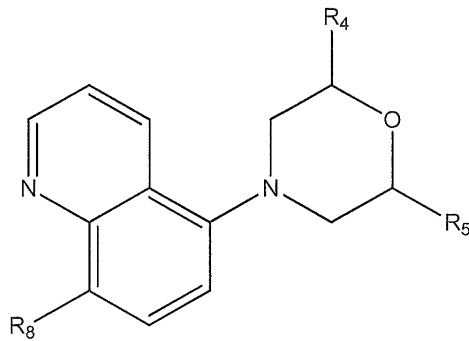
[0027] 추가 실시양태는 하기 화학식 Ie의 화합물 (나타낸 상대 입체화학)을 제공한다.

[0028] <화학식 Ie>

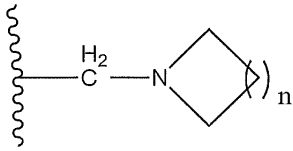


[0029]
[0030] 추가 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 II의 화합물이다.

[0031] <화학식 II>



[0032]
[0033] 상기 식에서
[0034] R₄는 -H 또는 메틸이고;
[0035] R₅는
[0036] -H, -Cl, -F, -OH, -NH₂, 옥소-, -N(CH₂CH₃)₂, 페닐, 시클로헥실, 페닐트리아졸릴, 시클로헥실트리아졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐,
[0037] 메틸 또는 히드록시메틸로 임의로 치환된 모르폴리닐,
[0038] C₁-C₆ 알킬, 메틸페닐, 메틸시클로헥실, 피리디닐, 디아지닐, 또는 -F 또는 메틸로 임의로 치환된 페닐
[0039] 로 치환된 -O-,
[0040] 옥소-, 페닐, 메틸, 또는 -OH로 임의로 치환된 선형, 분지형, 또는 시클릭, 포화 또는 불포화 C₂-C₇ 알킬
[0041] 메틸, 메톡시, 페닐, 또는 아미노로 임의로 치환된 피리디닐,
[0042] 에틸로 임의로 치환된 디아지닐,
[0043] 벤조이미다졸릴, 메틸페닐, 페닐피라졸릴, 나프티리딜,
[0044] -F, 메틸, 에틸, 또는 에톡시로 임의로 치환된 페닐,
[0045] 메틸로 임의로 치환된 이미다졸리디닐
[0046] 로 치환된 -NH-
[0047] 로 임의로 치환된 포화, 부분 포화, 또는 불포화 C₁-C₅ 알킬이거나



[0048] 또는 R₅는 이고, 여기서 n은 1-3이고, 여기서 시클릭 아민은

[0049] -OH, -F, 페닐, -NH₂, 시클로헥실, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, 메틸술폰아미딜, 벤젠술폰아미딜, 메틸벤젠술폰아미딜, 또는

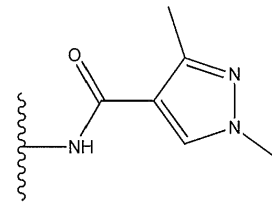
[0050] 메틸 또는 히드록실로 임의로 치환된 피롤리디닐

[0051] 로 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는

[0052] -NHC(O)R₆ (여기서 R₆은

[0053] C₁-C₅ 알킬, 페닐, 피리디닐, 플루오로페닐, 메틸술폰닐, 플루오로벤젠술폰닐, 디메틸 피라졸 술폰닐, 또는

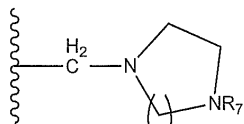
[0054] 메틸로 임의로 치환된 피라졸릴임);



[0055] -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, 메틸, 옥소-, C(O)Ph, -NH₂, -NH-C(O)CH₃, 또는 로 임의로 치환된 피페리디닐,

[0056] -C(O)OC(CH₃)₃, 메틸, -C(O)CH₃, -C(O)Ph, C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₃, 또는 메틸술폰닐로 임의로 치환된 피페라지닐

[0057] 로 임의로 치환되거나; 또는



[0058] R₅는 이고, 여기서 n은 1 또는 2이고, 여기서 시클릭 디아민은 적어도 1개의 탄소 원자 상에서

[0059] 메틸, 옥소-, -N(CH₃)₂, 아미노, -CH₂CH₃, 또는

[0060] 메틸, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)Ph, 또는 -C(O)OC(CH₃)₃으로 임의로 치환된 피페리디닐

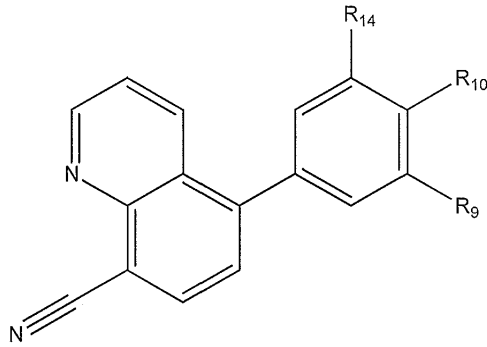
[0061] 로 임의로 치환되고,

[0062] 여기서 R₇은 -H, 페닐, -C(O)CH₃, C₁-C₃ 알킬, -C(O)NH₂, 또는 -C(O)Ph이고;

[0063] R₈은 메톡시 또는 시아노이다.

[0064] 추가 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물을 제공한다.

[0065] <화학식 III>



[0066]

[0067] 상기 식에서

[0068] R_{11} 은 H 또는 메틸이고;

[0069] R_{10} 은 H이거나 또는, R_{14} 및 R_9 가 둘 다 H인 경우에는 메틸-1,4'-비피페리디닐이고;

[0070] R_9 는 -H이거나 또는 1,4'-비피페리디닐, 옥소-, 히드록실, 메틸피리디닐, 또는 히드록실, $-N(CH_3)_2$, 또는 피페리디닐로 임의로 치환된 피페리디닐에 의해 치환된 $-CH_2-$ 이다.

[0071] 추가 실시양태에서 화합물은 rel-(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-((3R,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드 히드로클로라이드, (2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)모르폴린-2-카르복스아미드, 5-((2S,6R)-2-([1,4'-비피페리딘]-1'-일메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보닐트릴, 및 5-((2R,7R)-2-(히드록시메틸)-7-메틸-1,4-옥사제판-4-일)퀴놀린-8-카르보닐트릴로부터 선택된다.

[0072] 추가 실시양태에서, 상기 단락의 화합물 또는 그의 제약상 유효한 염은 HEK-293 세포주에서 발현된 인간 TLR7 수용체에 대해 20 nM 이하의 IC50을 갖는다. 추가 실시양태에서, 본 개시내용의 상기 단락의 화합물 또는 그의 제약상 유효한 염은 HEK-293 세포주에서 발현된 인간 TLR7 수용체에 대해 100 nM 이하의 IC50을 갖는다. 추가 실시양태에서, HEK-293 세포주에서 발현된 인간 TLR7 수용체에 대한 IC50은 (1) 10% 소 태아 혈청을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지 중에 TLR7을 안정하게 발현하는 HEK-293 세포주의 세포를 2.22×10^5 개 세포/ml의 밀도로 384-웰 플레이트 내로 플레이팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 2일 동안 인큐베이션하고; (2) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 첨가하고, 세포를 30분 동안 인큐베이션하고; (3) CL097 (인비보젠(InvivoGen))을 3ug/ml로 첨가하고, 세포를 대략 20시간 동안 인큐베이션하고; (4) 발광을 측정하여 NF-카파B 의존성 리포터 활성화를 정량화함으로써 측정된다.

[0073] 본 개시내용의 추가 실시양태에서, 화합물은 HEK-293 세포주에서 발현된 인간 TLR7 수용체에 대해 200 nM 이하, 180 nM 이하, 160 nM 이하, 140 nM 이하, 120 nM 이하, 100 nM 이하, 80 nM 이하, 60 nM 이하, 40 nM 이하 또는 20 nM 이하의 IC50을 갖는다. 본 개시내용의 추가 실시양태에서, 화합물은 HEK-293 세포주에서 발현된 인간 TLR7 수용체에 대해 10 nM 내지 30 nM, 10 nM 내지 50 nM, 10 nM 내지 100 nM, 30 nM 내지 50 nM, 30 nM 내지 100 nM, 또는 50 nM 내지 100 nM의 IC50을 갖는다. 추가 실시양태에서, HEK-293 세포주에서 발현된 인간 TLR7 수용체에 대한 IC50은 (1) 10% 소 태아 혈청을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지 중에 TLR7을 안정하게 발현하는 HEK-293 세포주의 세포를 2.22×10^5 개 세포/ml의 밀도로 384-웰 플레이트 내로 플레이팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 2일 동안 인큐베이션하고; (2) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 첨가하고, 세포를 30분 동안 인큐베이션하고; (3) CL097 (인비보젠)을 3ug/ml로 첨가하고, 세포를 대략 20시간 동안 인큐베이션하고; (4) 발광을 측정하여 NF-카파B 의존성 리포터 활성화를 정량화함으로써 측정된다.

[0074] 추가 실시양태는 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 진 신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 신경정신 루푸스, 태아 심장 차단 및 항인지질 증후군의 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 루푸스의 치료 방법을 제공한다.

[0075] 추가 실시양태는 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는,

TLR7을 길항하는 방법을 제공한다.

- [0076] 추가 실시양태는 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, TLR8을 길항하는 방법을 제공한다.
- [0077] 추가 실시양태는 본 개시내용의 적어도 1종의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0078] 추가 실시양태는 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 전신 홍반성 루푸스 또는 루푸스의 치료 방법을 제공한다.
- [0079] 추가 실시양태는 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, TLR7을 길항하는 방법을 제공한다.
- [0080] 추가 실시양태는 제약 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, TLR8을 길항하는 방법을 제공한다.
- [0081] 추가 실시양태는 본 개시내용의 적어도 1종의 화합물 또는 제약상 허용되는 염 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0082] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은, 대상 구조가 저급 알킬, 메톡시-, -OH, -NH₂, -CH₂-NH-CH₂, -OCH₂CH₂CH₃, 또는 -OCH(CH₃)₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기를 포함할 수 있지만 이를 포함하도록 요구되는 것은 아님을 의미한다. 임의로 치환된 모이어티가 시클릭인 경우에, 임의적인 치환은 고리 내의 2개의 원자 사이의 메틸 가교일 수 있다.
- [0083] 본원에 사용된 기호 "C(0)"는 화학식 C=O를 갖는 카르보닐 기를 지칭한다.
- [0084] 달리 명시되지 않는 한, 청구범위를 포함한 본 개시내용에 사용된 단수형은 "하나 이상"을 의미한다.
- [0085] 본원에 사용된 "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형, 또는 3- 및 4-탄소 기의 경우에 직쇄형, 분지형 또는 시클릭 포화 탄화수소를 지칭한다.
- [0086] 질소를 포함한 헤테로시클릭 모이어티를 지칭하는 경우에 본원에 사용된 용어 "질소를 통해 부착된"은 또 다른 구조에 대한 모이어티의 부착 지점이 헤테로사이클의 부분인 질소를 통한다는 것을 의미한다.
- [0087] 본원에 사용된 용어 "TLR7/8"은 "TLR7 및 TLR8" 또는 "TLR7 또는 TLR8" 또는 "TLR7 및/또는 TLR8"을 의미한다. 특정한 의미는 "TLR7/8"이 나타난 문맥을 기초로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 수 있다.
- [0088] 본원에 언급된 헤테로시클릭 모이어티는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 메틸아제티디닐, 피라졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 피롤로피롤릴, 이미다졸리디닐, 및 이소티아졸릴을 포함한다. 헤테로시클릭 기가 언급되는 경우에, 달리 나타내지 않는 한, 상기 기에서의 헤테로시클릭 원자(들)가 기 내의 임의의 위치에 있을 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴 및 피롤릴이 불포화 또는 부분 불포화일 수 있는 것으로 추가로 이해될 것이다. 본 개시내용의 한 실시양태는 본 개시내용의 1종 이상의 화합물을 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함할 수 있다. 이들 제약 조성물은 TLR7/8 활성화를 특징으로 하는 상태 또는 질환을 갖거나 또는 이를 가질 소인이 있는 환자, 전형적으로 인간 환자에서 이러한 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. TLR7/8 활성화를 특징으로 하는 질환 또는 상태의 예는 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 및 루푸스 신염을 포함한다.
- [0089] 본원에 사용된, 본 개시내용의 실시양태의 화합물의 "유효량"은 SLE 및 루푸스 신염을 치료 또는 예방하기에 충분한 양의 상기 확인된 화합물의 유효량이다.
- [0090] 본원에 제시된 실시양태는 비대칭 또는 키랄 중심을 포함할 수 있다. 실시양태는 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 본 개시내용의 실시양태의 화합물의 개별 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 합성에 의해, 또는 거울상이성질체 화합물의 혼합물을 제조한 다음 이들 화합물을 분해함으로써 제조될 수 있다. 분해의 적합한 방법은 키랄 보조제에 대한 (+/-)로 지정된 거울상이성질체의 라세미체 혼합물의 부착, 생성된 부분입체이성질체의 크로마토그래피 또는 재결정화에 의한 분리, 및 보조제로부터의 광학적으로 순수한 생성물의 분리; 또는 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서의 광학 거울상이성질체의 혼합물의 직접 분리를 포함한다.
- [0091] 본 개시내용의 실시양태는 또한 본 개시내용의 임의의 화합물, 뿐만 아니라 제약상 허용되는 부형제를 포함하는

제약 조성물을 포함한다. 제약 조성물은 SLE 및 루푸스 신염을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 실시양태는 또한 루푸스 신염 또는 SLE을 갖거나 또는 이를 가질 소인이 있는 인간 환자에서 SLE 또는 루푸스 신염을 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 할 수 있다.

[0092]

본 개시내용의 실시양태는 본원에 제시된 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠 베르그(S. M. Berge) 등은 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977]에서 제약상 허용되는 염을 상세히 기재한다. 염은, 제내에서 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 또는 개별적으로 유리 염기기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 모노말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼스페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔술포네이트, 트리플루오로아세테이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 에스테르"는 생체내에서 가수분해하는 에스테르를 나타내고, 인체에서 용이하게 분해되어 모 화합물 또는 그의 염을 남기는 것들을 포함한다. 적합한 에스테르 기는 예를 들어, 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산, 및 알칸디온산으로부터 유래된 것들을 포함하고, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 기는 전형적으로 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트, 및 에틸 숙시네이트를 포함한다.

[0093]

본 출원에서, 거울상이성질체는 기호 "R" 또는 "S"로 지정되거나, 또는 통상의 수단에 의해 도시되며, 여기서 굵은 선은 3-차원 공간에서 페이지의 면 위의 치환기를 규정하고, 점선 또는 파선은 3-차원 공간에서 인쇄된 페이지의 면 아래의 치환기를 규정한다. 어떠한 입체화학적 지정도 없는 경우에, 구조 규정은 입체화학적 옵션 둘 다를 포함한다. 구조 또는 화학 명칭이 "REL" 또는 "rel"을 포함하는 경우에, 상기 구조는 상대 입체화학을 나타내는 것으로 이해된다.

도면의 간단한 설명

[0094]

도 1a 및 도 1b는 마우스에서 화합물 ER-899742 및 ER-899464에 의한 TLR7 경로의 단기 생체내 억제제를 제시한다. 도면 범례: 암컷 BALB/c 마우스에게 비히클 단독 (0.5% 수성 메틸-셀룰로스) 또는 비히클 중에서 제제화된 화합물을 33mg/kg, 100mg/kg 또는 300mg/kg에서 경구 위관영양에 의해 투여하였다. 경구 투약 후 6, 13 또는 24시간에서, 마우스에 15ug R848을 피하로 주사하여 TLR7을 자극하였다. 혈장을 심장 천자에 의해 수집하고, 이어서 TLR7 자극 후 1.5시간에서의 IL-6 수준을 표준 ELISA 절차에 의해 평가하였다. (도 1a). ER-899742 및 ER-899464를 단일 실험에서 나란히 시험하였다. (도 1b) ER-899742를 이용하여 반복 실험을 수행하여 모든 3개 시점에서 모든 3개 용량을 검사하였다.

도 2a 내지 도 2c는 NZBxNZW 균주 (하기에 NZBWF1/J 또는 NZB/W로 약기함) 루푸스 질환 모델에서 ER-899742를 시험한 결과를 제시한다. 도면 범례: 암컷 NZBWF1/J 마우스를 5주 연령에서 공급하고, 기준 채혈을 수행하고, 마우스를 하기 항-dsDNA 역가에 따라 질환 진행에 대해 모니터링하였다. 27주의 연령에서, 마우스를 등가 중앙 항-dsDNA 역가를 갖는 군으로 무작위화하고, 29주령에서 비히클 (Veh; 0.5% 메틸-셀룰로스) 단독 또는 33, 100 또는 300mg/kg로 1일-1회 경구로 (QD PO) 처리하였다. 17주의 처리 후 46주령에서 마우스를 채혈하고, 항-dsDNA 역가에 대해 시험하였다. 모든 마우스를 50주령 (21주의 화합물 처리)에서 희생시켰다. (도 2a) 종결 직전에 50주령에서 (21주의 처리 후), 소변을 개별 마우스로부터 수집하고, 뇨 알부민 크레아티닌 비 (UACR, 단 백뇨)를 신장 기능의 간접 측정으로서 각각의 동물에 대해 결정하였다. (도 2b) 사망률의 타임코스를 이 연구에서 최고 및 최저 용량 군에 대해 관찰하였다. 화합물 처리로 어떠한 사망률도 관찰되지 않았다. 또한, 중간 용량 군에서 어떠한 사망률도 관찰되지 않았다 (제시되지 않음). (도 2c) 46주령에서의 17주의 투약 후 항-

dsDNA 역가에 대한 처리의 영향. 어떠한 통계적으로 유의한 효과도 관찰되지 않았다.

도 3a 내지 도 3e는 프리스탄: DBA/1 균주 루푸스 질환 모델에서 화합물 ER-899742를 시험한 결과를 제시한다. 도면 범례: DBA/1 마우스에게 9주령에서 0.5ml 프리스탄 또는 PBS의 복강내 주사를 제공하였다. 9주에서 자가-항체 역가를 위해 프리스탄-후 동물을 채혈하였다. 비히클 (Veh; 0.5% 메틸-셀룰로스) 또는 33 mg/kg, 100 mg/kg 또는 300 mg/kg의 ER-899742로의 1일-1회 경구 투약을 프리스탄 주입 후 10주에서 시작하고, 13주의 처리를 계속하였다. 마우스를 13주의 화합물 처리 후 안락사시키고, 항-dsDNA (도 3a), 항-Sm/nRNP (도 3b), 항-히스톤 (도 3c) 및 항-RiboP (도 3d) 역가를 혈장 샘플에서 ELISA (던넛 사후-검정을 이용하여 ANOVA에 의해 결정된 처리 대 비히클의 통계적 유의성)에 의해 측정하였다. (도 3e) 전혈 중 IFN- γ -조절된 유전자의 발현을 300 mg/kg의 ER-899742로의 13주 처리 후에 qPCR 패널에 의해 측정하고, IFN 유전자 서명 점수를 계산하였다 (IFN 점수 계산에 관한 세부사항에 대해서는 약리학 물질 및 방법 섹션 참조). 표는 PBS 대조군에 비해 프리스탄 처리에 의해 유의하게 상향조절된 유전자의 전체 목록을 제시한다. 인터페론 점수를 계산한 경우에, 처리 및 비처리 동물 사이에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러나, 6개 유전자는 비히클 처리에 비해 화합물 처리에 의해 감소되었고 (스튜던트 t-검정), 표에 표시되었다.

도 4a 내지 도 4c는 도 2a와 동일한 실험에서 NZB/W 질환 모델에서 ER-899464를 시험한 결과를 제시한다. 도면 범례: (도 4a) 종결 직전에 50주령에서 (21주의 처리 후), 소변을 개별 마우스로부터 수집하고, 뇨 알부민 크레아티닌 비 (UACR, 단백뇨)를 신장 기능의 간접 측정으로서 각각의 동물에 대해 결정하였다. (도 4b) 사망률의 요약을 이 연구에서 최고 및 최저 용량 군에 대해 관찰하였다. 어떠한 사망률도 중앙 용량 군에서 관찰되지 않았다 (제시되지 않음). (도 5c) 46주령에서의 17주의 투약 후 항-dsDNA 역가에 대한 처리의 영향. 어떠한 통계적으로 유의한 효과도 관찰되지 않았다.

도 5a 내지 도 5d는 도 3a 내지 도 3e에서 제시된 것과 동일한 실험에서 프리스탄 질환 모델에서 ER-899464를 시험한 결과를 제시한다. 도면 범례: 13주의 화합물 처리 후 마우스를 안락사시키고, 항-dsDNA (도 5a), 항-Sm/nRNP (도 5b), 항-히스톤 (도 5c) 및 항-RiboP (도 5d) 역가를 혈장 샘플에서 ELISA (던넛 사후-검정을 이용하여 ANOVA에 의해 결정된 처리 대 비히클의 통계적 유의성)에 의해 측정하였다. ER-899742에 대해 수행된 바와 같이, 인터페론- γ -유전자 발현을 시험하였으나, 도 3b에서 제시된 상향-조절된 유전자 질환 중 어느 것도 ER-899464에 의한 처리에 영향을 받지 않았다.

도 6은 본원에 제시된 다양한 실시양태에 따른 구조 및 상응하는 화학 명칭을 제시한다. "ER-번호"는 각각의 화합물에 할당된 참조 번호이다. 이용가능한 경우에, 인간 TLR7을 안정하게 발현하는 HEK 세포주에 대한 활성, 인간 TLR9를 안정하게 발현하는 HEK 세포주에 대한 활성, ¹H NMR 데이터 및 질량 분광측정법 데이터가 또한 포함된다.

도 7a 내지 도 7g는 DBA/1J 마우스에서 프리스탄-유도된 질환에서 ER-899742로의 투약의 효과를 제시한다. 도면 범례: 9주령의 암컷 DBA/1 마우스에게 0.5ml 프리스탄 또는 PBS의 복강내 주사를 제공하였다. 10주에서 자가-항체 역가를 위해 프리스탄-후 동물을 채혈하였다. 비히클 (Veh; 0.5% 메틸-셀룰로스) 또는 33 mg/kg 또는 300 mg/kg의 ER-899742로의 1일-1회 경구 투약을 프리스탄 주입 후 11주에서 시작하고, 14주의 처리를 계속하였다. 마우스를 14주의 화합물 처리 후 안락사시키고, 항-dsDNA (도 7a), 항-RiboP (도 7b), 항-Sm/nRNP (도 7c) 및 항-히스톤 (도 7d) 역가를 혈장 샘플에서 ELISA (던넛 사후-검정을 이용하여 ANOVA에 의해 결정된 처리 대 비히클의 통계적 유의성)에 의해 측정하였다. 동일한 혈장을 사용하여 투약의 말기에 ELISA에 의해 총 IgG 역가를 측정하였다 (도 7e). dsDNA 및 RiboP에 대한 자가항체의 제어가 전체 IgG 수준에서의 최소 변화의 존재 하에 관찰되었다. 이 실험에서의 프리스탄-처리 마우스는 뒷발에서의 중창 관절을 포함하는 관절염이 발달하였다. 관절염 점수를 중증도에 따라 할당하고, 각각의 발을 중창 및 염증의 증후에 기초하여 0-4의 척도로 점수화하였다. 각각의 동물에 대해 평가된 2개의 뒷발에 대해 점수를 합하고, 상기 ELISA 역가에 대한 바와 같은 통계적 평가로 도 7f에 그래프로 나타내었다. 용량-의존성 통계적으로 유의한 역제가 관찰되었다. 인터페론 점수를 계산한 경우에, 처리 및 비히클-처리 동물 사이에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러나, 도 7g는 ER-899742로의 처리 시 28개 질환-관련 인터페론-조절된 유전자 중 5개의 상향조절을 입증한다.

도 8은 높은 수준의 자가항체의 발달 후, 진행성 질환을 앓는 DBA/1J 마우스에서 프리스탄-유도된 질환에서 ER-899742로 1개월 동안 처리한 결과를 함유한다. 도면 범례: DBA/1J 마우스에게 10주령에서 프리스탄으로 i.p. 주사하였다. 3개월 후 항-RiboP 및 항-dsDNA 역가를 취하고, 동물을 상응하는 평균 역가를 갖는 군으로 무작위화하였다. ER-899742를 경구 투약하고 1, 2 또는 4주 후에 군을 희생시키고, RiboP 역가를 혈청 중에서 측정하였다. 도 8은 28일의 투약 후 항-RiboP 또는 DNA 역가의 어떠한 통계적으로 유의한 반전도 입증하지 않았으나,

투약은 역가에서의 증가의 기여와 연관되었다.

도 9는 HC1 염으로서의 ER-899742의 결정 구조의 ORTEP 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. TLR 및 루푸스

외인성 ("비-자기") 병원체-연관 분자 패턴 (PAMP - 즉, TLR4에 의한 박테리아 LPS 검출)을 검출할 수 있는 선천성 면역 수용체로서의 역할 이외에도, 포유동물 톨-유사 수용체 (TLR)는 또한 숙주 조직 손상 또는 스트레스 후 방출된 내인성 자극 (DAMP)을 인식할 수 있다. 문헌 [Kono, H. and K.L. Rock, How dying cells alert the immune system to danger. Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): p. 279-89]. 지난 십년간, 내인성 ("자기") 위험-연관 분자 패턴 (DAMP)에 의한 TLR 활성화와 자가면역 장애의 병인 사이의 연관성에 대한 인식이 생겨났다. 구체적으로, TLR7은 포유동물 및 바이러스 공급원 둘 다로부터 유래된 단일 가닥 RNA (ssRNA)에 의해 활성화될 수 있는 반면, TLR9는 포유동물, 바이러스 및 박테리아 공급원으로부터 유래된 DNA에 의해 활성화될 수 있다.

루푸스는 이중-가닥 DNA (dsDNA) 자체 및 연관 단백질 (히스톤)에 대해, 뿐만 아니라 광범위한 RNA-연관 단백질, 예컨대 Ro, La, Smith (Sm), 및 U1 snRNP에 대해 반응성인 자가-항체를 특징으로 한다. 문헌 [Kirou, K.A., et al., Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. Arthritis Rheum, 2005. 52(5): p. 1491-503]. 질환 중증도와 직접적으로 상호관련된 것으로 밝혀진 루푸스의 제2의 통상의 특징은 유형-1 인터페론 (IFN), 특히 IFN α 의 조절이상 발현, 및 루푸스 환자의 PBMC에서 IFN알파-조절된 유전자의 대규모 패널의 상응하는 상승 (소위 "유형-1 IFN 유전자 서명")이다. 상기 문헌 [Kirou, K.A., et al.]. 혈액 중 IFN의 주요 공급원은 TLR7 및 TLR9 둘 다를 구성적으로 발현하는, 형질세포양 수지상 세포 (pDC)로 불리는 특수화된 면역 세포이다.

건강한 공여자로부터가 아닌 루푸스 환자로부터 단리된 항체 복합체가 TLR7/9- 및 RNA/DNA-의존성 방식으로 pDC에 의한 IFN 생산을 유도할 수 있다는 것이 다수의 연구 군에서 총괄적으로 입증된 경우에, 이들 두 질환 특징, 자가-항체 및 IFN 수준 사이의 인과 관계가 상정되었다. 문헌 [Means, T.K., et al., Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. J Clin Invest, 2005. 115(2): p. 407-17; Vollmer, J., et al., Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8. J Exp Med, 2005. 202(11): p. 1575-85; Savarese, E., et al., U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. Blood, 2006. 107(8): p. 3229-34]. 더욱이, IFN은 B-세포 상에서 증가된 TLR7/9 발현을 자극하고, 이로써 자가-반응성 B-세포의 TLR/BCR (B-세포 수용체) 활성화를 증진시켜 항체-생산 혈장 세포로 분화하도록 한다. 문헌 [Banchereau, J. and V. Pascual, Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Immunity, 2006. 25(3): p. 383-92]; 이러한 방식으로, 핵산 TLR7/9 리간드를 함유하는 자가-항체 복합체의 수준은 염증유발 사이클 및 루푸스 질환 진행을 유도한다. 본 발명자들은 TLR7/8의 약리학적 길항작용이, 이러한 염증유발 사이클을 교란시키고 IFN 수준을 감소시키고 pDC 및 B-세포에 의해 매개된 자가면역 질환 과정을 악화시킴으로써 루푸스 환자에게 치료 이익을 제공할 가능성이 있는 것으로 여긴다.

몇몇 다른 계열의 증거는 인간 루푸스 병인에서의 TLR7의 역할을 제안하며, TLR 수용체가 질환 개입을 위한 유효한 표적이라는 개념을 뒷받침한다. TLR7의 3' UTR에서 특정 다형성이 확인되었으며, 상승된 TLR7 발현 및 증진된 IFN 유전자 서명 둘 다와 상호관련되는 것으로 밝혀졌다. 문헌 [Shen, N., et al., Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(36): p. 15838-43. Deng, Y. et al., MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus. PLOS Genetics, 2013. e1003336]. 추가로, 루푸스 표준 치료 (SOC) 항말라리아 약물, 예컨대 클로로퀸은 엔도솜 TLR7/9 신호전달을 교란시키고, ssRNA-리보뉴클레오타이드 단백질 복합체 또는 루푸스 환자 혈청에 의해 유도된 PBMC 및/또는 pDC IFN알파 생산을 억제한다. 더욱이, 골수 DC 및 단핵구는 자기-RNA/TLR8 신호전달 후에 IL-12p40, TNF 알파 및 IL-6을 생산하며, 이는 TLR8-의존성 염증유발 시토카인이 pDC에 의한 TLR7-유도된 IFN 이외에도 인간 루푸스 병인에 추가의 원인이 됨을 시사한다. 상기 문헌 [Vollmer]; 문헌 [Gorden, K.B., et al., Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8. J Immunol, 2005.

174(3): p. 1259-68].

- [0100] 루푸스에서의 TLR의 역할에 대한 마우스 모델 증거가 또한 존재한다. 공개된 연구에서 단일 TLR7 또는 이중 TLR7/9 유전자 결실 또는 이중 TLR7/9 약리학적 억제 둘 다 4가지의 구별되는 루푸스 모델에서 질환 중증도를 감소시킨다는 것이 총괄적으로 입증된 바 있다. 문헌 [Nickerson, K.M., et al., TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus. *J Immunol*, 2010. 184(4): p. 1840-8; Fairhurst, A.M., et al., Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7. *Eur J Immunol*, 2008. 38(7): p. 1971-8; Deane, J.A., et al., Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation. *Immunity*, 2007. 27(5): p. 801-10; Savarese, E., et al., Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(4): p. 1107-15]. 자가면역의 주요한 결정인자로서 TLR7의 역할을 강조하여, TLR7 단독의 트랜스제닉 과다발현은 정상적 질환-저항성 C57BL/6 균주에서 자발적 항-RNA 항-반응성 및 신염을 유발한다. 상기 문헌 [Deane].
- [0101] 안전성 관점에서, TLR7, 8, 또는 9-단독 또는 7/8- 및 7/9-이중 유전자 결핍 마우스가 기회 병원체에 의한 감염이 관찰되는 정도로 면역-손상된다는 보고는 없다. 마찬가지로, SOC 항말라리아제는 TLR7/9 신호전달을 적어도 부분적으로 억제하는 것으로 예측된 용량에서, 루푸스 질환 발적을 제어하기 위한 인간에서의 장기간 사용에 대체로 안전하고 유효한 것으로 여겨진다. 문헌 [Lafyatis, R., M. York, and A. Marshak-Rothstein, Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum*, 2006. 54(10): p. 3068-70; Costedoat-Chalumeau, N., et al., Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(10): p. 3284-90]. 실제로, 소아기에서의 그람-양성 박테리아 감염에 대한 증가된 감수성 및 성인기에서의 보다 덜 한 정도의 감수성을 제외하고는, 고도로 손상된 TLR 및 IL-1R 신호전달 경로 (MyD88- 또는 IRAK-4-결핍)를 갖는 인간은 그럼에도 불구하고 건강하며 충분한 숙주 방어 메카니즘을 유지한다. 문헌 [Casanova, J.L., L. Abel, and L. Quintana-Murci, Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics. *Annu Rev Immunol*, 2010].
- [0102] 이러한 정보 및 다른 정보를 기초로, 본 발명자들은 TLR7이 특히 마우스 전임상 SLE 모델의 맥락에서 잘 검증된 표적인 것으로 여긴다. 유전적 및 기능적 인간 연구 둘 다는 TLR7 및/또는 TLR8 경로의 길항작용이 루푸스 환자에게 치료 이익을 제공할 것이라는 가설을 뒷받침한다. 더욱이, 마우스 TLR 유전자 결실 연구 및 인간에서 항말라리아제의 장기간 사용 둘 다는 약리학적 TLR7, 8 및/또는 9 억제가 숙주 방어를 유의하게 손상시키지 않으면서 일어날 수 있음을 시사한다.
- [0103] 따라서, TLR7, TLR8, 또는 TLR7 및 TLR8 둘 다를 억제하는 화합물은 SLE 또는 루푸스 신염에 대한 치료제 또는 예방제로서 작용할 것으로 기대될 수 있다.
- [0104] 본 발명자들은 TLR 7 및/또는 8을 억제하며 따라서 SLE 또는 루푸스 신염에 대한 예방적 또는 치료적 효과를 가질 것으로 기대되는 화합물을 발견하였다. 본 개시내용의 화합물 및 방법은 본원에 기재된다.
- [0105] II. 치료 용도
- [0106] 본 개시내용의 제약 조성물 내의 활성 성분의 투여량 수준은 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 활성 화합물(들)의 양을 수득하기 위해 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 특정한 화합물의 활성, 투여 경로, 치료될 상태의 중증도, 및 치료될 환자의 상태 및 과거 병력에 따라 달라진다. 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 및 본 개시내용의 화합물(들)의 효능에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자를 포함한 환자 고유의 인자에 따라, 표준 방법을 사용하여 각각의 특정한 경우에 대한 용량이 결정된다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 본 개시내용에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1일에 성인당 대략 30 µg 내지 100 µg의 용량, 30 µg 내지 500 µg의 용량, 30 µg 내지 10 g의 용량, 100 µg 내지 5 g의 용량, 또는 100 µg 내지 1 g의 용량으로 투여된다. 주사를 통한 투여의 경우, 1일에 성인당 대략 30 µg 내지 1 g의 용량, 100 µg 내지 500 mg의 용량, 또는 100 µg 내지 300 mg의 용량으로 투여된다. 두 경우 모두에서, 용량은 1회, 또는 다중 투여에 걸쳐 분할되어 투여된다. 투여량은 예를 들어 심시프(Simcyp)® 프로그램을 사용하여 시뮬레이션될 수 있다.
- [0107] 인간을 포함한 포유동물에 대한 본 개시내용의 화합물의 투여는 특정한 투여 방식, 투여량, 또는 투약 빈도에 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용은 경구, 복강내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 병변내, 피하, 또는

SLE 또는 루푸스 신염의 예방 또는 치료에 적당한 용량을 제공하기에 충분한 임의의 다른 경로를 포함한 모든 투여 방식을 고려한다. 본 개시내용의 1종 이상의 화합물은 단일 용량 또는 다중 용량으로 포유동물에게 투여될 수 있다. 다중 용량이 투여되는 경우에, 용량은 예를 들어 수시간, 1일, 1주, 1개월 또는 1년만큼 서로로부터 분리될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대해, 특정 투여 요법이 개별 필요, 및 본 개시내용의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하거나 상기 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0108] 임상 적용을 위해, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 정맥내로, 피하로, 근육내로, 결장으로, 비강으로, 복강내로, 직장으로, 협측으로 또는 경구로 투여될 수 있다. 인간 또는 수의학적 의약에서 사용하기에 적합한 본 개시내용의 적어도 1종의 화합물을 함유하는 조성물은 적합한 경로에 의한 투여를 허용하는 형태로 제공될 수 있다. 이들 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 아주반트 또는 부형제를 사용하여 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다. 아주반트는 특히 희석제, 멸균 수성 매질, 및 다양한 비-독성 유기 용매를 포함한다. 치료 용도를 위한 허용되는 담체 또는 희석제는 제약 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, 및 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, New York]에 기재되어 있다. 조성물은 정제, 환제, 과립, 분말, 수용액 또는 현탁액, 주사액, 엘릭시르 또는 시럽의 형태로 제공될 수 있고, 조성물은 제약상 허용되는 제제를 수득하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 안정화제를 포함하는 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 임의로 함유할 수 있다.

[0109] 비히클의 선택 및 비히클 중 활성 물질의 함량은 일반적으로 생성물의 용해도 및 화학적 특성, 특정한 투여 방식, 및 제약 실시에서 관찰되는 규정에 따라 결정된다. 예를 들어, 부형제, 예컨대 락토스, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘, 및 붕해제, 예컨대 전분, 알긴산, 및 윤활제와 조합된 특정 복합 실리케이트 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 술페이트 및 활석)가 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 캡슐을 제조하기 위해, 락토스 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하는 것이 유리하다. 수성 현탁액을 사용하는 경우에, 이들은 현탁을 용이하게 하는 유화제를 함유할 수 있다. 희석제, 예컨대 수크로스, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 클로로포름, 또는 그의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.

[0110] 비경구 투여를 위해, 식물성 오일 (예를 들어, 참깨 오일, 땅콩 오일 또는 올리브 오일), 수성-유기 용액 (예를 들어, 물 및 프로필렌 글리콜), 주사가 가능한 유기 에스테르 (예를 들어, 에틸 올레에이트) 중 본 개시내용의 조성물의 에멀전, 현탁액 또는 용액, 또는 제약상 허용되는 염의 멸균 수용액이 사용된다. 본 개시내용의 조성물의 염의 용액은 근육내 또는 피하 주사에 의한 투여에 특히 유용하다. 순수 증류수 중 염의 용액을 포함하는 수용액이 정맥내 투여에 사용될 수 있으며, 단 (i) 그의 pH를 적합하게 조정하고, (ii) 이들을 적절하게 완충시키고 충분한 양의 글루코스 또는 염화나트륨을 사용하여 등장성으로 만들고, (iii) 이들을 가열, 조사, 또는 마이크로여과에 의해 멸균시켜야 한다. 본 개시내용의 화합물을 함유하는 적합한 조성물은 네블라이저 또는 현탁액 또는 용액 에어로졸에 사용하기에 적합한 담체 중에 용해 또는 현탁될 수 있거나, 또는 건조 분말 흡입기에 사용하기에 적합한 고체 담체 상에 흡수 또는 흡착될 수 있다. 직장 투여를 위한 고체 조성물은, 공지된 방법에 따라 제제화되고 본 개시내용의 적어도 1종의 화합물을 함유하는 좌제를 포함한다.

[0111] 치료적 투여를 위해 사용되는 본 개시내용의 화합물의 투여 제제는 멸균되어야 한다. 멸균은 멸균 막 (예를 들어, 0.2 마이크로미터 막)을 통한 여과에 의해 또는 다른 통상의 방법에 의해 용이하게 달성된다. 제제는 전형적으로 동결건조 형태로 또는 수용액으로서 보관된다. 본 개시내용의 조성물의 pH는 일부 실시양태에서, 예를 들어, 3 내지 11일 수 있거나, 5 내지 9일 수 있거나, 또는 7 내지 8일 수 있다.

[0112] 투여의 한 경로가 경구 투여량 투여에 의한 것이면서, 투여의 다른 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 다양한 투여 형태, 예컨대 좌제, 이식된 펠릿 또는 소형 실린더, 에어로졸, 경구 투여 제제, 및 국소 제제, 예컨대 연고, 점적제, 및 피부 패치로 피하로, 정맥내로, 근육내로, 결장으로, 직장으로, 비강으로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 실시양태의 화합물은 불활성 물질, 예컨대 합성 중합체 또는 실리콘 (예를 들어, 실라스틱(Silastic)® 조성물, 실리콘 고무, 또는 다른 상업적으로 입수가 가능한 중합체)을 이용할 수 있는, 밸브, 스텐트, 튜빙, 및 인공삽입물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 이식물과 같은 성형품 내로 혼입될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시-프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸-아스파르타미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 개시내용의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엠틸론 카프롤락톤, 폴리히드록시

부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0113] 본 개시내용의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포, 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한, 본 개시내용의 실시양태의 화합물의 혈액 성분내에 대한 생체내 접합을 포함한, 항체, 항체 단편, 성장 인자, 호르몬, 또는 화합물 분자가 커플링되는 다른 표적화 모이어티 (예를 들어, 상기 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조)를 사용하여 전달될 수 있다.

[0114] III. 합성

[0115] 본 개시내용의 실시양태의 제조에 유용한 것으로 확인된 일반적 및 구체적 합성 경로가 제공된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 절차의 특정 변경 또는 변형이 또한 본 개시내용에 따른 화합물의 합성을 유도할 수 있음을 인지할 수 있다. 일부 상황에서, 어구 "예컨대"는 보다 포괄적인 화합물 또는 구조에 대한 다양한 대안을 열거하기 위해 사용된다. "예컨대"는 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 그의 의미가 "예를 들어, ~을 포함하나 이에 제한되지는 않는"과 일치하는 것으로 이해될 것이다.

[0116] 특정 조건은 하기 제시된 구체적 실시예에 대해 공통적이었다. 마이크로웨이브 가열은 바이오타지(Biotage)® 엠리스 리버레이터(Emrys Liberator) 또는 이니시에이터(Initiator) 마이크로웨이브 반응기를 사용하여 수행하였다. 칼럼 크로마토그래피는 바이오타지® SP4 플래시 크로마토그래피 시스템을 사용하여 수행하였다. 용매 제거는 뷔히(Buechli) 회전 증발기 또는 진백(Genevac)® 원심 증발기를 사용하여 수행하였다. NMR 스펙트럼은 중수소화 용매를 사용하여 배리안 유니티(Varian Unity)® 분광계 상에서 400 MHz에서 기록하였다. 화학적 이동은 잔류 양성자화 용매에 관하여 보고하였다.

[0117] 박층 크로마토그래피는 하기 용매: EtOAc, 헵탄, 디클로로메탄 또는 MeOH 중 1종 이상의 다양한 비를 사용하여 실리카 겔의 0.25 mm 층으로 예비코팅된 왓만(Whatman)® 유리 플레이트 상에서 수행하였다.

[0118] 많은 실시예의 경우에 분석용 LC/MS는 엑스브리지(XBridge)™ C18 1.7 μ m 2.1 \times 50mm 칼럼을 사용하여 워터스 액유티(Waters Acquity)™ 시스템 상에서 수행하였다. 용매 A 및 B는 각각 0.1% 포름산을 함유하는 물 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세트ونی트릴이다. 0.3 ml/분의 유량으로 4분에 걸쳐 5% B \rightarrow 99% B를 사용하는 5분의 총 방법 시간. 질량 스펙트럼 데이터는 전기분무 양성 방식으로 100-2000 amu에서 워터스 SQD 상에서 획득하였다.

[0119] 대안적으로, 순도 및 질량 확인은 엑스브리지™ C8 3.5 μ m 4.6 \times 50mm 칼럼을 사용하여 워터스 자동정제 시스템 상에서 수행하였다. 용매 A 및 B는 각각 0.1% 포름산을 함유하는 물 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세트ونی트릴이다. 2.5 ml/분의 유량으로 5분에 걸쳐 10% B \rightarrow 95% B를 사용하는 6분의 총 방법 시간. 질량 스펙트럼 데이터는 전기분무 양성 방식으로 130-1000 amu에서 마이크로매스(Micromass) ZQ™ 상에서 획득하였다.

[0120] 많은 실시예의 경우에 정제용 역상 LC/MS는 엑스브리지™ C8 5 μ m, 19 \times 100mm 칼럼을 사용하여 워터스 자동정제 시스템 상에서 수행하였다. 용매 A 및 B는 각각 0.1% 포름산을 함유하는 물 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세트ونی트릴이다. 20 ml/분의 유량으로 10분에 걸쳐 30% B \rightarrow 95% B를 사용하는 12분의 총 방법 시간. 질량 스펙트럼 데이터는 전기분무 양성 방식으로 130-1000 amu에서 마이크로매스 ZQ™ 상에서 획득하였다.

[0121] 많은 실시예의 경우에 라세미 화합물의 정제용 HPLC 분해는 하기 키랄 칼럼 중 하나를 사용하여 수행하였다: 키랄팩(Chiralpak)® IA (5 cm \times 50 cm 또는 2 cm \times 25 cm), 키랄팩® AD (2 cm \times 25 cm) 또는 키랄셀(Chiralcel)® OD (2 cm \times 25 cm). 정제된 화합물의 거울상이성질체 비는 동일한 고정상 (IA, AD 또는 OD)으로 구성된 0.45 cm \times 25 cm 칼럼 상에서 HPLC 분석에 의해 결정하였다.

[0122] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 일반적 방법 및 실험이 하기 제시된다. 특정 경우에, 특정한 화합물이 예로서 기재된다. 그러나, 각각의 경우에 본 개시내용의 일련의 화합물은 하기 기재된 반응식 및 실험에 따라 제조되었음을 인지할 것이다. NMR 및/또는 질량 분광측정법 데이터가 이용가능한 화합물에 대한 데이터가 도 6에 제시된다.

[0123] 하기 약어가 본원에 사용된다:

[0124] 정의: 하기 약어는 나타낸 의미를 갖는다:

[0125] AcOH: 아세트산

[0126]	anhyd: 무수
[0127]	aq.: 수성
[0128]	Bn: 벤질
[0129]	Boc: tert-부톡시카르보닐
[0130]	CSA: 캄포르 술폰산
[0131]	d: 일
[0132]	DAMP: 위험-연관 분자 패턴
[0133]	DBU: 1,8-디아조비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
[0134]	DCE: 1,2-디클로로에탄
[0135]	DCM: 디클로로메탄
[0136]	DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민
[0137]	DMA: N,N-디메틸아세트아미드
[0138]	DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
[0139]	DMF: N,N-디메틸포름아미드
[0140]	DMSO: 디메틸 술폭시드
[0141]	dsDNA: 이중-가닥 DNA
[0142]	EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
[0143]	ee: 거울상이성질체 과잉률
[0144]	EtOAc: 에틸 아세테이트
[0145]	EtOH: 에탄올
[0146]	h: 시간
[0147]	HATU: N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0148]	HCl: 염산
[0149]	HCQ: 히드록시클로로퀸
[0150]	hep: n-헵탄
[0151]	HEPES: 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산
[0152]	HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
[0153]	IFN: 인터페론
[0154]	IPA: 이소프로필 알콜 또는 이소프로판올
[0155]	K ₂ CO ₃ : 탄산칼륨
[0156]	MeOH: 메탄올
[0157]	MgSO ₄ : 황산마그네슘 (무수)
[0158]	min: 분
[0159]	MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르
[0160]	Na ₂ CO ₃ : 탄산나트륨

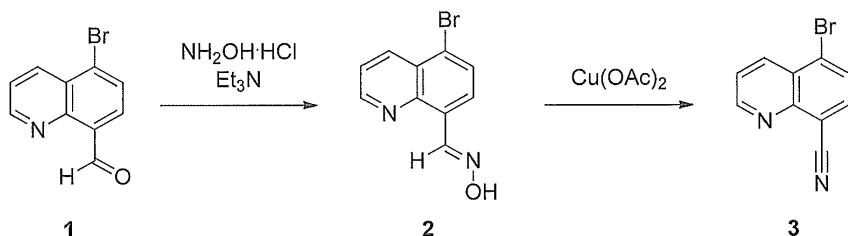
[0161]	Na ₂ SO ₄ : 황산나트륨 (무수)
[0162]	NaBH ₄ : 수소화붕소나트륨
[0163]	NaCl: 염화나트륨
[0164]	NaH: 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨
[0165]	NaHCO ₃ : 중탄산나트륨
[0166]	NaOH: 수산화나트륨
[0167]	NBS: N-브로모숙신이미드
[0168]	NH ₄ Cl: 염화암모늄
[0169]	NH ₄ Cl: 염화암모늄
[0170]	NH ₄ OH: 수산화암모늄
[0171]	NMP: N-메틸피롤리돈
[0172]	Ns: 노실 또는 o-니트로벤젠술포닐
[0173]	°C: 섭씨 온도
[0174]	PAMP: 병원체-연관 분자 패턴
[0175]	PBMC: 말초 혈액 단핵 세포
[0176]	PBS: 포스페이트 완충 염수
[0177]	pDC: 형질세포양 수지상 세포
[0178]	PhNTf ₂ : N-페닐트리플루오로메탄술포네이미드
[0179]	qPCR: 정량적 폴리머라제 연쇄 반응
[0180]	R848: 레시퀴모드
[0181]	rt: 실온
[0182]	sat: 포화
[0183]	SNAP: 바이오타지® 브랜드 플래쉬 크로마토그래피 카트리지
[0184]	SOC: 표준 치료
[0185]	ssRNA: 단일-가닥 RNA
[0186]	T3P: 프로필포스폰산 무수물
[0187]	tBuOK: 포타슘 tert-부틸옥사이드
[0188]	TEA: 트리에틸아민
[0189]	TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실
[0190]	Tf: 트리플루오로메탄술포네이트
[0191]	TFA: 트리플루오로아세트산
[0192]	THF: 테트라히드로푸란
[0193]	TLDA: 택맨(Taqman)® 저밀도 어레이
[0194]	TLR: 톨-유사 수용체

[0195] TSA: p-톨루엔술폰산

[0196] 일반적 합성 방법:

[0197] 화합물을 반응식 1 - 31에 제시된 일반적 합성 방법에 따라 제조하였다:

[0198] <반응식 1>

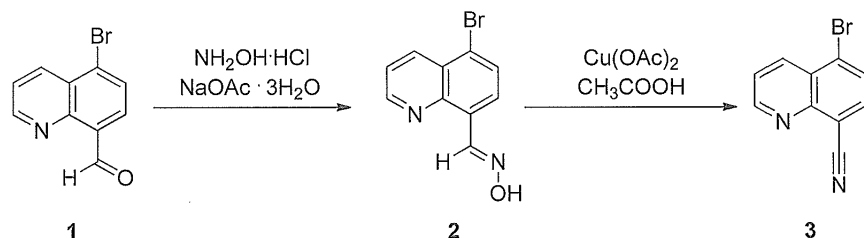


[0199]

[0200] 몇몇 실시예의 제조는 반응식 1에 도시된 경로에 따라 제조될 수 있는 주요 중간체 3을 사용한다. 상업적으로 입수가능한 5-브로모퀴놀린-8-카르브알데히드 1 (Frederic de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, "New Route to Unsymmetrical 9,10-Disubstituted Ethynylantracene Derivatives," Synthesis, 2006, 293-298.)을 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리하여 옥심 2를 제공한다. 2를 후속적으로 촉매량의 아세트산구리의 존재 하에 상응하는 니트릴 3으로 전환하여 본원에 보고된 주요 중간체 중 1종을 제공한다. 중간체 3을 사용하여 하기에 상세하게 기재된 적절한 조건을 사용하여 5-브로모퀴놀린-8-카르브알데히드의 5-위치를 적절한 방향족, 헤테로방향족 및 포화 헤테로시클릭 화합물 예컨대 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로 대체하여 본원에 보고된 화합물을 생성한다.

[0201] 주요 중간체 3의 생성을 위한 대안적 방법이 반응식 2에 제시되며, 여기서 합성의 제1 단계를 위한 트리에틸아민이 아세트산나트륨으로 대체된다.

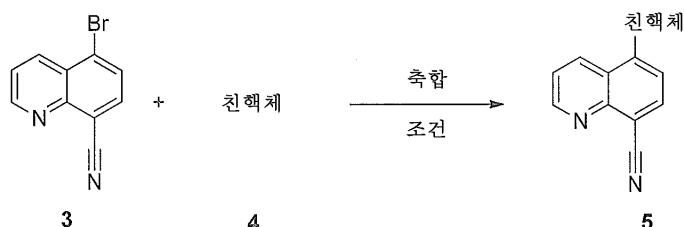
[0202] <반응식 2>



[0203]

[0204] 몇몇 실시예가 반응식 3에 도시된 바와 같은 일반적 축합 공정에 의해 제조되며, 여기서 브로코필놀린 3은 적절한 친핵체 4와 축합되어 주요 중간체 또는 하기에 보다 상세하게 기재된 최종 화합물일 수 있는 5를 형성한다.

[0205] <반응식 3>



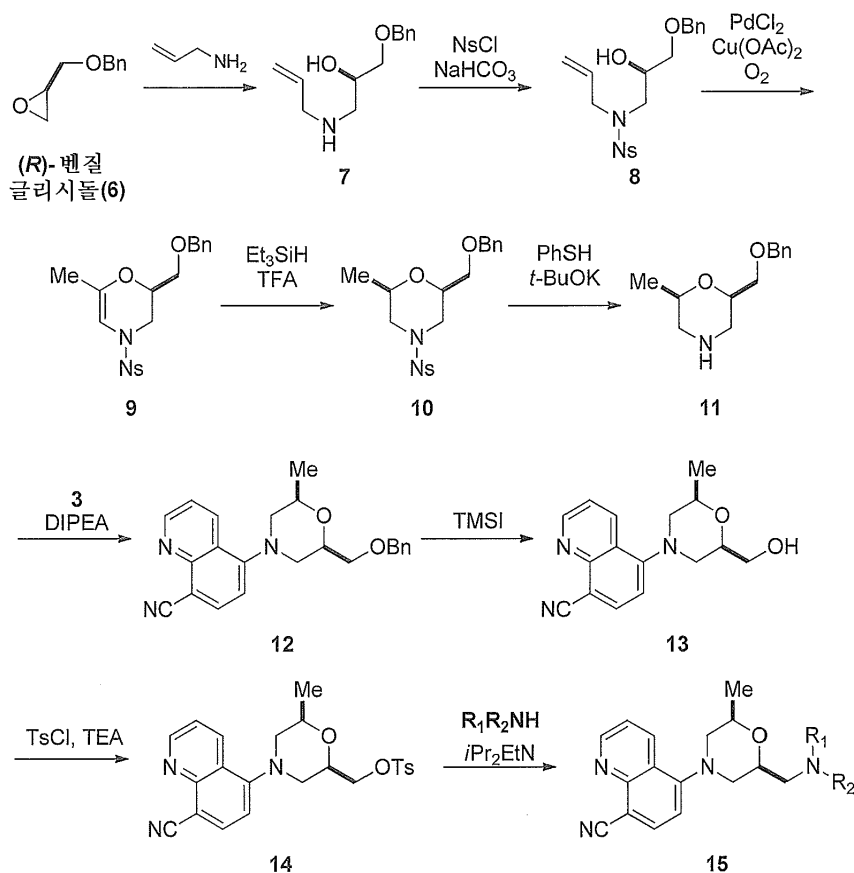
[0206]

[0207] 화합물 15로 나타내어진 다수의 실시예를 반응식 4에 제시된 일반적 방법에 도시된 바와 같은 개선된 중간체 14로부터 제조하였다. 적절하게 보호된 키랄 에폭시드 6을 알릴 아민과 축합하여 키랄 아미노알콜 7을 제공한다. 네실레이트를 이용한 2급 아민의 보호 후에 생성된 중간체 8은 분자내 고리화되어 불포화 피란 9를 형성한다. 엔아민 이중 결합의 환원으로 10을 형성하고, 이어서 네실 기의 탈보호로 9를 제공한다. 팔라듐 촉매를 사용하거나 또는 사용하지 않고 브로마이드 3 (반응식 1 또는 2)을 이용한 11의 축합으로 12를 제공한 후, 13의 탈보호에 이어서 생성된 알콜의 활성화로 주요 중간체 14를 제공한다. 활성화된 14는 적절하게 치환된 아민 및 축합 시약의 사용에 의해 하기 제공된 다수의 실시예로 용이하게 변화되어 일반 구조 15의 화합물을 제공할 수 있다.

다.

[0208]

<반응식 4>



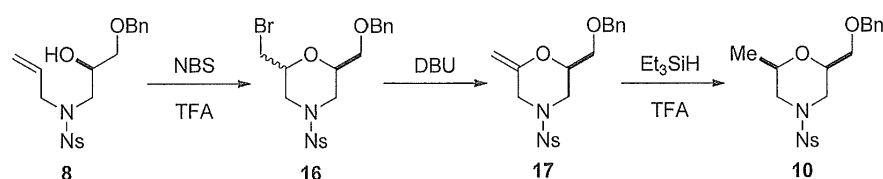
[0209]

[0210]

일반 구조 10의 제조를 위한 대안적 방법이 반응식 5에 도시되어 있다. 보호된 알콜 8의 라디칼 고리화는 N-브로모숙신이미드로의 처리로 획득되어 16을 제공할 수 있다. 염기를 사용한 브로모-기의 제거로 엔올 17을 제공하고, 이를 이어서 실란으로 환원시켜 중간체 10을 제공한다.

[0211]

<반응식 5>

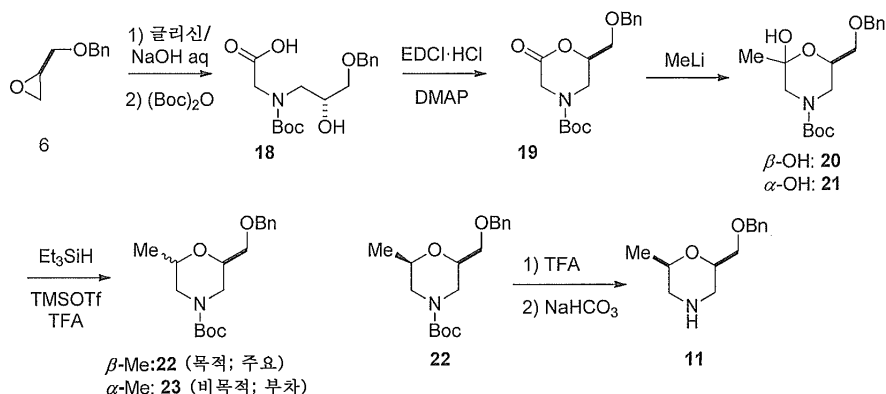


[0212]

[0213]

일반 구조 11의 제조를 위한 대안적 방법이 반응식 6에 도시되어 있다. 키랄 에폭시 출발 물질 6으로 출발하여, Boc-보호기를 이용한 2급 아민의 보호 후에 알콜 18을 형성한다. 수용성 DCC를 사용한 락톤화로 19를 제공하고, 이를 이어서 알킬 리튬, 예컨대 메틸 리튬을 사용하여 알킬화에 적용하여 케탈 20 및 21의 혼합물을 형성한다. 케탈 혼합물은 후속적으로 환원되어 모르폴린 화합물 22 (목적 부분입체이성질체 이성질체임) 및 23의 부분입체이성질체 혼합물을 형성하고, 이는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용이하게 분리될 수 있다. 메틸 모르폴린 혼합물의 비는 구조 22에 유리하게 4:1 내지 9:1인 것으로 밝혀졌다. 후속적 개선된 화합물의 X선 결정 구조를 획득하여 화합물 22의 절대 입체화학을 확인한다. 화합물 22는 산 예컨대 TFA를 이용한 탈보호에 이어서 염기를 이용한 중화에 의해 11로 용이하게 전환된다.

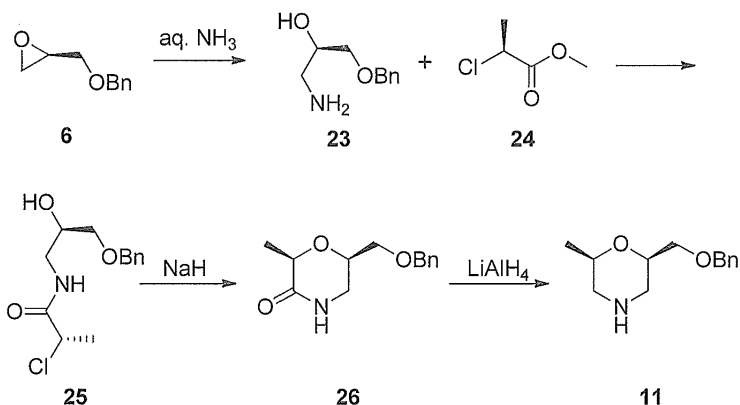
[0214] <반응식 6>



[0215]

[0216] 주요 중간체 11의 제3 제조 방법이 반응식 7에 제시되어 있다. 상업적으로 입수가능한 보호된 에폭시드 6을 수성 암모니아와 축합하여 아미노 알콜 23을 제공하고, 이를 다시 키랄 클로로프로피네이트 24와 축합하여 거울상 이성질체적으로 순수한 아마이드 25를 형성한다. 강염기 예컨대 수소화나트륨을 사용한 에테르 형성으로 락탐 26을 제공하고, 이를 시클릭 아민으로의 아마이드 환원에 의해 중간체 11로 전환할 수 있다.

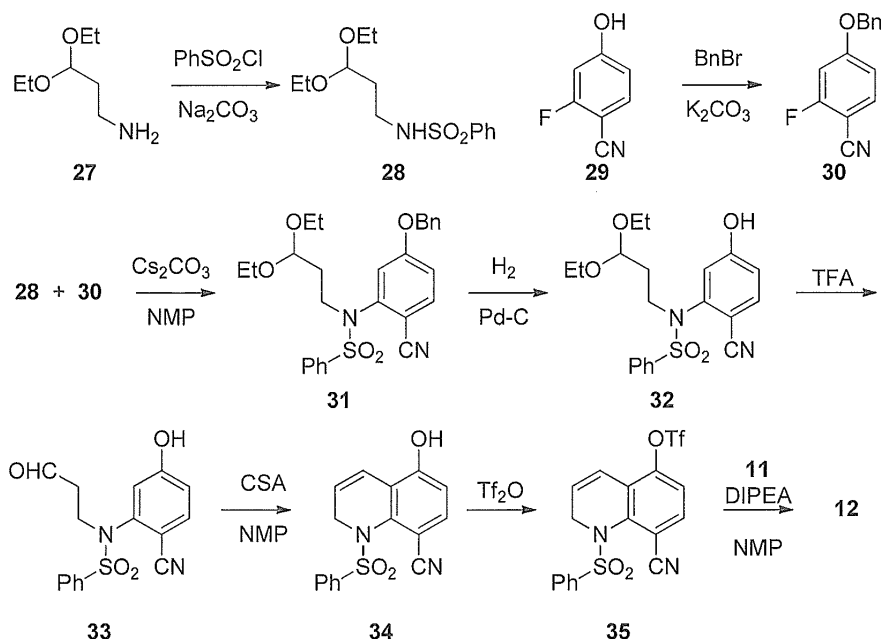
[0217] <반응식 7>



[0218]

[0219] 반응식 3에서의 일반적 구조 5 및 반응식 4에서의 화합물 12에 포괄되는 실시예의 제조를 위한 대안적 방법이 반응식 8에 예시되어 있다. 상업적으로 입수가능한 공급원 (27 & 29)으로부터 제조된 출발 물질 28 및 30은 무기 염기의 존재 하에 용이하게 축합되어 31을 형성할 수 있다. 페놀계 보호기를 환원성 가수분해를 통해 제거하여 32를 형성하고, 아세트알 보호기를 산으로 가수분해하여 알데히드 33을 형성하고, 이어서 축매적 산성, 축합 조건 하에 비시클릭 헤테로사이클 34를 형성한다. 이어서, 34 상의 페놀성 히드록실 기를 활성화시켜 35를 형성하고, 이를 후속적으로 11과 축합하여 반응식 4에 제시된 바와 같은 12를 형성할 수 있다. 화합물 11은 하기 실시예에 제시된 바와 같은 다른 친핵체로 대체될 수 있다.

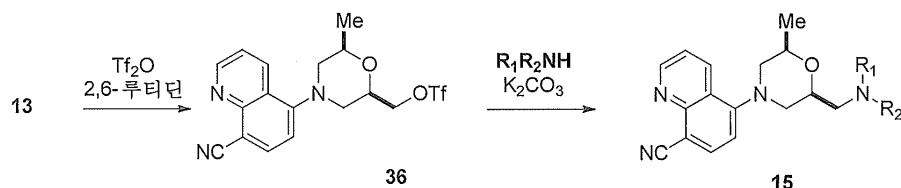
[0220] <반응식 8>



[0221]

[0222] 일반 구조 15를 갖는 화합물의 제조를 위한 2가지 대안적 방법은 반응식 9 및 10에 도시된 공정을 사용한다. 중간체 13은 트리플레이트 36을 형성함으로써 활성화되고, 이어서 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 적절한 아민으로 대체되어 반응식 9에 도시된 바와 같은 바람직한 목적 화합물 15를 형성한다.

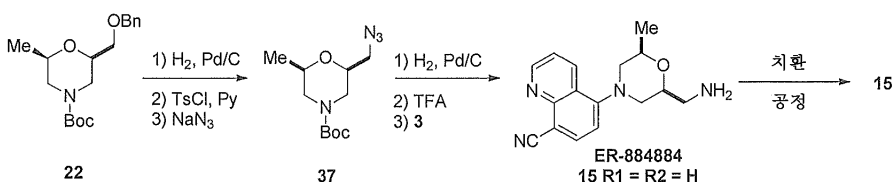
[0223] <반응식 9>



[0224]

[0225] 반응식 6으로부터의 Boc-보호된 키랄 모르폴린 22로 출발하여, 관련 기술분야의 숙련자는 보호된 알콜을 반응식 10에 제시된 바와 같은 아지드 중간체 37로 전환시킴으로써 일반 구조 15를 갖는 화합물의 추가의 실시예를 제조할 수 있다. 37은 아지드의 환원, Boc-기의 탈보호 및 3과의 축합 후에 1급 아민 ER-884884로 용이하게 전환된다. ER-884884는 마찬가지로 알킬화 또는 아실화 공정에 의해 일반 구조 15에 의해 도시된 추가의 유사체로 전환될 수 있다.

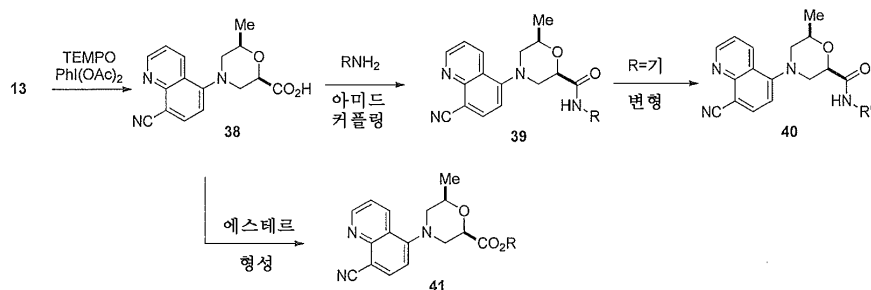
[0226] <반응식 10>



[0227]

[0228] 화합물 실시예의 대안적 세트의 제조는 주요 중간체 13의 산화로 38을 형성하고, 이어서 아미드 커플링 조건을 통해 실시예의 형성으로 반응식 11에 제시된 바와 같은 39를 형성하는 것에 의한 것이다. 이 일반적인 방법을 사용하는 실시예 중 일부의 제조는 일반 구조 40의 바람직한 목적 화합물을 제공하는 1 또는 2개의 추가의 단계를 요구할 것이다. 마찬가지로 일반 구조 41에 의해 도시된 다양한 에스테르는 38로부터 관련 기술분야의 숙련자에 의해 다양한 방법을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다.

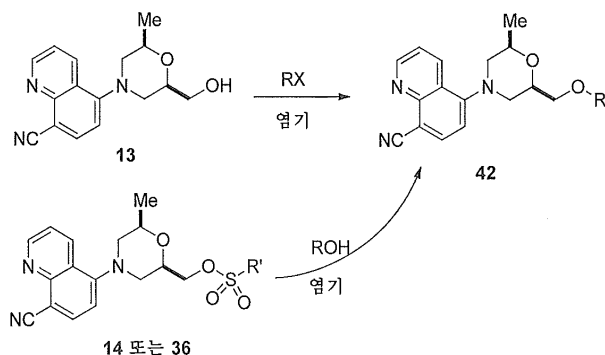
[0229] <반응식 11>



[0230]

[0231] 마찬가지로, 에테르 실시예는 2개의 가능한 방법에 의해 제조된다: (1) 염기 및 반응식 4로부터의 화합물 11을 사용하거나; 또는 적절한 염기의 존재 하에 페놀 또는 알킬 알콜로 활성화된 알콜 14 또는 36을 사용한 알킬, 알케닐 또는 아릴 관능기 상의 활성화 기의 대체. 일반 화학 구조 42를 갖는 실시예를 제공하기 위한 둘 다의 방법은 반응식 12에 제시되어 있다.

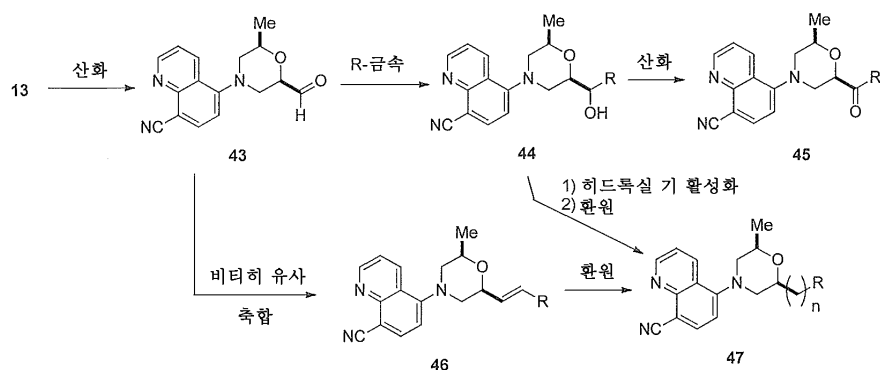
[0232] <반응식 12>



[0233]

[0234] 주요 중간체 13은 또한 산화되어 알데히드 43을 형성하고, 이어서 다양한 알킬 및 아릴 커플링 시약과 함께 축합되어 반응식 13에 도시된 바와 같은 실시예 44 또는 46을 제공할 수 있다. 생성된 생성물은 이어서 44의 산화로 일반 구조 45의 화합물을 제공하거나, 또는 46의 환원으로 n = 2인 일반 구조 47의 화합물을 제공함으로써 추가의 실시예로 변환될 수 있다. 마찬가지로 관련 기술분야의 숙련자는 중간체 44로부터 히드록실 기의 활성화, 예컨대 트리플레이트를 형성하고, 이어서 몇몇 가능한 환원 시약을 사용한 환원에 의해 하나 더 적은 메틸렌 기를 함유하는 실시예 또는 n = 1인 47을 제공하여 추가의 실시예를 생성할 수 있다.

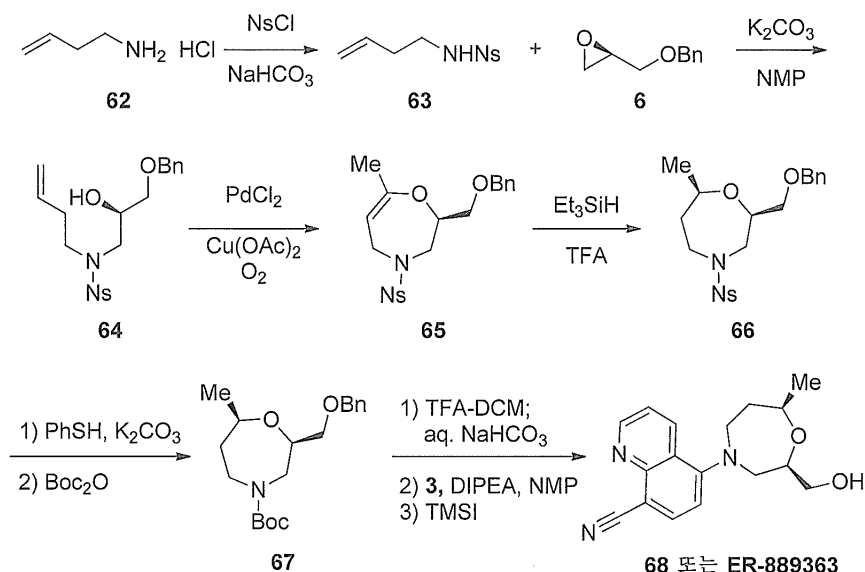
[0235] <반응식 13>



[0236]

[0237] 실시예의 최종 세트는 반응식 14를 사용하여 제조된다. 반응식 4에서의 화합물 13을 제조하기 위한 동일한 합성 방법론을 사용하여, 통상의 기술자는 아릴 아민을 1-아미노-3-부텐 62로 대체하여 목적하는 7-원 헤테로사이클 68을 제조할 수 있다. 이어서, 68을 활성화시킨 다음, 다양한 치환된 아민과 축합하여 상기 도시된 몇몇 반응식에서 제시된 바와 유사한 방식으로 추가의 유사체를 생성할 수 있다.

[0238] <반응식 14>



[0239]

[0240] 실시예의 제조

[0241] 화합물 3 - 반응식 1

[0242] 아세트니트릴 (110 mL) 중 5-브로모퀴놀린-8-카르보알데히드 1 (1.00 g, 4.24 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.177 g, 16.94 mmol)의 현탁액에 TEA (2.362 mL, 16.94 mmol)를 첨가한 다음, 3시간 동안 환류 하에 가열하여 황색 현탁액을 수득하였다. 완결된 반응 완결물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 아세트니트릴 (50 mL)로 행구었다. 조 고체를 EtOAc (300 mL)로 용리하면서 실리카 겔 (10 g)의 짧은 패드 상에서 정제하여 알독심 2를 황색 고체로서 수득하였다.

[0243] 무수 아세트니트릴 (180 mL) 중 알독심 2 (1.001g, 4.0 mmol) 및 아세트산구리 (II) 1수화물 (84.6 mg, 0.424 mmol)을 환류 하에 12시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 필터 패드를 H₂O로 세척하여 갈색 고체를 수득하였다. 조 고체를 (DCM 100 mL)로 용리하면서 실리카 겔 (약 10 g)의 짧은 패드 상에서 정제하여 5-브로모퀴놀린-8-카르보니트릴, 3 (0.783 g, 3.4 mmol, 2 단계에 걸쳐 79.3% 수율)을 용리된 생성물을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 백색-베이지색 고체로서 수득하였다. 참조: 문헌 [Frederic de Montigny, Gilles Argouarch, Claude Lapinte, Synthesis, 2006, 293].

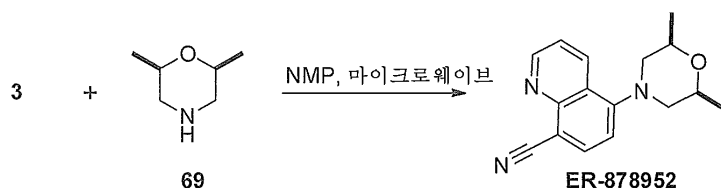
[0244] 화합물 3- 반응식 2

[0245] 15℃에서 EtOH (0.498 L) 중 아세트산나트륨 3수화물 (31.6 g, 0.232 mol)의 교반 용액에 5-브로모퀴놀린-8-카르보알데히드 (49.84 g, 0.211 mol)에 이어서 히드록실아민 히드로클로라이드 (15.55 g, 0.223 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃로 3시간 동안 가열한 후, 반응물을 35℃로 냉각시킨 다음, 물 (250 mL)로 희석하였다. 혼합물을 대략 250 mL로 부분적으로 농축시킨 후, 물 (250 mL), 2-메톡시-2-메틸프로판 (120 mL), 및 헵탄 (120 mL)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 대략 250 mL로 재농축시켰다. 생성된 슬러리를 물 (250 mL)로 희석하고, 0℃로 냉각시킨 후, 물 (211mL) 중 1 M NaOH를 첨가하고, 최종 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 물 (498 mL)로 행구고, 필터 케이크를 30℃에서 18시간 동안 건조시켜 알독심 2 (49.75 g, 0.198 mol, 93.9% 수율)를 황갈색 분말로서 수득하였다.

[0246] 15℃에서 아세트니트릴 (386 mL) 중 2 (48.21 g, 0.192 mol)의 교반 현탁액에 아세트산구리 (II) (0.523 g, 2.9 mmol)에 이어서 아세트산 (13.1 mL, 0.229 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 21시간 동안 환류 하에 가열한 후, 완결된 반응물을 50℃로 냉각시켰다. 물 (0.39 L)을 첨가하고, 혼합물을 부분적으로 농축시킨 다음, 물 (290 mL)로 희석하고, 5℃로 냉각시켰다. 물 (230 mL) 중 1 M NaOH를 첨가하고, 격렬한 교반을 10분 동안 계속하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 물 (500 mL)로 행구고, 건조시켜 화합물 3 (42.80 g, 0.183 mol, 95.6% 수율)을 암회색 분말로서 수득하였다.

[0247] ER-878952의 합성 - 반응식 3 & 15 (방법 1)

[0248] <반응식 15>



[0249]

[0250] NMP (1 mL) 중 3 (200.2 mg, 0.86 mmol) 및 상업적으로 입수가 가능한 시스-2,6 디메틸모르폴린 69 (133.4 mg, 1.16 mmol - 반응식 3에서의 화합물 4의 대표물로서)를 150℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 반응물을 여과하고, 몇몇 바이알로 분할하고, NMP로 희석하고, HPLC (C18 칼럼, 구매 0.1% TFA를 포함하는 10/90-95/5 아세토니트릴/물, 15분 실행, t = 8.5 - 9분)에 의해 정제하여 ER-878952 (180 mg, 0.68 mmol, 79.1% 수율)를 목적하는 합한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0251] ER-880369 (8.2 mg, 0.031 mmol, 48.4% 수율)를 3 (15 mg, 0.064 mmol) 및 2-에틸모르폴린 (22.2 mg, 0.191 mmol)을 사용하여 ER-878952와 유사한 방식으로 제조하였다. 거울상이성질체의 분리를 수행하지 않았다.

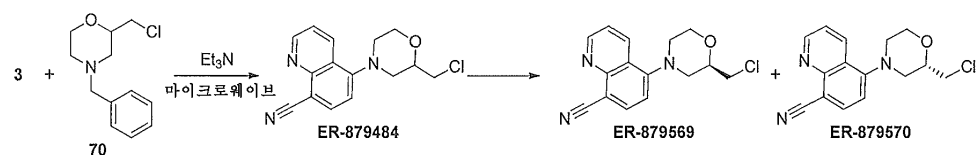
[0252] ER-885618 (385.2 mg, 1.032 mmol, 60.7% 수율)을 3 (400 mg, 1.716 mmol) 및 반응식 4로부터의 11 (398.1 mg, 1.799 mmol)을 사용하여 ER-878952와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0253] 화합물 ER-878952의 합성 (방법 2, 반응식 3 & 15)

[0254] NMP (30.0 mL) 중 화합물 3 (12.00 g, 0.0515 mol)의 교반 현탁액에 69 (14.8 g, 0.129 mol)를 첨가한 다음, 120℃에서 4시간 동안 가열하였다. 완결된 반응물을 50℃로 냉각시키고, IPA (30 mL)로 희석하고, 헵탄 (60 mL)을 첨가한 다음, 추가로 0℃로 냉각시켰다. 30분 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 미리 냉각된 (0℃에서) IPA (18.0 mL)/헵탄 (36 mL) 혼합물로 행구고, 2시간 동안 N₂/진공 하에 건조시켜 ER-878952 (11.00 g)를 황색 분말로서 수득하였다. 여과물을 농축시키고, EtOAc (120 mL)와 포화 수성 NaHCO₃ (60 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (60 mL)로 세척하고, 미리 조건화된 (헵탄-EtOAc 1:1) 실리카 겔을 통과시키고, EtOAc (120 mL)로 용리한 다음, 농축시켰다. 그와 같이 하여 수득한 갈색빛 고체를 EtOAc (10 mL) 헵탄 (10 mL) 중에 현탁시키고, 70℃로 가열한 다음, 20℃로 냉각되도록 하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc (5.0 mL) 및 헵탄 (5.0 mL)의 혼합물로 행군 다음, N₂/진공 하에 1시간 동안 건조시켜 추가의 ER-878952 (0.649 g)를 황색 분말로서 수득하였다. 전체 과정으로 ER-878952 (11.64 g, 43.6 mmol, 89.6% 수율)를 제공하였다.

[0255] ER-879484 (방법 3, 반응식 3 및 16)

[0256] <반응식 16>



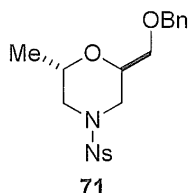
[0257]

[0258] DMF (0.5 mL) 중 3 (15 mg, 64.4 mmol) 및 4-벤질-2-(클로로메틸)모르폴린, 70 (43.6 mg (0.193 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.27 uL, 0.194 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 160℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 완결된 반응물을 C-18 역상 정제용 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 포함하는 물 중 아세토니트릴의 0 - 40% 구배로 용리함) 상에서 직접 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-879484 (4.2 mg, 0.015 mmol, 22.7% 수율)를 수득하였다. ER-879484 (3.0 mg, 0.010 mmol)의 거울상이성질체를 키랄 HPLC 칼럼을 사용하여 분리하여 ER-879569 (1.0 mg, 0.004 mmol) 및 ER-879570 (1.0 mg, 0.004mmol)을 목적 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다. 절대 입체화학은 알려지지 않았으나, 임의적으로 할당하였다.

[0259] ER-879739 (12 mg, 0.047 mmol, 73.6% 수율)를 3 (15 mg, 0.064 mmol) 및 2-메틸모르폴린 (19.5 mg, 0.195 mmol)을 사용하여 출발하여 ER-879484와 유사한 방식으로 제조하였다. 거울상이성질체의 분리를 수행하지 않았다.

- [0260] ER-880191 (9.5 mg, 0.036 mmol, 23.7% 수율)을 3 (35 mg, 0.150 mmol) 및 (2S,6S)-2,6-디메틸모르폴린 (741 mg, 6.434 mmol)을 사용하여 출발하여 ER-879484와 유사한 방식으로 제조하였다. 시스-이성질체 ER-878952 (15.2 mg, 0.057 mmol, 37.9% 수율)를 또한 분리하였다. TEA는 이 제조에 사용하지 않았다.
- [0261] ER-878952로부터 유도된 추가의 실시예:
- [0262] ER-885160: ER-878952 (85.6 mg, 0.320 mmol)를 1,2-에탄디올 (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 수산화칼륨 (60 mg, 1.069 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 10시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 이를 여과한 다음, 정제를 위해 C-18 역상 정제용 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼, 0.05% TFA를 포함하는 물 중 10-100% 아세토니트릴로 용리함) 상에 직접 주입하였다. 목적 분획을 농축 건조시키고, MeOH (3 mL) 중에 용해시키고, 카르보네이트 함침 실리카 겔 칼럼 (바이오타지 이솔루트(Biotage Isolute) SPE, Si-CO₃, 1g) 상에서 용리하고, MeOH (3 mL)로 세척하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-885160 (56.2 mg, 0.197 mmol, 61.6% 수율)을 수득하였다.
- [0263] 화합물 15의 실시예로서의 화합물 ER-890963의 제조, 반응식 4
- [0264] 화합물 7: 22L 반응기에 (2R)-벤질 2-에폭시프로필 에테르 (0.7692 kg, 4.684 mol) T-내부 18-19C로 채웠다. 알릴아민 (3800 mL, 51 mol)을 18-19℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃로 가열하였다. 20시간 후, 혼합물을 농축시키고, MTBE (4 L x 3)와 공비혼합하여 (R)-1-(알릴아미노)-3-(벤질옥시)프로판-2-올, 7 (약 1037 g, 4.684 mol, 100% 수율 추정)을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0265] 화합물 8: 10-11℃에서 물 (7.2 L) 중 중탄산나트륨 (1180 g, 14.0 mol)의 교반 현탁액에 DCM (3100 mL) 중 o-니트로벤젠설폰일 클로라이드 (1038 g, 4.684 mol)의 용액을 첨가한 다음, 생성된 2상 혼합물을 20℃로 가온하였다. DCM (4100 mL) 중 7 (약 1037 g, 4.684 mol 추정)의 용액을 T-내부를 20-23℃로 유지하면서 3시간에 걸쳐 첨가하고, 격렬한 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 교반 하에 물 (4100 mL)로 희석한 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 MTBE (4100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 n-헵탄 (4100 mL)으로 희석하고, 1.0 M HCl (4700 mL), 포화 NaHCO₃ (2.0 kg), 물 (4100 mL)로 순차적으로 세척하고, 농축시키고, MTBE (5200 mL x 3)와 공비혼합하여 건조시켜 (R)-N-알릴-N-(3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필)-2-니트로벤젠설폰아미드, 8 (1.855 kg, 4.56 mol, 97% 수율)을 진공 하에 3일 동안 건조시킨 후에 갈색빛 녹색 오일로서 수득하였다.
- [0266] 화합물 9: DMA (5.40 L) 중 8 (1.80 kg, 4.429 mol)의 교반 현탁액을 40℃로 가열하여 완전한 용해를 달성한 다음, 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 Cu(II) 아세테이트 (0.145 kg, 0.797 mol)를 함유하는 개별 반응기에 첨가한 다음, 원래 용기를 DMA (5.40 L)로 행구었다. 염화팔라듐 (II) (0.063 kg, 0.354 mol)을 첨가한 다음, 내부 분위기를 산소 (1 bar)로 대체하고, 28-32℃로 3일 동안 가온하였다. 완결된 반응 혼합물을 동등한 2 부분으로 분할하여 후처리를 용이하게 하였다. 각 부분을 T-내부를 < 25℃로 제어하면서 0.1 M HCl (23 L) 및 MTBE (9.0 L)의 혼합물에 개별적으로 부었다. 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE (9.0 L & 5.4 L)로 추출하였다. 모든 유기 층을 합하고, 0.1 M HCl (5.5 L), 8% NaHCO₃ (5.9 kg), 29% NaCl (6.3 kg)로 순차적으로 세척하였다. 셀라이트 545 (270 g)를 유기 층에 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 MTBE (2.7 L)로 행구었다. 모든 여과물을 합하고, 농축시켰다. 적색빛 오일을 DCM (3.6 L) 중에 재용해시키고, 1,3,5-트리아지난-2,4,6-트리티온 (79 g kg, 0.44 mol)으로 25℃에서 1시간 동안 처리하였다. 혼합물을 MTBE (18 L)로 희석하고, 셀라이트 545 (270 g)를 통해 여과하였다. 반응기 및 필터 케이크를 MTBE (3.6 L)로 행구고, 합한 여과물을 농축시켜 (R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸-4-((2-니트로페닐)설폰)-3,4-디히드로-2H-1,4-옥사진, 9 (1748 g, 4.322 mol, 97.6% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [0267] 화합물 10: DCM (3.5 L) 중 9 (1748 g, 4.322 mol)의 교반 현탁액을 유리-유동 현탁액이 수득될 때까지 33-35℃로 가열한 후, 혼합물을 18-20℃로 냉각시켰다. 개별 반응기 DCM (2.62 L) 중 TFA (1.67 L, 21.6 mol)를 교반 하에 5℃로 냉각시킨 후, 온도를 5-6℃에서 유지하면서 트리에틸실란 (1.04 L, 6.48 mol)을 첨가한 다음, -5℃로 냉각시켰다. DCM 중 9의 현탁액을 온도를 -5 내지 -3℃로 유지하면서 1.5시간에 걸쳐 주반응기에 천천히 첨가한 다음, -5 내지 -3℃에서 계속해서 4시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 미리 냉각된 n-헵탄 (-10℃에서 8.74 L)으로 희석한 다음, T-내부를 < 15℃로 제어하면서 (1시간에 걸쳐) 미리 냉각된 NaOH 용액 (5℃에서 물: 8.7 L 중 NaOH: 890 g, 22.3 mol)에 붓고, 이어서 반응기를 MTBE (3.5 L)로 행구었다. 혼합물을 MTBE (5.2 L)로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (8.7 L), 물 중 30 중량% NaCl (3.5 kg), 물 (5.2 L)로 순차적으로 세척하고, 셀라이트 545 (175 g)로 처리하고, 여과하였다. 용기를 후처리하고, 필터 케이크를 MTBE (1.75 L)로 행구고, 합한 여과물을 진공 하에 대략 3.5 L로 농축시키고, n-헵탄 (8.7 L)과 공비혼합하고,

대략 5 L로 농축시켰다. 황갈색 침전물을 여과에 의해 수집하고, n-헵탄 (3.5 L)으로 행구고, N₂/진공 하에 1 시간 동안 건조시켰다. 1.65 kg의 생성된 고체를 개별 배치로부터 수득한 353 g 고체와 합하고, n-헵탄/EtOAc 1:1 (8.0 L) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 61-63℃로 가열하여 완전한 용해를 달성하고, 23-25℃로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 헵탄 (4 L)으로 희석하고, 10-12℃로 30분에 걸쳐 추가로 냉각시켰다. 이 온도에서 교반을 30분 동안 계속하였다. 담갈색 침전물을 여과에 의해 수집하고, n-헵탄/ EtOAc 6:1 (2 L)에 이어서 n-헵탄 (4 L)으로 행군 다음, N₂/진공 하에 밤새 건조시키고, 이어서 35℃에서 2일 동안 진공 오븐 건조시켜 (2R,6R)-2-((벤질옥시)-6-메틸-4-((2-니트로페닐)술포닐)모르폴린, 10 (1616 g, 3.98 mol, 8로부터 2 단계에 걸쳐 74% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.



[0268]

[0269]

부차 생성물: (2R,6S)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸-4-((2-니트로페닐)-술포닐)모르폴린, 71 (부분임체이성질체)을 10 모액의 정제에 의해 분리시켰다.

[0270]

화합물 11: THF (0.650 L, 0.650 mol) 중 1.0 M의 t-BuOK의 교반 용액을 5℃로 냉각시킨 THF (0.310 L) 중에 < 10℃에서 유지하면서 벤젠티올 (63.66 mL, 0.620 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1시간 동안 15℃로 가온한 후, 온도를 15-20℃로 유지하면서 THF (0.60 L) 중 10 (240.00 g, 590.5 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 < 15℃에서 유지하면서 완결된 반응물을 n-헵탄 (3.60 L, 10℃로 미리 냉각됨) 중 1.0 M HCl (1.30 L)의 혼합물로 천천히 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반한 다음, 층을 분리하였다. 유기 층을 n-헵탄 (0.24 L)으로 행구면서 물 (0.24 L)로 추출하였다. 모든 수성 층을 합하고, n-헵탄 (3.60 L)으로 세척한 다음, NaCl (240 g)을 교반하면서 첨가하였다. 수성 혼합물을 5.0 M의 NaOH (165 mL)로 염기성으로 만든 다음, DCM으로 2회 (각각 3.60 L & 2.40 L) 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1400 g) 중 20 중량% NaCl로 세척하고, 농축시키고, MTBE (1400 mL)와 공비혼합하고, MTBE (960 mL)로 재희석하고, 유리 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 (2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린, 11을 갈색빛 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0271]

화합물 12: DMA (260 mL) 중 3 (137.6 g, 0.591 mol)의 교반 용액에 DIPEA (308 mL, 1.77 mol)를 첨가한 다음, DMA (130 mL)로 행구면서 DMA (260 mL) 중 11 (130.67 g, 0.5905 mol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 125-130℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완결된 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고, EtOAc (1.96 L) 및 물 (0.65 L)로 희석한 후, 이것을 격렬한 교반 하에 물 (2.61 L)에 부었다. 생성된 혼합물을 셀라이트 545 (260g)의 패드를 통해 여과하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (1.31 L)로 추출한 다음, 5% NaCl로 2회 (각각 1.0 kg) 세척하면서 유기 층을 합하고, 농축시켜 흑색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM (1 L) 중에 용해시키고, n-헵탄 (520 mL)으로 희석하고, 이어서 실리카 겔 (196 g) 및 MgSO₄ (130 g)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 20℃에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 이소프로필 아세테이트 (2.09 L)로 용리하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 생성된 갈색빛 고체를 EtOAc (196 mL) 및 n-헵탄 (523 mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 혼합물을 70℃로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc/n-헵탄 3:8의 혼합물 (220 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-((2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴, 12 (178.44 g, 0.478 mol, 80% 수율)를 황갈색 분말로서 수득하였다.

[0272]

화합물 13: 아세트니트릴 (500 mL) 중 12 (167.3 g, 0.45 mol)의 교반 현탁액에 실온에서 트리메틸실릴 아이오다이드 (82.9 mL, 0.582 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (167 g)로 천천히 켄칭하고, 1시간 동안 25-30℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 15℃로 냉각시킨 다음, 28% 수성 수산화암모늄 (500 g)을 첨가한 후, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 부분적으로 농축시킨 다음, 물 (0.5 L), MTBE (0.04 L) 및 n-헵탄 (0.3 L)으로 희석한 다음, 0-5℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 미리 냉각된 물 (500 mL)에 이어서 n-헵탄/MTBE 7:1 (400 mL)으로 행구고, 이어서 진공 (40℃) 하에 밤새 건조시켜 5-((2R,6R)-2-((히드록시메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴, 13 또는 ER-885493 (127.2g, 0.45 mol, 100% 수율)을 황갈색 분말로서 수득하였다.

- [0273] 화합물 14: DCM (200 mL) 중 13 (24.8 g, 0.0875 mol)의 교반 용액에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (17.95 g, 94.17 mmol)에 이어서 TEA (24.60 mL, 0.1765 mol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 물 (200 mL)로 켄칭하였다. 분리된 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색빛 타르로 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (스냅(SNAP) 340 x 2 g, 헵탄/EtOAc = 5/1 → 3/1, TLC 헵탄/EtOAc = 3/1로 용리함, rf = 0.6) 상에서 정제하여 ((2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트, 14 (34.98 g, 79.95 mmol, 84.9% 수율)를 목적 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 황색 분말로서 수득하였다.
- [0274] Boc-보호된 ER-890963으로서의 화합물 15: 실온에서 DMA (89 mL) 중 14 (13.9 g, 31.77 mmol) 및 TEA (8.86 mL, 63.541 mmol)의 용액에 상업적으로 입수가 가능한 (S)-tert-부틸 2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (7.49 g, 34.95 mmol)를 5분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하여 완결시킨 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 농축시켜 DMA를 제거한 다음, DCM (30 mL)으로 희석하였다. 생성된 유기 용액을 물로 2회 (각각 30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 조 물질을 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 (스냅 340 g 헵텐 중 10% → 30% EtOAc, TLC 헵탄/EtOAc = 3/1로 용리함, rt = 0.6) 상에서 정제하여 5-((2S,6R)-2-(((S)-4-(3,3-디메틸부타노일)-3-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보닐트릴 또는 Boc-보호된 ER-890963 (12.27 g, 24.15 mmol, 76% 수율)을 합한 목적 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 황색 분말로서 수득하였다.
- [0275] ER-890963 또는 화합물 15:
- [0276] Boc-보호된 ER-890963 (23.55 g, 49.10 mmol)을 교반 하에 DCM (50 mL)에 이어서 TFA (50 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 조 암오렌지 색 물질을 교반 하에 DCM (50mL) 중에 용해시키고, 20℃에서 포화 수성 NaHCO₃ 용액의 첨가로 pH 5-6이 될 때까지 중화시켰다. 분리된 수성 층을 DCM으로 2회 (각각 50 mL) 추출한 후, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 DCM/iPrOH/헵탄/Et₂O = 1/1/1/1로부터 결정화하여 ER-890963 (17.89 g, 47.14 mmol, 96% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다.
- [0277] ER-886604 (7.8 mg, 0.021 mmol, 73% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-4-메틸벤젠 (0.030 mL, 0.290 mmol)으로 출발하여 180℃에서 15분 동안 마이크로웨이브를 사용하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. ER-886604를 역상 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼, 0.05% TFA를 함유하는 물 중 10% 아세토니트릴로 용리함)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시킨 다음, MeOH (1 mL) 중에 희석하고, 염기성 실리카 겔 플러그 (바이오타지 SiCO₃, 1 g, MeOH (1mL)로 용리함)를 통과시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0278] ER-886608 (8.2 mg, 0.019 mmol, 67% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 5-아미노-1,2-디메틸벤즈이미다졸 디히드로클로라이드 (30 mg, 0.128 mmol)로 TEA (0.040 mL, 0.290 mmol)와 함께 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0279] ER-886609 (7.4 mg, 0.017 mmol, 59% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 5-아미노-1-에틸-2-메틸벤즈이미다졸 (30 mg, 0.171 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0280] ER-886611 (9.2 mg, 0.027 mmol, 88% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노시클로헥산 (30 mg, 0.171 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0281] ER-886787 (4.5 mg, 0.012 mmol, 43.9% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노피리딘 (24.7 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0282] ER-886788 (5.2 mg, 0.014 mmol, 51% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노피리딘 (24.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0283] ER-886789 (4.5 mg, 0.012 mmol, 42% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-6-메틸피리딘 (28.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0284] ER-886790 (4.6 mg, 0.012 mmol, 43% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-5-메틸피리딘 (28.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

- [0285] ER-886814 (4.2 mg, 0.012 mmol, 40.4% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 D-프롤린을 (26.2 mg, 0.263 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0286] ER-886815 (4.0 mg, 0.011 mmol, 38.2% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2,2-디메틸피롤리딘 (14.2 mg, 0.145 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0287] ER-886816 (6.0 mg, 0.016 mmol, 60% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-이소프로필피롤리딘 (29.4 mg, 0.263 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0288] ER-886817 (4.2 mg, 0.012 mmol, 62% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (R)-2-메틸피롤리딘 (22.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0289] ER-886818 (4.2 mg, 0.010 mmol, 35.2% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-3-페닐피롤리딘 (38.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-890604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0290] ER-886819 (5.2 mg, 0.015 mmol, 52% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (R)-3-메틸피롤리딘 (22.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0291] ER-886820 (6.2 mg, 0.018 mmol, 62% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-3-히드록시피롤리딘 (22.6 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0292] ER-886853 (6.2 mg, 0.017 mmol, 58% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-4-메틸피리딘 (28.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0293] ER-886854 (2.9 mg, 0.007 mmol, 25% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 3-페닐피롤리딘 히드로클로라이드 (47.7 mg, 0.263 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0294] ER-886855 (4.9 mg, 0.013 mmol, 44% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-5-메톡시피리딘 (32.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0295] ER-886856 (7.8 mg, 0.022 mmol, 78% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-2-메틸피롤리딘 (22.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0296] ER-886857 (5.6 mg, 0.015 mmol, 54% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2,5-디메틸피롤리딘 (25.7 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0297] ER-886858 (3.6 mg, 0.009 mmol, 32% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-4-메톡시피리딘 (32.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0298] ER-886859 (2 mg, 0.005 mmol, 20% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-6-메톡시피리딘 (32.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0299] ER-886860 (2.5 mg, 0.006 mmol, 21% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 5-아미노-1-페닐피라졸 (41.3 mg, 0.263 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0300] ER-886866 (8.2 mg, 0.022 mmol, 78% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 L-프롤린을 (22.1 mg, 0.263 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0301] ER-886867 (4.5 mg, 0.013 mmol, 45% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (R)-3-히드록시피롤리딘 (22.6 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0302] ER-886868 (6.5 mg, 0.019 mmol, 65% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-3-메틸피롤리딘 (22.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0303] ER-886869 (5.3 mg, 0.015 mmol, 51% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 3,3-디메틸피롤리딘 (25.7 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0304] ER-886948 (6.2 mg, 0.016 mmol, 56% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-3-메톡시피리딘 (32.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0305] ER-886949 (4.8 mg, 0.013 mmol, 46% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (R)-3-히드록시피페리딘 (26.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

- [0306] ER-886950 (5.0 mg, 0.013 mmol, 46% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (R, S)-2,6-디메틸피페리딘 (29.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0307] ER-886951 (3.2 mg, 0.009 mmol, 31% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-3-히드록시피페리딘 (26.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0308] ER-886953 (5.8 mg, 0.016 mmol, 55% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-히드록시피페리딘 (26.2 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0309] ER-886955 (7.5 mg, 0.020 mmol, 69% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-히드록시메틸피페리딘 (29.9 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0310] ER-887137 (4.5 mg, 0.012 mmol, 42% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2,3 디메틸피페라진 (29.6 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0311] ER-887138 (5.9 mg, 0.016 mmol, 57% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 3-아미노피리딘 (24.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0312] ER-887139 (6.5 mg, 0.018 mmol, 63% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 3-아미노피리딘 (24.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0313] ER-887141 (5.2 mg, 0.014 mmol, 50% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-메틸피페리딘 (25.7 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0314] ER-887142 (4.5 mg, 0.012 mmol, 41% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4,4-디플루오로피페리딘 (31.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0315] ER-887143 (4.7 mg, 0.011 mmol, 38% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-페닐피페리딘 (41.8 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0316] ER-887144 (6.2 mg, 0.017 mmol, 59% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-플루오로피페리딘 (26.8 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0317] ER-887145 (6.5 mg, 0.019 mmol, 65% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노시클로헥탄 (22.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0318] ER-887146 (7 mg, 0.018 mmol, 60% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-3-메틸시클로헥산 (29.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0319] ER-887177 (5.3 mg, 0.014 mmol, 49% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-3-메틸피리딘 (20 mg, 0.145 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0320] ER-887253 (10.2 mg, 0.029 mmol, 60% 수율)을 14 (20 mg, 0.046 mmol) 및 피페라진 (40 mg, 0.460 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0321] ER-887442 (6.2 mg, 0.016 mmol, 59% 수율)을 14 (12.2 mg, 0.028 mmol) 및 1-아미노-4-메틸시클로헥산 (30 mg, 0.265 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0322] ER-887443 (4.5 mg, 0.013 mmol, 47% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-시클로부탄 (10 mg, 0.141 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0323] ER-887444 (7.7 mg, 0.020 mmol, 70.7% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-시클로헥탄 (20 mg, 0.177 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0324] ER-887526 (6.2 mg, 0.016 mmol, 57% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-4-히드록시시클로헥산 (30 mg, 0.260 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0325] ER-887528 (5.4 mg, 0.015 mmol, 51.2% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-2-히드록시시클로헥탄 (30 mg, 0.297 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0326] ER-887539 (5.3 mg, 0.014 mmol, 49% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-2-메틸시클로헥산 (30 mg, 0.265 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

- [0327] ER-887538 (6.5 mg, 0.014 mmol, 51.8% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-5-페닐피리딘 (50 mg, 0.294 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0328] ER-887540 (6.1 mg, 0.014 mmol, 49% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-3-페닐피리딘 (50 mg, 0.294 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0329] ER-887586 (6.2 mg, 0.017 mmol, 59% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S,R)-1-아미노-2-히드록시피롤리딘 (10 mg, 0.099 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0330] ER-887587 (7.5 mg, 0.019 mmol, 65% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-3-에톡시피리딘 (40 mg, 0.290 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0331] ER-887588 (5.6 mg, 0.013 mmol, 45% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-아미노-2-페닐피리딘 (20 mg, 0.118 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0332] ER-887589 (2.4 mg, 0.006 mmol, 19% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-6-페닐피리딘 (20 mg, 0.118 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0333] ER-887722 (3.5 mg, 0.009 mmol, 32% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 5-메틸피페라진-2-온 (20 mg, 0.175 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0334] ER-887723 (6.2 mg, 0.017 mmol, 59% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-N-메틸피페라진 (10 mg, 0.100 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0335] ER-887724 (6.2 mg, 0.016 mmol, 55% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-N-프로필피페라진 (40 mg, 0.138 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0336] ER-887725 (7.2 mg, 0.018 mmol, 64% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-(디메틸아미노)-피페리딘 (20 mg, 0.156 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0337] ER-887927 (10.2 mg, 0.024 mmol, 82.3% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1,4'-비피페리딘 (20 mg, 0.119 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0338] ER-887928 (3.2 mg, 0.009 mmol, 31% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (30 mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0339] ER-888070 (4.5 mg, 0.012 mmol, 43% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (30 mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0340] ER-888202 (6.2 mg, 0.018 mmol, 62% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 피페리딘 (0.034 mL, 0.348 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0341] ER-888203 (7.2 mg, 0.020 mmol, 58% 수율)을 14 (15.5 mg, 0.035 mmol) 및 모르폴린 (0.030 mL, 0.350 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0342] ER-888204 (6.2 mg, 0.016 mmol, 57% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸모르폴린 (0.070 mL, 0.580 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0343] ER-888205 (4.6 mg, 0.012 mmol, 41% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 ((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)메탄올 또는 ER-885491 (40 mg, 0.305 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0344] ER-885491: MeOH (8 mL) 중 11 (890.2 mg, 4.023 mmol)의 교반 현탁액에 탄소 상 5% 팔라듐 (270 mg)을 첨가한 후, 혼합물을 충전 사이에 진공 배기와 함께 H₂ 기체로 3회 퍼징하였다. 반응물을 H₂ atm 하에 40℃에서 8시간 동안 교반하였다. 불완전한 반응물을 N₂ 기체로 퍼징하면서 진공 하에 탈기한 다음, 탄소 상 5% 팔라듐 (100 mg) 및 2 방울의 진한 HCl을 첨가한 후, 반응물을 상기 기재된 바와 같이 4시간 동안 40℃에서 H₂ atm 하에 두었다. 완결된 반응물을 N₂ 기체로 퍼징한 다음, 셀라이트 545 상에서 여과하고, MeOH (5 mL)로 용리하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물 ER-885491 (378.2 mg, 2.883 mmol, 71.7% 수율)을 이전 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0345] ER-888285 (8.6 mg, 0.020 mmol, 59% 수율)를 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 N-(2-피리딜)피페라진 (30 mg, 0.184 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0346] ER-888286 (10.2 mg, 0.020 mmol, 71.3% 수율)을 14 (14.6 mg, 0.033 mmol) 및 N-(4-피리딜)피페라진 (30 mg, 0.184 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0347] ER-888288 (7.2 mg, 0.016 mmol, 52% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 N-(피페리딘-4-일)아세트아미드 (20 mg, 0.141 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 이전에 기재된 절차에 의해 HCl 염이 형성되었다.
- [0348] ER-888289 (16.2 mg, 0.039 mmol, 21.6% 수율)를 14 (80 mg, 0.183 mmol) 및 1,8-나프티리딘-2-아민 (100 mg, 0.689 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0349] ER-888320 (5.8 mg, 0.015 mmol, 42% 수율)을 14 (15.5 mg, 0.035 mmol) 및 피페리딘-4-카르복스아미드 (20 mg, 0.156 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0350] ER-888321 (6.2 mg, 0.013 mmol, 37% 수율)을 14 (15.5 mg, 0.035 mmol) 및 N-(피페리딘-4-일)벤즈아미드 (40 mg, 0.196 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0351] ER-888322 (10.5 mg, 0.027 mmol, 75.3% 수율)를 14 (15.5 mg, 0.035 mmol) 및 1-이소프로필피페라진 (20 mg, 0.156 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0352] ER-888330 (4.2 mg, 0.011 mmol, 30% 수율)을 14 (15.5 mg, 0.035 mmol) 및 피페라진-1-카르복스아미드 (20 mg, 0.155 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0353] ER-888479 (7.6 mg, 0.018 mmol, 51% 수율)를 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 4-시클로헥실피페리딘 (30 mg, 0.179 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0354] ER-888480 (8.3 mg, 0.020 mmol, 58% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (30 mg, 0.194 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0355] ER-888838 (6.2 mg, 0.015 mmol, 45% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 3,5-디메틸피리딘-2,6-디아민 (20 mg, 0.146 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0356] ER-888977 (1.2 mg, 0.003 mmol, 11% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (28.8 mg, 0.259 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0357] ER-889448 (8.2 mg, 0.022 mmol, 63% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 1-에틸피페라진 (0.020 mL, 0.136 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0358] ER-889469 (6.5 mg, 0.018 mmol, 52% 수율)를 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 1-(아제티딘-3-일)피롤리딘 (20 mg, 0.158 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0359] ER-889470 (7.2 mg, 0.017 mmol, 48% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 1-(아제티딘-3-일)피페리딘 (20 mg, 0.158 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0360] ER-889557 (7.7 mg, 0.020 mmol, 58.6% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 피페리딘-4-일메탄올 (20 mg, 0.174 mmol)로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0361] ER-889571 (3.2 mg, 0.008 mmol, 23% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 (R)-1,3'-비피롤리딘 (20 mg, 0.143 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0362] ER-889572 (1.1 mg, 0.003 mmol, 7.7% 수율)를 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 (R)-1-(피롤리딘-3-일)피페리딘 (20 mg, 0.130 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0363] ER-889601 (6.7 mg, 0.018 mmol, 51% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 1-메틸-1,4-디아제판 (20 mg, 0.175 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0364] ER-889602 (10.2 mg, 0.022 mmol, 65.3% 수율)를 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 페닐 (피페라진-1-일)메탄올 (30 mg, 0.158 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0365] ER-891084 (7.2 mg, 0.016 mmol, 47% 수율)를 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 1-(피페리딘-4-일)아제판 (30 mg,

0.165 mmol)으로 출발하여 ER-886608에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

- [0366] ER-890108 (15.2 mg, 0.036 mmol, 58.6% 수율)을 14 (27 mg, 0.062 mmol) 및 1-(아제티딘-3-일)-4-메틸피페라진 (90.2 mg, 0.581 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 트리에틸아민 (0.008 mL, 0.062 mmol)을 또한 반응물에 첨가하였다.
- [0367] ER-890112 (296.5 mg, 0.683 mmol, 74.7% 수율)를 14 (400.6 mg, 0.916 mmol) 및 4,4'-비피페리딘 (290 mg, 1.723 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0368] ER-894472 (53.9 mg, 0.143 mmol, 25% 수율) 및 ER-894473 (51.2 mg, 0.135 mmol, 23.6% 수율)을 14 (250 mg, 0.571 mmol) 및 5-메틸피페라진-2-온 (78.3 mg, 0.686 mmol)으로 출발하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 각각의 부분입체이성질체 메틸 기의 입체 화학을 임의적으로 할당하였다.
- [0369] ER-886507 (4.2 mg, 0.013 mmol, 51.9% 수율)을 14 (10.6 mg, 0.024 mmol) 및 피롤리딘 (0.022 mL, 0.257 mmol)으로 출발하여 용매로서 DMA 대신에 톨루엔 (1 mL)을 사용하여 ER-886604에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0370] ER-886508 (3.3 mg, 0.010 mmol, 38.9% 수율)을 14 (10.8 mg, 0.025 mmol) 및 N,N-디에틸아민 (0.027 mL, 0.262 mmol)으로 출발하여 ER-890507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0371] ER-886509 (4.8 mg, 0.013 mmol, 44.9% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 벤질아민 (0.028 mL, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-890507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0372] ER-886601 (6.6 mg, 0.018 mmol, 64.2% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 페닐아민 (0.008 mL, 0.087 mmol)으로 출발하여 ER-890507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0373] ER-886602 (6.4 mg, 0.017 mmol, 60.1% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-3-메틸벤젠 (0.028 mL, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-890507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0374] ER-887104 (2.1 mg, 0.005 mmol, 17.9% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-2-(트리플루오로메틸)피롤리딘 (36.1 mg, 0.260 mmol)으로 출발하여 ER-890507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0375] ER-886603 (7.6 mg, 0.020 mmol, 71% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 1-아미노-2-메틸벤젠 (0.030 mL, 0.290 mmol)으로 출발하여 용매로서 톨루엔 대신에 NMP(1 mL)를 사용하여 ER-890507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0376] ER-886957 (4.7 mg, 0.013 mmol, 45% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-메틸피페리딘 (25.7 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0377] ER-886958 (6.2 mg, 0.016 mmol, 57% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-에틸피페리딘 (29.3 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0378] ER-887139 (2.1 mg, 0.005 mmol, 18% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S)-2-트리플루오로메틸피롤리딘 (36.1 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0379] ER-887252 (2.6 mg, 0.006 mmol, 21% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-아미노-4-페닐피리딘 (20 mg, 0.145 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0380] ER-887258 (4.2 mg, 0.010 mmol, 34% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 톨루엔 (0.5 mL) 중 N-페닐 피페라진 (0.040 mL, 0.290 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0381] ER-887259 (3.2 mg, 0.009 mmol, 30% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (30 mg, 0.290 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0382] ER-887260 (3.3 mg, 0.009 mmol, 30.1% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 (S,S)-2,5-디메틸피페라진 (29.6 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0383] ER-887261 (4.2 mg, 0.011 mmol, 39% 수율)을 14 (12 mg, 0.027 mmol) 및 N-아세틸 피페라진 (40 mg, 0.274 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0384] ER-887262 (2.4 mg, 0.006 mmol, 22% 수율)를 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 4-(R)-히드록시-2-(S)-히드록시메틸피롤리딘 (30.4 mg, 0.263 mmol)으로 출발하여 ER-886507에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

- [0385] ER-887268 (9.3 mg, 0.017 mmol, 10% 수율)을 14 (50 mg, 0.114 mmol) 및 (R)-tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.570 mmol)로 출발하여 톨루엔 (1 mL)을 사용하여 ER-886608에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-탈보호는 상기 Boc-보호된 ER-890963에 대해 기재된 바와 같이 요구되었다. ER-887268을 역상 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼, 0.05% TFA를 포함하는 물 중 10 - 40% 아세트오니트릴로 용리함)에 의해 정제한 다음, ER-886608에 대해 기재된 바와 같이 중화시켰다.
- [0386] ER-887269 (6.2 mg, 0.025 mmol, 21.4% 수율)을 14 (51.8 mg, 0.118 mmol) 및 (R)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.570 mmol)로 출발하여 ER-887268에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0387] ER-887270 (12.2 mg, 0.033 mmol, 30% 수율)을 14 (50 mg, 0.114 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 1.14 mmol)로 출발하여 ER-887268에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0388] ER-887271 (2.3 mg, 0.006 mmol, 5.5% 수율)을 14 (48.2 mg, 0.110 mmol) 및 (R,R)-tert-부틸 2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 히드로클로라이드 (100 mg, 0.399 mmol) 및 DIPEA (0.10 mL, 0.55 mmol)로 출발하여 ER-887268에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0389] ER-887272 (3.2 mg, 0.008 mmol, 7.1% 수율)을 14 (52.7 mg, 0.120 mmol) 및 (S,R)-tert-부틸 2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.467 mmol)로 출발하여 ER-887268에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0390] ER-890119 (256.2 mg, 0.630 mmol, 58.6% 수율)을 14 (450 mg, 1.029 mmol) 및 tert-부틸 4-(아제티딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (314.2 mg, 1.302 mmol)로 출발하여 ER-890963에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 트리에틸아민 (0.172 mL, 1.23 mmol)을 또한 반응물에 첨가하였다. 디옥산 (2 mL)을 DMA 대신에 사용하였다. TFA를 이용한 Boc-기의 탈보호가 요구되었으며, 이어서 이전에 기재된 바와 같이 최종 생성물을 중화시켰다.
- [0391] ER-892253 (152.3 mg, 0.362 mmol, 4.0% 전체 수율)을 14 (4.0 g, 9.1 mmol) 및 tert-부틸 (1-(아제티딘-3-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (2.52 g, 9.9 mmol)로 출발하여 ER-890119에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0392] ER-888605 (7.6 mg, 0.017 mmol, 5.0% 수율)을 14 (150 mg, 0.343 mmol) 및 [1,4'-비피페리딘]-2-온 히드로클로라이드 (82.5 mg, 0.377 mmol)로 출발하여 ER-890119에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-기 탈보호는 요구되지 않았다.
- [0393] ER-888605 (7.6 mg, 0.017 mmol, 5.0% 수율)을 14 (150 mg, 0.343 mmol) 및 [1,4'-비피페리딘]-2-온 히드로클로라이드 (82.5 mg, 0.377 mmol)로 출발하여 ER-890119에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-기 탈보호는 요구되지 않았다.
- [0394] ER-890093 (15.2 mg, 0.035 mmol, 45.4% 수율)을 14 (33.6 mg, 0.077 mmol) 및 4-(피페리딘-4-일)모르폴린 (52 mg, 0.305 mmol)으로 출발하여 ER-890119에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-기 탈보호는 요구되지 않았다.
- [0395] ER-890104 (569 mg, 1.06 mmol, 42.6% 수율)을 14 (1.08 g, 2.5 mmol) 및 tert-부틸 4-(피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.7 mmol)로 출발하여 ER-890119에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. ER-890104 (21 mg, 0.039 mmol)의 Boc-기 탈보호를 상기 기재된 바와 같이 수행하여 ER-890106 (12.4 mg, 0.029 mmol, 73.2% 수율)을 수득하였다.
- [0396] ER-890105 (65 mg, 0.122 mmol, 11.3% 수율)을 14 (1.08 g, 2.5 mmol) 및 tert-부틸 4-(피페리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.00 g, 3.7 mmol)로 출발하여 ER-890119에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. DIPEA (0.65 mL, 3.7 mmol)를 또한 반응 혼합물에 첨가하였다. ER-890105 (60 mg, 0.112 mmol)의 Boc-기 탈보호를 상기 기재된 바와 같이 수행하여 ER-890107 (11.3 mg, 0.026 mmol, 23.2% 수율)을 제공하였다.
- [0397] ER-890311 (4.5 mg, 0.011 mmol, 31% 수율)을 14 (15 mg, 0.034 mmol) 및 (S)-1-(피롤리딘-3-일)피페리딘 디히드로클로라이드 (30 mg, 0.108 mmol)로 출발하여 DMA를 아세트오니트릴 (1 mL)로 대체하여 ER-886608에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 트리에틸아민 (0.014 mL, 0.102 mmol)을 또한 반응물에 첨가하였다. 생성물의 디히드로클로라이드 염을 이전에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [0398] ER-890342 (41.3 mg, 0.101 mmol, 11% 수율)을 14 (150.2 mg, 0.916 mmol) 및 4-(아제티딘-3-일)모르폴린

(221.6 mg, 1.030 mmol)으로 출발하여 ER-890311에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

- [0399] ER-890343 (25.2 mg, 0.062 mmol, 77.2% 수율)을 14 (35.2 mg, 0.080 mmol) 및 1-(아제티딘-3-일)-4-메틸피페라진 (40.3 mg, 0.0201 mmol)으로 출발하여 ER-890311에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.
- [0400] ER-890344 (21.4 mg, 0.059 mmol, 73.8%)를 14 (35.2 mg, 0.080 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (28.2 mg, 0.201 mmol)로 출발하여 ER-890311에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. TFA를 이용한 Boc-기의 탈보호에 이어서 중화를 수행하였다.
- [0401] ER-890963 (685.2 mg, 1.806 mmol, 86%)을 14 (919 mg, 2.101 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.333 mmol)로 출발하여 ER-890344에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 생성물의 디히드로클로라이드 염을 이전에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [0402] ER-891090 (54.2 mg, 0.133 mmol, 46.8% 수율)을 14 (137.5 mg, 0.314 mmol) 및 (S)-1,3'-비피롤리딘 디히드로클로라이드 (30 mg, 0.165 mmol)로 출발하여 ER-890311에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-기 탈보호는 요구되지 않았다.
- [0403] ER-895204 (35.2 mg, 0.084 mmol, 73.1% 수율)를 14 (50 mg, 0.114 mmol) 및 N-에틸피페리딘-4-카르복사미드 (21.4 mg, 0.137 mmol)로 출발하여 ER-890311에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. 생성물의 히드로클로라이드 염을 이전에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [0404] 반응식 4로부터의 화합물 15의 변형된 실시예로서의 ER-887612의 제조:
- [0405] NMP(3 mL) 중 화합물 3 (201 mg, 0.862 mmol) 및 (R)-2-히드록시메틸 모르폴린 히드로클로라이드 (132, 0.856 mmol)의 혼합물을 170℃로 16시간 동안 가열하였다. 완결된 반응물을 냉각시키고, 여과하고, MeOH (2 mL)로 용리한 다음, 0.1% TFA를 함유하는 물 중 10 - 100% 아세토니트릴로 용리하면서 C-18 칼럼을 사용하여 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 목적 생성물을 수집하고, 농축 건조시켰다. 생성된 생성물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, MeOH (5 mL)로 용리하면서 염기성 실리카 플러그 (바이오타지, 1g, SiCO₃)를 통과시켜 (R)-5-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴 또는 ER-886849 (108 mg, 0.401 mmol, 46.9% 수율)를 제공하였다.
- [0406] DCM (2 mL) 중 ER-886849 (101 mg, 0.375 mmol)의 교반 용액에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (78.5 mg, 0.412 mmol)에 이어서 DIPEA (0.13 mL, 0.746 mmol) 및 DMAP (2.3 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 추가의 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (78.7 mg, 0.413 mmol)를 첨가하고, 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (1.2 mL) 및 DCM (5.9 mL)을 교반 하에 완결된 반응물에 첨가한 다음, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (1.2 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 인터킴(Interchim) 25g, 헵탄 중 20 -100% EtOAc 구배로 용리함) 상에서 정제하고, 목적 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 (R)-(4-(8-시아노퀴놀린-5-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트 (85 mg, 0.201 mmol, 53.6% 수율)를 수득하였다.
- [0407] NMP (1 mL) 중 (R)-(4-(8-시아노퀴놀린-5-일)모르폴린-2-일)메틸 4-메틸벤젠-술포네이트 (27 mg, 0.064 mmol) 및 2-아미노피리딘 (90 mg, 0.956 mmol)의 용액을 150℃에서 15분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 냉각된 반응물을 NMP (3 mL)로 희석하고, 0.1% TFA를 함유하는 물 중 10 - 100% 아세토니트릴로 용리하면서 C-18 칼럼을 사용하여 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 목적 생성물을 수집하고, 농축 건조시켰다. 생성된 생성물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, MeOH (5 mL)로 용리하면서 염기성 실리카 플러그 (바이오타지, 1g, SiCO₃)를 통과시켜 ER-887612 (16 mg, 0.046 mmol, 71.9% 수율)를 수득하였다.
- [0408] ER-885211 (4 mg, 0.016 mmol, 24.7% 수율)을 화합물 3 (15 mg, 0.064 mmol) 및 (R)-2-메틸모르폴린 (22 mg, 0.160 mmol)으로 출발하여 ER-886849와 유사한 방식으로 제조하였다. TEA (0.05 mL, 0.359 mmol)를 반응물에 첨가하였다.
- [0409] 화합물 10의 대안적 합성 - 반응식 5
- [0410] 화합물 16: 5-6℃로 냉각시킨 아세토니트릴 (14.4 ml) 중 화합물 8 (2.869 g, 7.06 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.163 ml, 2.12 mmol)에 이어서 NBS (1.385 g, 7.78 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 9% NaHCO₃ (6.6 g, 7.1 mmol)에 이어서 아황산나트륨 (Na₂SO₃; 0.27 g, 2.1 mmol)을 첨가한 다음, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (5.7 ml) 및 톨루엔 (29 ml)으로 희석하고, 추가 5분 동안 교반한 다음, 층을 분리하였다. 수성 층을 톨루엔 (14.4 ml)으로 추출한 후, 합한 유기 층을 20% NaCl (7.20 ml)로 세척하고, 대략 5

ml로 농축시킨 다음, MTBE (29 ml)로 희석하였다. 2 M NaOH (7.1 ml)를 첨가하고, 생성된 2상 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 20% NaCl로 2회 (각각 14 ml), 물 (5.7 ml)로 순차적으로 세척하고, 대략 5 ml로 농축시키고, 톨루엔 (14.4 ml)으로 희석하였다. (2R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-(브로모메틸)-4-((2-니트로페닐)-술포닐)모르폴린, 16을 함유하는 생성된 용액을 직접 후속 반응에 사용하였다.

[0411] 화합물 17: 톨루엔 중 16 (상기로부터의 약 3.43 g, 7.06 mmol)의 교반 용액에 DBU (2.66 ml, 17.648 mmol)를 첨가한 다음, 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 완결된 반응물을 15℃로 냉각시킨 다음, MTBE (60 ml) 및 1 M HCl (21.2 ml)을 교반 하에 첨가하였다. 층을 분리한 후, 수성 층을 MTBE (20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (10 ml), 물 중 9 중량% NaHCO₃ (10 g, 10.713 mmol), 20 중량% NaCl (10 ml)로 세척하고, 농축 건조시켰다. 염을 포함하는 수득된 조 황색 오일을 DCM (10 ml)으로 희석하고, 여과하고, 농축시켜 조 (R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸렌-4-((2-니트로페닐)술포닐)모르폴린, 17 (3.2 g)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0412] 화합물 10: 0℃에서 DCM (4 ml) 중 트리에틸실란 (1.69 ml, 10.6 mmol) 교반 용액에 TFA (2.72 ml, 35.3 mmol)를 첨가한 다음, -15℃로 냉각시켰다. 온도를 -5℃에서 유지하면서 DCM (4 ml) 중 조 17 (약 2.86 g, 7.06 mmol)을 첨가한 다음, DCM (4 ml)으로 행군 잔류물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -10 내지 -5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 2-3℃로 추가 1시간 동안 가온하였다. 완결된 반응물을 -10℃로 냉각시키고, 미리 냉각된 (2℃) 2 M NaOH (21.2 ml, 42.4 mmol)에 붓고, 반응기를 DCM (2 ml)으로 행구었다. 최종 혼합물을 MTBE (50 ml)로 추출하고, 유기 층을 물 (10 ml), 20 중량% NaCl (10 ml)로 세척하고, 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (n-헵탄/MTBE 1:2) 상에서 정제하여 (2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸-4-((2-니트로페닐)술포닐)모르폴린, 10 (1.437 g, 3.54 mmol, 8로부터의 3 단계로 50% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시킨 다음, 진공 하에 건조시킨 후에 담황색 고체로서 수득하였다.

[0413] 화합물 11의 대안적 합성 - 반응식 6

[0414] 화합물 18 & 19: 1,4-디옥산 (660 mL) 중 글리신 (85.86 g, 1.144 mol)의 교반 현탁액에 1.0 M 수성 NaOH (1144 mL, 1.114 mol)를 첨가한 다음, 80℃로 가열한 후, 1,4-디옥산 (94 mL) 중 (2R)-벤질 2-에폭시프로필 에테르 6 (93.90 g, 0.5718 mol)의 용액을 2시간의 기간에 걸쳐 T-내부를 77-82℃ 사이로 유지하면서 천천히 첨가하였다. 완결된 반응 혼합물을 18℃로 냉각시킨 다음, 온도를 18 내지 21℃로 유지하면서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (262.1 g, 1.201 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 완결된 혼합물을 헵탄으로 2회 (2000 mL) 세척하였다. 수성 층을 20 중량% 시트르산 (270 g)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 3회 (2000 mL & 2 x 1000 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 20 중량% NaCl로 2회 (각각 460 g) 세척하고, 농축시키고, EtOAc (560 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 농축시키고, DCM (280 mL)으로 희석하여 용액 중 (R)-2-((3-((벤질옥시)-2-히드록시프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산, 18을 수득하였다.

[0415] 15℃에서 DCM (380 mL) 중에 현탁시킨 EDC (120.6 g, 0.6290 mol) 및 DMAP (2.10 g, 0.0172 mol)의 교반 용액에 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 상기 18 용액을 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 18-20℃에서 3시간 동안 교반한 후, 이것을 10℃로 냉각시킨 다음, 교반 하에 20 중량% 시트르산 (820 g)으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE (1.4 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ (480 g), 30% NaCl (470 g)로 세척하고, 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 생성물을 실리카 겔 (n-헵탄/EtOAc 4:1 → 3:1으로 용리함) 상에서 정제하여 (R)-tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-6-옥소모르폴린-4-카르복실레이트, 19 (96 g, 0.298 mol, 2 단계로 26.1% 수율)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 투명한 황색 오일로서 수득하였다.

[0416] 화합물 22 & 23: -75℃로 냉각시킨 THF (1100 mL) 중 19 (134.29 g, 0.418 mol)의 교반 용액에 온도를 < -65℃에서 유지하면서 디에틸 에테르 (334 mL, 0.501 mol) 중 1.5 M의 MeLi-LiBr 착물을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -75℃로 냉각시키고, 1.5시간 동안 교반한 후, 온도를 < -55℃에서 유지하면서 10분의 기간에 걸쳐 20 중량% 수성 NH₄Cl (270 g)로 반응을 천천히 켄칭하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하고, 물 (270 g)과 MTBE (1340 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 MTBE (1100 mL)로 추출한 다음, 유기 층을 합하고, 20 중량% NaCl (270 g)로 세척하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 톨루엔 (1100 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 농축시키고, 톨루엔 (1100 mL)과 공비혼합하여 건조시킨 다음, DCM (1200 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 -72℃로 냉각시키고, 온도를 < -68℃에서 유지하면서 45분의 기간에 걸쳐 트리에틸실란 (0.200 L, 1.25 mol)에 이어서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (151 mL, 0.836 mol)를 첨가하였다. DCM (336 mL, 5.24 mol) 중 TFA (129 mL, 1.67 mol)를 온도를 < -65℃에서 유지하면서 20분 기간에 걸쳐 완결된 반응물에 첨가하였다. 혼합물

을 -10℃까지 가온한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 (0.70 kg)을 교반 하에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 (각각 940 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 (0.70 kg)으로 세척하고, 농축시키고, 아세토니트릴 (400 mL) 중에 용해시키고, 20-25℃에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (91.2 g, 0.418 mol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 톨루엔 (800 mL)과 공비혼합하여 건조시키고, 실리카 겔 (n-헵탄/EtOAc 9:1 → 4:1로 용리함) 상에서 정제하여 (2R,6R)-tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 22 (61.90g, 0.193 mol, 19로부터 46% 수율)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 백색 고체로서 수득하였다. 부차 입체이성질체 (2R,6S)-tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-6-모르폴린-4-카르복실레이트, 23을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있었다.

[0417] 화합물 11: DCM (0.60 mL) 중 22 (27 mg, 0.084 mol)의 교반 용액에 TFA (0.30 mL, 0.0039 mol)를 실온에서 첨가하고, 이어서 30분 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 농축시키고, 톨루엔과 2회 (1.8 mL x 2) 공비혼합하여 건조시키고, DCM (3.0 mL) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 포화 수성 NaHCO_3 (0.50 g)로 세척하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 (2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린, 11 (19 mg, 100% 수율)을 무색 필름로서 수득하였다.

[0418] 화합물 11의 제2 대안적 합성 - 반응식 7

[0419] 화합물 23: EtOH (100 mL) 중 (2R)-벤질 2-에폭시프로필 에테르, 6 (21.0 g, 0.128 mol)의 용액을 실온에서 MeOH (100 mL) 및 28% 수성 수산화암모늄 (210 mL) 중 7.0 M 암모니아의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 용기를 치밀하게 마개를 막고, 실온에서 23시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 톨루엔과 2회 (100 mL) 공비혼합하여 건조시켜 (R)-1-아미노-3-(벤질옥시)프로판-2-올, 23 (23 g)을 대략 15%의 이량체를 함유하는 왁스상 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0420] 화합물 25: EtOH (15 mL) 중 23 (12.0 g, 49.7 mmol)의 용액에 상업적으로 입수가 가능한 메틸 (S)-(-)-2-클로로프로피오네이트, 24 (6.69 g, 54.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하고, 14시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 1N HCl (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척한 다음, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 실리카 겔 (스넵 10g, 헵탄/EtOAc = 5/1에서 1/5에 이어서 EtOAc 단독, TLC hep/EtOAc = 1/3, rf = 0.45) 상에서 여과하여 무색 시럽 (S)-N-((R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필)-2-클로로프로판아미드, 25 (9.86 g, 36.2 mmol, 73% 수율)를 목적 수집된 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0421] 화합물 26: 0℃로 냉각시킨 THF (440 mL) 중 60% 수소화나트륨 (5.82 g, 0.0728 mol)의 교반 현탁액에 THF (100 mL) 중 25 (9.89 g, 36.4 mmol)를 15분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 추가 30분 동안 교반한 후, 이것을 1시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 완결된 반응 완결물을 0℃로 냉각시킨 후, 이소프로필 알콜 (100 mL)을 천천히 첨가하였다. 조 용액을 다우엑스(Dowex) H^+ 로 중화시킨 다음, 수지를 여과하고, 이소프로판올로 2회 (각각 20 mL) 세척하고, 여과물을 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (스넵 100 g, hep/EtOAc = 1/1에서 EtOAc 단독, TLC hep/EtOAc = 1/3, rf = 0.4) 상에서 정제하여 (2R,6R)-6-((벤질옥시)메틸)-2-메틸모르폴린-3-온, 26 (6.42 g, 27.3 mmol, 75% 수율)을 목적 수집된 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0422] 화합물 11:

[0423] THF (20 mL) 용액 중 26 (6.67 g, 28.3 mmol)의 교반 용액에, 실온에서 THF (40.0 mL) 중 1 M 리튬 테트라히드로알루미늄에이트를 적가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (13 mL)에 이어서 물 (0.8 mL) 중 1 M의 NaOH를 천천히 적가하였다. 켄칭한 반응물을 유리 유동 백색 침전물이 형성될 때까지 실온에서 교반하였다. 침전물을 셀라이트 545 패드 상에서 여과하고, EtOAc, DCM, 및 Et_2O (각각 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 (스넵 100 g, DCM 단독에서 DCM/MeOH = 97/3, TLC $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ =9/1, rf_{trans} =0.5, rf_{cis} =0.4) 상에서 정제하였다. 수득된 11의 시스/트랜스 부분입체이성질체 혼합물 (4.42 g, 20.0 mmol, 70.6% 수율)의 순수한 11 (0.93 g, 4.2 mmol, 15% 수율)을 수득하였다.

[0424] 화합물 12의 대안적 제조 - 반응식 8

[0425] 화합물 28: 물 (50 mL) 중 탄산나트륨 (31 g, 0.37 mol)의 현탁액에 DCM (50 mL) 중 1-아미노-3,3-디에톡시프로판 (10.00 mL, 61.81 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 벤젠술포닐 클로라이드 (7.65 mL,

60.0 mmol)를 0℃에서 격렬한 교반 하에 첨가한 다음, 20℃로 가온하고, 교반을 2시간 동안 계속한 후, MTBE (150 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 1.0 M의 HCl (50 mL), 포화 NaHCO₃ (50 g), 물 (50 g)로 세척하고, 농축시키고, MTBE와 2회 (150 mL x 2) 공비혼합하여 건조시켜 N-(3,3-디에톡시프로필)벤젠술폰아미드, 28 (17.34 g, 60.34 mmol, 97% 수율)을 담황색 투명한 오일로서 수득하였다.

[0426] 화합물 30: 0℃로 냉각시킨 DMF (45.0 mL) 중 2-플루오로-4-히드록시벤조니트릴, 29 (15.00 g, 0.1094 mol)의 교반 용액에 탄산칼륨 (37.8 g, 0.274 mol)을 첨가한 다음, 0-5℃에서 30분 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드 (13.7 mL, 0.115 mol)를 < 5℃에서 반응 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 5℃에서 교반한 다음, 20℃로 가온하고, 추가 2.5시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 물 (180 mL)과 MTBE (220 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 유기 층을 물 (90 mL)로 세척하고, 농축시키고, EtOAc와 2회 (각각 150 mL) 공비혼합하여 건조시켜 4-(벤질옥시)-2-플루오로벤조니트릴, 30 (24.64 g, 0.1084 mol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0427] 화합물 32: NMP (30.0 mL) 중 28 (13.28 g, 46.21 mmol)의 교반 용액에 30 (10.00 g, 44.01 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 Cs₂CO₃ (21.5 g, 66.0 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (120 g)과 MTBE (120 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 MTBE (120 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (60 g)로 세척하고, 농축시키고, EtOAc와 2회 (각각 100 mL) 공비혼합하여 건조시켜 N-(5-(벤질옥시)-2-시아노페닐)-N-(3,3-디에톡시프로필)벤젠술폰아미드, 31을 갈색빛 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 3시간 동안 수소 기체 분위기 (풍선 압력) 하에 EtOAc (100 mL) 중 10 중량% Pd-C(1.40 g)를 이용하여 가수소분해한 후, 퍼징한 반응 혼합물을 셀라이트의 패트를 통해 여과하고, EtOAc (100 mL)로 행구고, 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 생성물을 실리카 겔 (n-헵탄/MTBE 2:3으로 용리함) 상에서 정제하여 N-(2-시아노-5-히드록시페닐)-N-(3,3-디에톡시프로필)벤젠-술폰아미드, 32 (16.38g, 40.50 mmol, 92% 수율)을 황색 점성 오일로서 수득하였다.

[0428] 화합물 33: 0℃로 냉각시킨 THF (40 mL) 중 32 (5.45 g, 13.5 mmol)의 교반 용액에 물 (5.4 mL)에 이어서 TFA (11 mL, 0.14 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 완결된 반응물을 톨루엔과 2회 (각각 54 mL) 공비혼합하여 건조시켜 N-(2-시아노-5-히드록시페닐)-N-(3-옥소프로필)벤젠술폰아미드, 33 (4.55 g, 13.8 mmol, 100% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다.

[0429] 화합물 34: 70℃로 가열된 톨루엔 (29.5 mL) 및 NMP (1.2 mL)의 혼합물 중 33 (1.64 g, 4.96 mmol)의 교반 현탁액에 D-(+)-10-캄포르술폰산 (1.15 g, 4.96 mmol)을 첨가하고, 100℃에서 14시간 동안 가열하였다. 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (60 mL)로 희석하고, 물 (6.3 mL)로 세척하고, 농축시켜 암갈색빛 오일을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (n-헵탄/EtOAc 1:1로 용리함) 상에서 정제하여 5-히드록시-1-(페닐술폰닐)-1,2-디히드로퀴놀린-8-카르보니트릴, 34 (685 mg, 2.19 mmol, 44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

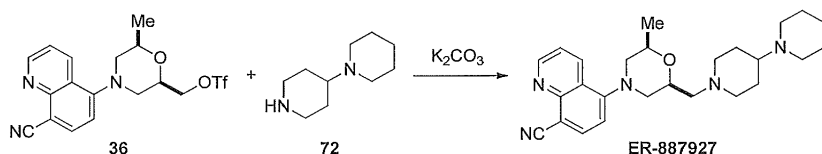
[0430] 화합물 35 및 12: DCM (3.0 mL) 중 34 (0.393 g, 1.26 mmol)의 교반 현탁액에 2,6-루티딘 (0.437 mL, 3.78 mmol)을 첨가한 다음, 1-2℃로 냉각시켰다. DCM (1.0 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.275 mL, 1.64 mmol)의 용액을 온도를 4℃ 미만으로 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2-3℃에서 1시간 동안 교반하고, 미리 냉각된 (5℃) MTBE (20 mL) 및 1 M HCl (6.3 mL)의 혼합물에 부었다. 생성된 분리된 유기 층을 9 중량% NaHCO₃ (3 g), 20 중량% NaCl (5 g)로 세척하고, 1시간 동안 Na₂SO₄ (2 g) 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 8-시아노-1-(페닐술폰닐)-1,2-디히드로퀴놀린-5-일 트리플루오로메탄-술폰네이트, 35를 황색 오일로서 수득하였다. 35를 NMP (2.5 mL) 및 DIPEA (1.75 mL, 10.1 mmol) 중에 용해시킨 다음, 11 (0.446 g, 2.02 mmol)을 용해시키고, 생성된 혼합물을 125℃에서 밤새 가열하였다. 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (30 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물 (10 mL)로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 플러그 칼럼 (n-헵탄/EtOAc 1:1로 용리함) 상에서 정제하여 5-((2R,6R)-2-(벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴리노-퀴놀린-8-카르보니트릴, 12 (80.2 mg, 0.215 mmol, 17% 수율)를 갈색빛 고체로서 수득하였다.

[0431] 화합물 36의 합성 - 반응식 9: DCM (44 mL) 중 13 (10.97 g, 38.72 mmol)의 교반 현탁액에 2,6-루티딘 (5.38 mL, 46.5 mmol)을 첨가한 다음, 0℃로 냉각시켰다. DCM (22 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (Tf₂O; 6.84 mL, 40.7 mmol)의 용액을 온도를 < 5℃에서 유지하면서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 포화 중탄산나트륨 (65 g)으로 켄칭하고, 혼합물을 15℃까지 가온하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (55 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 20 중량% NaCl (33 g)로 세척하고, 1.5시간 동안 플로리실 (Florisil) (11 g) 상에서 교반한 후, 혼합물을 여과하고, MTBE (55 mL)로 용리하고, 농축시켰다. 황갈색 고체를 DCM (11 mL) 중에 현탁시키고, n-헵탄 (110 mL)으로 용리하고, 여과하고, n-헵탄/DCM 10:1 (121 mL)로 행구

고, 진공 하에 건조시켜 ((2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)메틸 트리플루오로메탄술포네이트, 36 (15.20 g, 36.6 mmol, 94% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0432] 반응식 9 및 17을 사용한 ER-887927의 합성:

[0433] <반응식 17>



[0434]

[0435] 아세트니트릴 (6.0 mL) 중 36 (1.002 g, 2.412 mmol)의 교반 현탁액에 탄산칼륨 (1.33 g, 9.65 mmol)에 이어서 상업적으로 입수가 가능한 1,4'-비피페리딘, 72 (609 mg, 3.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (12 mL)로 희석하고, 부분적으로 농축시켰다. N-헵탄 (10 mL) 및 MTBE (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 부분적으로 농축시킨 후, 그와 같이 하여 형성된 갈색빛 고체를 여과에 의해 수집하고, (1) 물 (15 mL) 및 (2) n-헵탄 (15 mL)으로 행구고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 n-헵탄 (10 mL, 0.2 mol) 중에 용해시키고, 아세트니트릴 (5.0 mL, 0.096 mol)로 희석한 다음, 실온에서 플로리실 (0.50 g)로 10분 동안 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 아세트니트릴 (10 mL)로 용리하고, 농축시켜 황갈색 고체를 수득하였으며, 이를 MTBE/n-헵탄 1:2 (15 mL)로 연화처리하고, 여과하고, MTBE/n-헵탄 1:3 (10 mL)으로 행구고, N₂/진공 하에 건조시켜 ER-887927을 담갈색 분말 (1.001 g, 2.31 mmol, 95% 수율)로서 수득하였다.

[0436] ER-893881 (15.2 mg, 0.037 mmol, 51.6% 수율)을 36 (30 mg, 0.072 mmol) 및 (S)-1,3'-비피페리딘 디히드로클로라이드 (20.5 mg, 0.144 mmol)로 출발하여 K₂CO₃ 대신에 TEA (0.020 mL, 0.141 mmol)를 사용하여 ER-887927에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0437] ER-894483 (30 mg, 0.079 mmol, 32.8% 수율)을 36 (100 mg, 0.241 mmol) 및 (R)-3-메틸피페라진-2-온 (54.9 mg, 0.481 mmol)으로 출발하여 ER-893881에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0438] ER-894484 (30 mg, 0.079 mmol, 32.8% 수율)를 36 (100 mg, 0.241 mmol) 및 (S)-3-메틸피페라진-2-온 (54.9 mg, 0.481 mmol)으로 출발하여 ER-893881에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0439] ER-894504 (30 mg, 0.076 mmol, 31.5% 수율)를 36 (100 mg, 0.241 mmol) 및 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진 (54.9 mg, 0.481 mmol)으로 출발하여 ER-893881에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0440] ER-894505 (30 mg, 0.076 mmol, 31.5% 수율)를 36 (100 mg, 0.241 mmol) 및 2,3-디메틸피페라진 (54.9 mg, 0.481 mmol)으로 출발하여 ER-893881에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0441] ER-894655 (140 mg, 0.309 mmol, 64.2% 수율)를 36 (200 mg, 0.482 mmol) 및 tert-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (206 mg, 0.961 mmol)로 출발하여 ER-893881에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-보호기를 4 N HCl 디옥산을 사용하여 가수분해한 다음, 목적 생성물을 톨루엔과 공비혼합하여 건조시키고, 진공 하에 건조시킴으로써 단리하였다.

[0442] ER-894151 (1.066 g, 3.16 mmol, 65.4% 수율)을 36 (2.0 g, 4.81 mmol) 및 tert-부틸 아제티딘-3-일카르바메이트 (0.995 g, 5.78 mmol)로 출발하여 ER-893881에 대해 기재된 유사한 방법에 의해 제조하였다. Boc-보호된 중간체를 DCM (3 mL) 중 TFA (3 mL)를 사용하여 탈보호하였다. 반응물을 30분 동안 교반되도록 한 후, 반응물을 톨루엔과 3회 (각각 5 mL) 공비혼합하면서 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 희석하고, 포화 NaHCO₃로 2회 (5 mL), 물 (5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0443] ER-890250: -78°C에서 THF (1 mL) 중 ER-887927 (50 mg, 0.115 mmol)의 냉각된 교반 용액에 에틸 에테르 중 1.6 M 메틸 리튬-브로민화리튬 착물 (0.15 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 그 후 연황색 용액이 담갈색/오렌지색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반한 후, 이것을 수성 수산화암모늄 (2 mL)으로 퀀칭한 다음, 실온으로 천천히 가온하였다. 반응물을 DCM (5 mL)으로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다.

- [0444] 조 중간체를 아세톤 (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 물 (1.5 mL) 중 질산세륨암모늄 (300 mg, 0.547 mmol)의 용액을 용해시켰다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 조 고체로 농축시켰다. 고체를 아세톤 5 mL 중에 현탁시키고, 5분 동안 교반하고, 여과하고, 고체 필터 패드를 아세톤으로 3회 (각각 5 mL) 용리하였다. 합한 여과물을 농축시킨 다음, 역상 HPLC (엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴/물 구배 사용)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, SiO₂ 칼럼을 통과시키고, MeOH로 2회 용리하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-890250 (4.4 mg, 0.010 mmol, 8.5% 수율)을 수득하였다.
- [0445] 반응식 10으로부터의 ER-884884의 합성:
- [0446] 화합물 37: EtOH (5 mL) 중 반응식 6으로부터의 22 (1.003 g, 3.121 mmol)의 교반 용액에 탄소 상 5% Pd (100 mg)를 첨가한 다음, 플라스크를 수소 기체로 수회 채웠다. 반응물을 수소 분위기 (풍선 압력)를 유지하면서 40 °C로 가열하고, 밤새 교반한 후, 퍼징 사이에 하우스 진공으로 시스템을 배기시키면서 반응물을 질소 기체로 수회 퍼징하였다. 완결된 반응물을 셀라이트 545 상에서 여과하고, 필터 패드를 EtOH로 2회 (각각 5 mL) 세척한 다음, 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물, (3R,5S)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (0.720 g, 3.114 mmol, 99.8% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0447] DCM (5 mL) 중 (3R,5S)-tert-부틸 3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (0.783 g, 3.385 mmol)의 교반 용액에 실온에서 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.968 g, 5.078 mmol)에 이어서 DMAP (40 mg, 0.33 mmol) 및 DIPEA (1.18 mL, 6.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 물 (5 mL)을 첨가하고, 이어서 추가 15분 동안 교반하였다. 생성된 유기 층을 0.1 N HCl (5 mL), 염수 (3 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 3:1 헵탄: EtOAc으로 용리함) 상에서 정제하여 (3S,5R)-tert-부틸 3-메틸-5-((토실옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.8602 g, 2.232 mmol, 65.9% 수율)를 수득하였다.
- [0448] 실온에서 DMF (7 mL) 중 (3S,5R)-tert-부틸 3-메틸-5-((토실옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.860 g, 2.232 mmol)의 교반 용액에 아지드화나트륨 (0.218 g, 3.347 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 80°C로 가온하고, 추가 3시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물로 3회 (각각 5 mL) 세척하였다. 생성된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 후, 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 0 → 15% EtOAc 구배로 용리함) 상에서 정제하여 (2R,6R)-tert-부틸 2-(아지도메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 37 (0.545 g, 2.126 mmol, 95.3% 수율)을 목적 합한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 무색 결정질 고체로서 수득하였다.
- [0449] ER-884884: MeOH (5 mL) 중 37 (0.545 g, 2.126 mmol)의 교반 용액에 활성탄 상 5% 팔라듐 (250 mg)을 첨가한 다음, 플라스크를 수소 기체로 수회 채웠다. 반응물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 실온에서 유지하고, 12시간 동안 교반한 후, 퍼징 사이에 하우스 진공으로 시스템을 배기시키면서 반응물을 질소 기체로 수회 퍼징하였다. 완결된 반응물을 셀라이트 545 상에서 여과하고, 필터 패드를 EtOH로 2회 (각각 2 mL) 세척한 다음, 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물, (2S,6R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (0.489 g, 2.10 mmol, 99.9% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0450] DCM (0.5 mL) 중 (2S,6R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (50.2 mg, 0.218 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA (0.25 mL, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 이것을 농축시키고, 톨루엔과 2회 (각각 2 mL) 공비혼합하여 건조시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 탈보호된 모르폴린을 교반 하에 DMA (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 TEA (2 mL) 및 화합물 3 (50 mg, 0.214 mmol)을 용해시켰다. 반응 혼합물을 140°C로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 역상 HPLC 칼럼 상에 직접 주입하여 (여과 후에) ER-884884 (12.1 mg, 0.043 mmol, 19.7% 수율)를 목적 합한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0451] 치환된 화합물 15, 반응식 10 또는 ER-879713: DCM (0.5 mL) 중 ER-884884 (30.2 mg, 0.107 mmol)의 교반 용액에 TEA (30 μ L, 0.20 mmol)에 이어서 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (20 μ L, 0.162 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 농축시키고, 여과하고, 정제용 역상 HPLC (위터스 엑스-브리지 C18 19x100mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 아세토니트릴의 구배로 용리함)를 통해 직접 정제하여 ER-879713 (20.5 mg, 0.056 mmol, 52.3% 수율)을 목적 합한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨

후에 수득하였다.

[0452] ER-886432 (10.2 mg, 0.023 mmol, 52.7% 수율)를 ER-884884 (50 mg, 0.177 mmol) 및 1-페닐시클로부탄카르보닐 클로라이드 (8.5 mg, 0.044 mmol)로 출발하여 ER-879713과 유사한 방법을 사용하여 수득하였다.

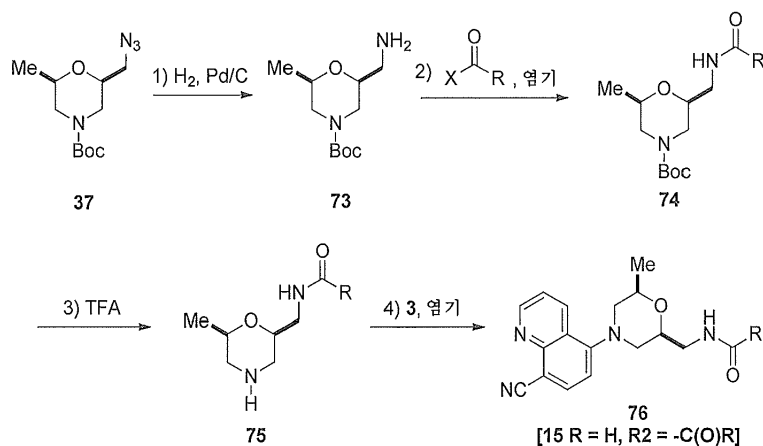
[0453] ER-886563 (3.6 mg, 0.023 mmol, 20.3% 수율)을 ER-884884 (12.4 mg, 0.044 mmol) 및 벤젠아세틸 클로라이드 (0.007 mL, 0.053 mmol)로 출발하여 ER-879713과 유사한 방법을 사용하여 수득하였다.

[0454] ER-888137: NMP (0.5 mL) 중 ER-884884 (30.2 mg, 0.107 mmol)의 교반 용액에 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (140 mg, 1.056 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 5분 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 냉각된 반응물을 물 중 10 → 40% 아세토니트릴 구배로 용리하면서 C-18 역상 HPLC 정제용 칼럼 상에서 정제하였다. 목적 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-888137 (6.5 mg, 0.017 mmol, 9.7% 수율)을 수득하였다.

[0455] ER-888701 (12.2 mg, 0.031 mmol, 17.7% 수율)을 ER-884884 (50 mg, 0.177 mmol) 및 2-클로로-5-에틸피리미딘 (150 mg, 1.052 mmol)으로 출발하여 ER-888137과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0456] ER-888896 (3.0 mg, 0.008 mmol, 23.1% 수율)을 ER-884884 (10.1 mg, 0.036 mmol) 및 2-클로로피라진 (30 mg, 0.261 mmol)으로 출발하여 ER-888137과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0457] 반응식 18: 치환된 화합물 15에 대한 대안적 경로:



[0458]

[0459] 반응식 18을 사용한 ER-879713 또는 화합물 76:

[0460] 화합물 73: MeOH (5 mL) 중 37 (0.545 g, 2.126 mmol)의 교반 용액에 활성탄 상 5% 팔라듐 (250 mg)을 첨가한 다음, 플라스크를 수소 기체로 수회 채웠다. 반응물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 실온에서 유지하고, 12시간 동안 교반한 후, 퍼징 사이에 하우스 진공으로 시스템을 배기시키면서 반응물을 질소 기체로 수회 퍼징하였다. 완결된 반응물을 셀라이트 상에서 545 여과하고, 필터 패드를 EtOH로 2회 (각각 2 mL) 세척한 다음, 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물, (2S,6R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 73 (0.489 g, 2.10 mmol, 99.9% 수율)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0461] 화합물 74: DCM (0.5 mL) 중 73 (50.2 mg, 0.218 mmol)의 교반 용액에, TEA (36.5 μ L, 0.268 mmol)에 이어서, 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (29.5 μ L, 0.235 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 물에 붓고, DCM으로 3회 (각각 3 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 (2R,6S)-tert-부틸 2-메틸-6-(피발아미도메틸)모르폴린-4-카르복실레이트, 74 (R = tBu)를 수득하였다.

[0462] ER-879713: DCM (5 mL) 중 조 74의 교반 용액에 TFA (0.25 mL, 3.4 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 농축시키고, 톨루엔과 2회 공비혼합한 다음, 진공 하에 30분 동안 건조시킨 후, 조 개선된 중간체, 75를 DMA (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 TEA (2 mL) 및 화합물 3 (50 mg, 0.214 mmol)을 용해시켰다. 반응 혼합물을 140℃로 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 역상 HPLC 칼럼 상에 직접 주입하여 (여과 후에) 76의 실시예 또는 ER-879713 (9.3 mg, 0.025 mmol, 11.6% 수율, R = tBu)을 목적 합한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0463] ER-879689 (4.3 mg, 0.013 mmol, 6.0% 수율, R = Me)를 73 (50.2 mg, 0.218 mmol, R = Me) 및 3 (50 mg,

0.215 mmol)으로 출발하여 ER-879713과 유사한 방법을 사용하여 수득하였다.

[0464] ER-886360 (14.3 mg, 0.035 mmol, 15.8% 수율, R = CH(Me)Ph)을 73 (50.2 mg, 0.218 mmol, R = CH(Me)Ph) 및 3 (50 mg, 0.215 mmol)으로 출발하여 ER-879713과 유사한 방법을 사용하여 수득하였다.

[0465] 치환된 화합물 15의 추가의 실시예:

[0466] ER-888603: tert-부틸 알콜 (0.08 mL) 및 물 (0.07 mL) 중 37 (58.1 mg, 0.227 mmol) 및 시클로헥실아세틸렌 (0.026 mL, 0.200 mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨 (2.5 mg, 0.030 mmol)에 이어서 황산구리 (II) 5수화물 (2.5 mg, 0.010 mmol) 및 아스코르브산나트륨 (7.8 mg, 0.039 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, DCM (5 mL) 및 포화 중탄산나트륨 (5 mL)을 첨가하고, 추가 10분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2회 (각각 3 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 Boc-보호된 중간체를 DCM (3 mL)에 이어서 TFA (0.8 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 농축시키고, 톨루엔을 사용하여 공비혼합하여 건조시켰다 (2회 @ 각각 5 mL). 조 생성물을 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 아세토니트릴의 구배로 용리함)를 통해 정제하여 (2R,6R)-2-((4-시클로헥실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-6-메틸모르폴린 (8.9 mg, 0.034 mmol, 16.8% 수율)을 제공하였다.

[0467] DMA (0.3 mL) 및 TEA (0.005 mL, 0.036 mmol) 중 (2R,6R)-2-((4-시클로헥실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸)-6-메틸모르폴린 (8.9 mg, 0.034 mmol)의 교반 용액에 3 (7.85 mg, 0.034 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 30분 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 냉각된 반응물을 C-18 역상 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 10 - 40% 아세토니트릴의 구배로 용리함) 상에 직접 주입하였다. 목적 수집된 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-888603 (3.3 mg, 0.008 mmol, 23.3% 수율 또는 3.9% 총 수율)을 수득하였다.

[0468] ER-888604 (5.2 mg, 0.013 mmol, 6.5% 총 수율)를 37 (58.1 mg, 0.227 mmol), 페닐아세틸렌 (0.022 mL, 0.200 mmol) 및 3 (7.85 mg, 0.034 mmol)으로 출발하여 ER-888603과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0469] ER-889556: 물 (1.5 mL) 중 ER-887268 (140.3 mg, 0.384 mmol)의 교반 현탁액에 포름알데히드 (1 mL) 및 포름산 (0.55 mL)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 완결된 반응물을 냉각시키고, 0.1% TFA를 함유하는 물 중 10 - 40% 아세토니트릴의 구배로 용리하면서 C-18 역상 HPLC 칼럼 상에 직접 주입하였다. 목적 수집된 분획을 농축시키고, MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, MeOH (10 mL)로 용리하면서 SiCO₃의 플러그를 통과시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-889556 (75 mg, 0.197 mmol, 51.5% 수율)을 수득하였다.

[0470] ER-890114 (75.9 mg, 0.170 mmol, 40.5% 수율)를 ER-890112 (182 mg, 0.420 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0471] ER-890108 (72.1 mg, 0.171 mmol, 40.7% 수율)을 ER-890119 (170.6 mg, 0.420 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0472] ER-890345 (43.5 mg, 0.115 mmol, 38% 수율)를 ER-890344 (110.2 mg, 0.302 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0473] ER-890346 (52.6 mg, 0.139 mmol, 73.3% 수율)을 ER-887269 (69 mg, 0.189 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0474] ER-890831 (85.2 mg, 0.225 mmol, 74.5% 수율)을 ER-887270 (110.2 mg, 0.302 mmol)으로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0475] ER-890964 (506.2 mg, 1.286 mmol, 71.2% 수율)를 ER-890963 (685.2 mg, 1.806 mmol)으로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0476] ER-890186 (10.2 mg, 0.023 mmol, 20.7% 수율)을 ER-890107 (48 mg, 0.111 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0477] ER-890223 (35 mg, 0.078 mmol, 42.9% 수율)을 TFA 염으로서 ER-890106 (100 mg, 0.182 mmol)으로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0478] ER-894656 (31.7 mg, 0.068 mmol, 61.5% 수율)을 디히드로클로라이드 염으로서 ER-894655 (50 mg, 0.111 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0479] ER-889728: DCM (0.5 mL) 중 ER-888070 (12.5 mg, 0.034 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.01 mL, 0.072 mmol)에 이어서 니코티노일 클로라이드 (10 mg, 0.071 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응을 DCM (5 mL)으로 희석하고, 물 (2 mL), 염수 (2 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 0.1% TFA를 함유하는 물 중 10 - 25% 아세트니트릴의 구배로 용리하면서 정제용, C-18 역상 HPLC 칼럼 상에서 정제하였다. 목적 수집된 분획을 농축시키고, MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, MeOH (10 mL)로 용리하면서 SiCO₃의 플러그로 통과시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-889728 (7.2 mg, 0.015 mmol, 45% 수율)을 수득하였다.
- [0480] ER-889729 (8.2 mg, 0.017 mmol, 51.3% 수율)를 ER-888070 (12.5 mg, 0.034 mmol) 및 이소니코티노일 클로라이드 (10 mg, 0.071 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0481] ER-889734 (8.6 mg, 0.018 mmol, 52.9% 수율)를 ER-888070 (12.5 mg, 0.034 mmol) 및 피콜리노일 클로라이드 (10 mg, 0.071 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0482] ER-889744 (12 mg, 0.028 mmol, 80.8% 수율)를 ER-888070 (12.5 mg, 0.034 mmol) 및 헥사노일 클로라이드 (9 mg, 0.067 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0483] ER-889745 (8 mg, 0.018 mmol, 54% 수율)를 ER-888070 (12.5 mg, 0.034 mmol) 및 이소부틸릴 클로라이드 (7 mg, 0.066 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0484] ER-889746 (7.6 mg, 0.017 mmol, 50% 수율)을 ER-888070 (12.5 mg, 0.034 mmol) 및 2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (8 mg, 0.066 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0485] ER-890113 (25.6 mg, 0.054 mmol, 66.7% 수율)을 ER-890112 (35.2 mg, 0.081 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.093 mL, 0.984 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0486] ER-890120 (20.3 mg, 0.045 mmol, 54.2% 수율)을 ER-890119 (33.7 mg, 0.083 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.012 mL, 0.127 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0487] ER-890122 (35.2 mg, 0.069 mmol, 43.1% 수율)를 ER-890119 (65.2 mg, 0.160 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (0.037 mL, 0.318 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0488] ER-890142 (45.2 mg, 0.084 mmol, 53.1% 수율)를 ER-890112 (68.5 mg, 0.158 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (0.037 mL, 0.318 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0489] ER-890187 (9.4 mg, 0.020 mmol, 18.0% 수율)을 ER-890107 (48 mg, 0.111 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.125 mL, 1.3 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0490] ER-890188 (8.9 mg, 0.018 mmol, 16.0% 수율)을 ER-890107 (48 mg, 0.111 mmol) 및 이소부틸릴 클로라이드 (0.051 mL, 0.487 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0491] ER-890189 (10 mg, 0.019 mmol, 16.7% 수율)를 ER-890107 (48 mg, 0.111 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (0.056 mL, 0.482 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0492] ER-890190 (6.5 mg, 0.014 mmol, 36.8% 수율)을 ER-890119 (15.6 mg, 0.038 mmol) 및 이소부틸릴 클로라이드 (0.006 mL, 0.058 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0493] ER-890219 (32.0 mg, 0.067 mmol, 91.8% 수율)를 TFA 염으로서 ER-890106 (40.2 mg, 0.073 mmol), TEA (0.20 mL, 1.43 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.10 mL, 1.06 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0494] ER-890221 (28.2 mg, 0.056 mmol, 76.7% 수율)을 TFA 염으로서 ER-890106 (40.2 mg, 0.073 mmol) 및 이소부틸릴 클로라이드 (0.080 mL, 0.764 mmol)로 출발하여 ER-890219와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0495] ER-890222 (30.1 mg, 0.056 mmol, 76.7% 수율)를 TFA 염으로서 ER-890106 (40.5 mg, 0.074 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (0.20 mL, 1.723 mmol)로 출발하여 ER-890219와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0496] ER-892254 (24.2 mg, 0.052 mmol, 67.5% 수율)를 ER-892253 (32.2 mg, 0.077 mmol) 및 아세트산 무수물

(0.015 mL, 0.151 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다. 아세트니트릴 (0.5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다.

- [0497] ER-892256 (25.2 mg, 0.052 mmol, 41.9% 수율)을 ER-890119 (50.2 mg, 0.124 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.011 mL, 0.142 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0498] ER-893926 (124.2 mg, 0.255 mmol, 51.7% 수율)을 ER-888070 (180.2 mg, 0.493 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드 (93.8 mg, 0.592 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0499] ER-893927 (45.2 mg, 0.083 mmol, 57.8% 수율)을 ER-892253 (60.5 mg, 0.144 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-카르보닐 클로라이드 (27.4 mg, 0.173 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0500] ER-893948 (65.3 mg, 0.147 mmol, 29.9% 수율)을 ER-888070 (180.2 mg, 0.493 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (68 mg, 0.593 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0501] ER-894149 (67.2 mg, 0.133 mmol, 80.6% 수율)를 ER-888070 (60.2 mg, 0.165 mmol) 및 벤젠술포닐 클로라이드 (0.023 mL, 0.180 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0502] ER-894150 (58.2 mg, 0.111 mmol, 69.9% 수율)을 ER-888070 (58.2 mg, 0.159 mmol) 및 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (0.025 mL, 0.188 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0503] ER-894152 (36.2 mg, 0.095 mmol, 63.6% 수율)를 ER-894151 (50.6 mg, 0.150 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.014 mL, 0.135 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0504] ER-894153 (5.4 mg, 0.012 mmol, 7.4% 수율)을 ER-894151 (52.2 mg, 0.155 mmol) 및 4-플루오로벤젠조일 클로라이드 (25 mg, 0.158 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0505] ER-894154 (38.5 mg, 0.093 mmol, 62.4% 수율)를 ER-894151 (50.4 mg, 0.149 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.012 mL, 0.146 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0506] ER-894155 (42.1 mg, 0.085 mmol, 57.1% 수율)를 ER-894151 (50.3 mg, 0.149 mmol) 및 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (29 mg, 0.149 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0507] ER-894159 (20.4 mg, 0.041 mmol, 27.4% 수율)를 ER-894151 (50.5 mg, 0.150 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드 (29 mg, 0.149 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0508] ER-894160 (47.2 mg, 0.090 mmol, 65.8% 수율)을 ER-888070 (50.1 mg, 0.137 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드 (27 mg, 0.139 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0509] ER-894206 (11.3 mg, 0.029 mmol, 19% 수율)을 ER-894151 (50.6 mg, 0.150 mmol) 및 이소부틸릴 클로라이드 (16. mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0510] ER-894594 (215 mg, 0.487 mmol, 46.4% 수율)를 ER-894151 (354 mg, 1.049 mmol) 및 벤조산 무수물 (407 mg, 1.81 mmol)로 출발하여 ER-889728과 유사한 방식으로 제조하였다. 아세트니트릴 (2 mL)을 DCM 대신에 사용하였다.
- [0511] ER-890252의 제조: 아세트니트릴 (15 mL) 중 반응식 9로부터의 36 (2.0 g, 4.8 mmol)의 교반 용액에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-2-일카르바메이트 (1.10 g, 5.9 mmol)에 이어서 TEA (1.6 mL, 11.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 조 시럽으로 농축시키고, DCM (20 mL)으로 희석하고, 물 (5 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 40+M, 10 칼럼 부피 주기에 걸쳐 1:1 EtOAc:DCM 중 5% MeOH → 1:1 EtOAc:DCM 중 10% MeOH의 구배로 용리함) 상에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 ((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (1.35 g, 3.0 mmol, 62% 수율)를 수득하였다.
- [0512] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 ((R)-1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (1.35 g, 3.0 mmol)의 교반 용액에 TFA (8.1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반한 후, 이를 농축시키고, 톨루엔과 3회 (각각 10 mL) 공비혼합하여 건조시킨 다음, 진공 하에 건조시켜 조 5-(((2S,6R)-2-(((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴 (1.39 g, 3.0 mmol, 100% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다.

- [0513] ER-890252 (120.3 mg, 0.306 mmol, 71.2% 수율)를 TFA 염으로서 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.80 mL, 8.46 mmol)로 출발하여 ER-890222와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0514] ER-890253 (146.5 mg, 0.348 mmol, 80.8% 수율)을 TFA 염으로서 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol) 및 이소부틸릴 클로라이드 (0.50 mL, 4.77 mmol)로 출발하여 ER-890122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0515] ER-894544 (103.6 mg, 0.227 mmol, 52.9% 수율)를 TFA 염으로서 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (0.50 mL, 4.31 mmol)로 출발하여 ER-890122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0516] ER-894546 (96.7 mg, 0.214 mmol, 49.8% 수율)을 TFA 염으로서 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol) 및 아세트산 무수물 (0.80 mL, 8.46 mmol)로 출발하여 ER-890222와 유사한 방식으로 제조하였다. 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴을 ER-890252의 제조에 대해 상기 기재된 제1 단계에서의 출발 물질로서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-2-일카르바메이트를 사용하여 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0517] ER-894547 (120.8 mg, 0.287 mmol, 66.7% 수율)을 TFA 염으로서 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol) 및 이소부틸르산 무수물 (0.70 mL, 4.22 mmol)로 출발하여 ER-894546과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0518] ER-894548 (110.4 mg, 0.242 mmol, 56.4% 수율)을 TFA 염으로서 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol) 및 벤조산 무수물 (0.50 g, 2.21 mmol)로 출발하여 ER-894546과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0519] ER-894545 (32 mg, 0.084 mmol, 19.6% 수율)를 TFA로서 5-((2S,6R)-2-(((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0520] ER-894549 (103.8 mg, 0.274 mmol, 63.6% 수율)를 TFA로서 5-((2S,6R)-2-(((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-6-메틸모르폴리노)-퀴놀린-8-카르보니트릴 (200 mg, 0.430 mmol)로 출발하여 ER-889556과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0521] 반응식 7 및 반응식 4의 변형을 사용한 886355의 제조: DMF (60 mL) 중 반응식 7에서의 (R)-1-아미노-3-(벤질옥시)프로판-2-올, 화합물 22 (8.0 g, 44.1 mmol)의 교반 용액에 (S)-2-클로로부탄산 (5.0 g, 40.8 mmol)에 이어서 TEA (10.5 g, 103.8 mmol), DMAP (0.4 g, 3.3 mmol) 및 최종적으로 EDC (9.52 g, 49.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 조 시럽으로 농축시켰다. 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 20 - 100% EtOAc의 구배로 용리함) 상에서 정제한 다음, 목적 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 (S)-N-((R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필)-2-클로로부탄아미드 (683.5 mg, 2.392 mmol, 5.9% 수율)를 수득하였다.
- [0522] 0°C로 냉각시킨 THF (18 mL) 중 수소화나트륨 (203.1 mg, 60% 오일 분산액으로서 5.1 mmol)의 교반 현탁액에 THF (3.8 mL) 중 (S)-N-((R)-3-(벤질옥시)-2-히드록시프로필)-2-클로로부탄아미드 (362.8 mg, 1.270 mmol)를 5 분 기간에 걸쳐 적가한 후, 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 IPA (1 mL)의 느린 첨가로 켄칭한 다음, 중성 내지 산성 pH가 관찰될 때까지 다우엑스 50, H⁺ 형태를 첨가하였다. 최종 현탁액을 여과하고, 고체를 EtOAc로 2회 행구었다. 합한 여과물을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 1:1 EtOAc:헵탄으로 용리함) 상에서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 (2R,6R)-6-((벤질옥시)메틸)-2-에틸모르폴린-3-온 (314 mg, 1.260 mmol, 99.2% 수율)을 수득하였다.
- [0523] THF (2 mL) 중 (2R,6R)-6-((벤질옥시)메틸)-2-에틸모르폴린-3-온 (362.2 mg, 1.453 mmol)의 교반 용액에 THF (2 mL, 2 mmol) 중 1 M 리튬 테트라히드로알루미늄에이트를 2분 기간에 걸쳐 실온에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 이것을 0°C로 냉각시킨 다음, 물 (0.6 mL)에 이어서 물 중 1 M 수산화나트륨

(.04 mL)을 적가하였다. 켄칭한 반응물을 실온으로 가온시키고, 과립상 고체가 형성될 때까지 교반하고, EtOAc (5 mL), DCM (5 mL) 및 에틸 에테르 (5 mL)로 행구면서 셀라이트 545 패드 상에서 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 생성된 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, DCM 중 5 - 10% MeOH의 구배로 용리함) 상에서 정제한 다음, 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 (2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-에틸모르폴린 (50.2 mg, 0.213 mmol, 14.6% 수율)을 수득하였다.

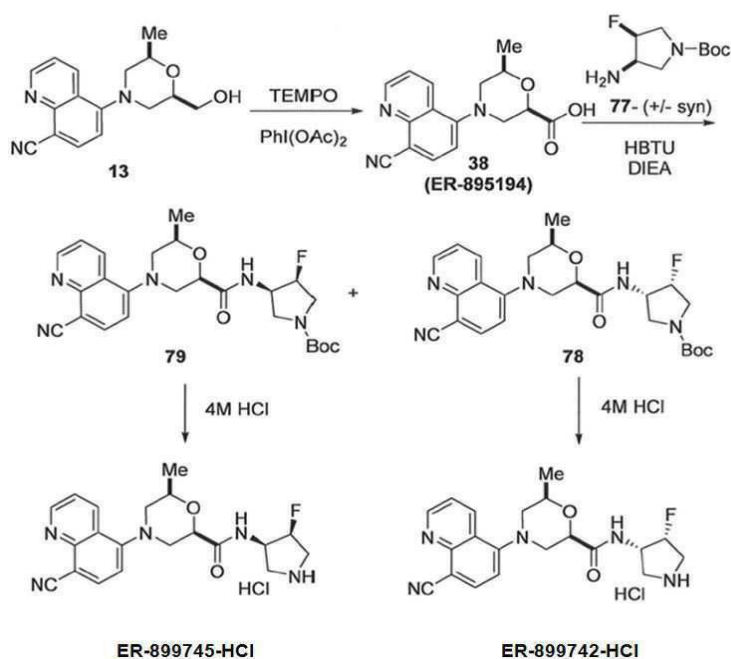
[0524] DMA (2 mL) 중 (2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-에틸모르폴린 (12.4 mg, 0.053 mmol) 및 화합물 3 (10.2 mg, 0.044 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.015 mL, 0.086 mmol)를 첨가한 다음, 150℃에서 7시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 냉각된 완결된 반응물을 C-18 역상 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18, 19 x 100 mm 칼럼, 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10% - 90% 아세토니트릴의 선형 구배로 용리함) 상에 직접 주입하고, 목적 피크를 농축시킨 다음, 고진공으로 건조시켜 ER-886355 (6.2 mg 0.016 mmol, 36.4% 수율)를 제공하였다.

[0525] ER-887199의 제조: MeOH (10 mL) 중 (2R,6R)-2-((벤질옥시)메틸)-6-에틸모르폴린 (552.2 mg, 2.347 mmol)의 교반 용액에 16시간에 걸쳐 1 대기압에서 H₂ 기체로 H-큐브(H-Qube) 수소화 기기를 사용하여 10% Pd(OH)₂ 칼럼 상에서 사이클링하였다. 완결된 반응 용액을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 생성물, ((2R,6R)-6-에틸모르폴린-2-일)메탄올 (320 mg, 2.204 mmol, 93.9% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0526] 1-메틸피롤리딘-2-온 (2 mL) 중 ((2R,6R)-6-에틸모르폴린-2-일)메탄올 (145.2 mg, 1.00 mmol) 및 화합물 3 (266.4 mg, 1.143 mmol)을 180℃에서 15분 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 이를 실온으로 냉각시키고, C-18 역상 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18, 19 x 100 mm 칼럼, 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10% - 90% 아세토니트릴의 선형 구배로 용리함) 상에 직접 주입하고, 목적 피크를 농축시킨 다음 고진공으로 건조시켜 ER-887199 (92.3 mg 0.313 mmol, 31.3% 수율)를 제공하였다.

[0527] 반응식 11 및 19를 사용한 실시예 ER-899742의 제조

[0528] <반응식 19>



[0529]

[0530] ER-895194 또는 38: 0 - 5℃에서 DCM (3.93 L) 중 13 (231.0 g, 815.3 mmol)의 교반 용액에 온도를 < 5℃에서 유지하면서 아이오도벤젠 디아세테이트 (525 g, 1630.6 mmol)를 첨가하였다. TEMPO (25.4 g, 162.8 mmol)에 이어서 물 (151 mL)을 첨가한 후, 생성된 반응 혼합물을 10℃로 가온하고, 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 15시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 < 15℃로 냉각시키고, 반응 온도를 ≤ 15℃로 유지하면서 물 중 티오황산나트륨의 10% (w/v) 용액 1.34 L의 느린 첨가로 켄칭한 다음, 실온에서 45분 동안 추가로 교반하였다. 켄칭한 반응물의 pH를 온도를 ≤ 25℃에서 유지하면서 물 중 1M 수산화나트륨의 느린 첨가에 의해 pH 9로 조정하였다. 교반하는 층을 분리하고, 유기 층을 물 (560 mL)로 세척하였다. 1-부탄올 (2.31 L)을 합

한 수성 층에 첨가한 후, 혼합물을 10 - 15℃로 냉각시킨 다음, 온도를 ≤ 25℃에서 유지하면서 5 M 황산 (231 mL)의 느린 첨가로 대략 pH 5를 얻었다. 생성된 층을 분리하고, 수성 층을 추출 사이에 수성 층의 pH를 대략 pH 5로 유지하면서 1-부탄올 (2.31 L)로 3회 추출하였다. 합한 수성 층을 50 - 55℃로 가온하면서 농축시킨 후, 생성된 황색 고체-슬러리를 n-헵탄과 3회 (각각 693 mL) 공비혼합을 통해 1.5 L의 부피로 농축시킨 다음, DCM (2.31 L)을 첨가하였다. 황색 고체 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과하고, 필터 패드를 DCM 으로 2회 (462 mL) 세척하였다. 수집된 황색 케이크를 진공 하에 40℃에서 밤새 건조시킨 다음, 톨루엔 (1.16 L) 중에 현탁시키고, 농축시켜 45℃에서 진공 하에 건조를 완결시켜 38 또는 ER-895194 (187 g, 629 mmol, 77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

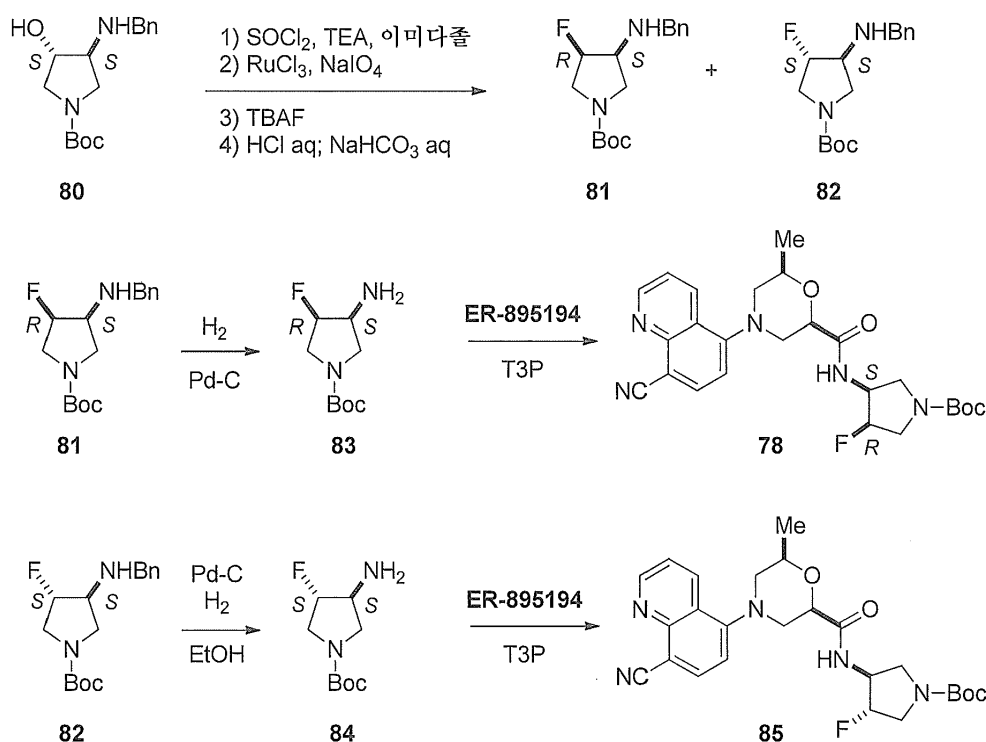
[0531] DCM (2 mL) 중 38 (300 mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 및 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 77 (205.3 mg, 1.005 mmol), HBTU (247 mg, 1.211 mmol) 및 DIEA (0.70 mL, 4.04 mmol)의 혼합물을 첨가한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완결된 것으로 밝혀졌고, 농축 건조시킨 다음, EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL) 로 1회, 물 중 2 N 시트르산 (10 mL), 포화 NaHCO₃ (10 mL), 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc로 3회 (각각 10 mL) 추출한 후, 합한 유기 분획을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 DCM 중 0-10% MeOH (총 200 mL)로 용리하면서 25 g 바이오타지 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 78 및 79의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다.

[0532] 78 및 79를 헵탄:EtOH:MeOH:DEA (70:15:15:0.1) 용매계로 용리하면서 적절한 크기의 키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies) 5 uM 키랄팩 IA 칼럼을 사용하여 분리하였다. 농축시키고, 하우스 진공을 통해 건조 고체로 만든 후에 하기를 수득하였다: 제1 용리 분획으로서 78 (95 mg, 0.196 mmol, 19.5% 수율); 및 제2 용리 분획으로서 79 (75 mg, 0.155 mmol, 15.4% 수율).

[0533] 78 (95 mg, 0.196 mmol)을 교반 하에 디옥산 (17 uL) 중에 용해시킨 다음, 실온에서 3분의 기간에 걸쳐 디옥산 중 4 N HCl (0.49 mL 1.97 mmol, 10 당량)을 적가하였다. 반응물을 추가 4시간 동안 교반한 후, 완결된 반응 물을 농축시키고, 톨루엔을 사용하여 3회 (각각 10 mL) 공비혼합하여 건조시킨 다음, 고진공 건조시켜 ER-899742-HCl (69 mg, 0.164 mmol, 84% 수율)을 HCl 염으로서 수득하였으며, 이는 추가 정제를 요구하지 않았다.

[0534] ER-899742의 절대 입체화학의 간접적 결정

[0535] <반응식 20>



[0536] 간접적 방법을 사용하여 ER-899742의 절대 입체화학을 문헌 [Tsuzuki, et al., Tetrahedron Asymmetry 2001,

12, 2989]에 기재된 확인된 키랄 출발 물질을 사용하여 결정하여 반응식 20에서의 키랄 화합물 81을 제공하였다.

[0538] DCM (185 ml) 중 (3S,4S)-tert-부틸 3-(벤질아미노)-4-히드로키퍼롤리딘-1-카르복실레이트, 80 (3.091 g, 10.57 mmol) 및 이미다졸 (3.60 g, 52.9 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (4.42 ml, 31.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1-2℃로 냉각시킨 다음, DCM (46 ml) 중 티오닐 클로라이드 (1.16 ml, 15.9 mmol)의 용액을 30분 기간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 1-2℃에서 6시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 후, 반응물을 물 (46 ml)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켜 조 생성물을 백색 고체/발포체로서 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄/EtOAc 2:1)로 처리하여 (3S,6S)-tert-부틸 3-벤질테트라히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]옥사티아졸-5(3H)-카르복실레이트 2-옥시드 (2.10 g, 6.21 mmol, 58.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0539] 아세트니트릴 (10 ml) 및 물 (10 ml)로 희석하고, 2-3℃로 냉각시킨 1,2-디클로로에탄 (10 ml) 중 (3S,6S)-tert-부틸 3-벤질테트라히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]옥사티아졸-5(3H)-카르복실레이트 2-옥시드 (2.10 g, 6.21 mmol)의 교반 용액에 염화루테튬 (III) 수화물 (14 mg)에 이어서 과아이오딘산나트륨 (1.39 g, 6.50 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2-3℃에서 1시간 동안 교반하고, 1시간에 걸쳐 17-18℃로 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 20 중량% Na₂SO₄ (5 g)에 이어서 EtOAc (30 ml)를 첨가한 후, 생성된 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하고, 셀라이트 (2 g)의 패드를 통해 여과하였다. 유기 층을 분리하고, 20 중량% 아황산나트륨 (5 g), 20 중량% NaCl (5 g)로 세척하고, 농축시켜 담자주색/회색 오일을 수득하였다. 조 오일을 EtOAc (120 ml)로 용리하면서 실리카 겔 플러그 (10 g)를 통과시키고, 농축 건조시켜 (3S,6S)-tert-부틸 3-벤질테트라히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]옥사티아졸-5(3H)-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (1.54 g, 4.35 mmol, 70.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0540] (3S,6S)-tert-부틸 3-벤질테트라히드로피롤로[3,4-d][1,2,3]옥사티아졸-5(3H)-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (20 mg, 0.056 mmol)를 TBAF (THF 중 1 M 용액, 1.0 ml) 중에 용해시키고, 환류 하에 밤새 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, HCl (1 M 용액, 2 ml)로 산성화시켰다. 2시간 후, 혼합물을 NaHCO₃ (9% 수용액, 2.5 g)로 중화시키고, EtOAc (10 ml)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시키고, 2개의 추가의 배치와 각각의 배치에 대해 100 mg의 출발 옥사티아졸 (0.282 mmol 각각)을 사용하여 합하였다. 합한 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄/EtOAc 1:1) 상에서 정제하여 (3S,4S)-tert-부틸 3-(벤질아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 82 (29 mg, 0.099 mmol, 15.9% 수율)를 담갈색 오일 및 TLC (실리카 겔)를 통해 보다 덜 극성인 것으로서, 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-(벤질아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 81 (20 mg, 0.068 mmol, 11.0% 수율)을 담갈색 오일 및 TLC (실리카 겔)를 통해 보다 더 극성인 것으로서 수득하였다.

[0541] (3S,4R)-tert-부틸 3-(벤질아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 81 (16 mg, 0.054 mmol)을 에탄올 (3 ml) 중 10 중량% Pd-C (10 mg)로 가수소분해 처리하였다. 완결된 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, CDCl₃과 공비혼합하여 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 83 (8.3 mg, 0.041 mmol, 75.9% 수율)을 수득하였다.

[0542] DMF (0.2 ml) 중 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 및 38 또는 ER-895194 (15 mg, 0.050 mmol)의 교반 용액에 프로필포스폰산 무수물 (EtOAc 중 50% 용액 0.2 g)을 40℃에서 2시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 플러그 (3 g, 헵탄-EtOAc 1:3으로 용리함) 상에 통과시킨 다음, 정제용 TLC (n-헵탄/EtOAc 1:4)에 의해 추가로 정제하여 상응하는 아마이드, 78을 황색/녹색 오일 (11.2 mg, 0.023 mmol, 2 단계로 56% 수율)로서 수득하였다. 이전에 기재된 바와 같은 화합물 78과 일치하는 ¹H NMR & HPLC는 이에 따라 ER-899742의 절대 입체화학을 간접적으로 확인하였다.

[0543] ER-899742의 절대 입체화학을 또한 X선 회절에 의해 확인하였다. 결정화 과정: ER-899742-01 (로트. MC2-1130-120-1) 5.3 mg을 0.5mL IPA 및 0.3mL H₂O 중에 용해시켰다. 용액을 함유하는 바이알을 마개를 막고, 실온에서 1일 동안 보관하였다. 다음 날 마개를 열고, IPA를 실온에서 1일 동안 천천히 증발시켰다. 다음 날, 마개를 닫고, 바이알을 실온에서 2주 동안 보관한 후, ER-899742-01의 무색 침상물 결정이 나타났으며, 이로부터 단결정을 X선 분석을 위해 선택하였다. X선 회절 분석: 장비: R-축 래피드(RAPID) II (RIGAKU); X선 공급원: CuKα (λ = 1.54187Å); 온도: 297 K; 측정: ω 축을 따라 진동 방법; 결정 크기: 0.1 x 0.1 x 0.4 mm. 결정 구조를 0.0606의 최종 R-인자 및 -0.01의 플랙 파라미터로 풀었다. ER-899742-01의 구조를 (2R, 6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-[(3S, 4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일]-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드 히드로클로라이드로

결정하였다. ORTEP 도면에 대해서는 도 8을 참조한다.

- [0544] (3S,4S)-tert-부틸 3-(벤질아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 82 (24 mg, 0.082 mmol)를 에탄올 (3 ml) 중 10 중량% Pd-C (10 mg)로 가수소분해 처리하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, CHCl_3 과 공비혼합하여 건조시켜 (3S,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (16.6 mg, 0.081 mmol, 99.2% 수율)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.
- [0545] DMF (0.2 ml) 중 (3S,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (12.5 mg, 0.061 mmol) 및 38, 또는 ER-895194 (18 mg, 0.061 mmol)의 교반 용액을 프로필포스폰산 무수물 (EtOAc 중 50% 용액; 0.2 g,)로 40℃에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 플러그 (3 g, 헵탄-EtOAc 1:3로 용리함) 상에 통과시킨 다음, 정제용 TLC (n-헵탄/EtOAc 1:4)에 의해 추가로 정제하여 (3S,4S)-tert-부틸 3-((2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복시아미도)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트, 85 (14.2 mg, 0.029 mmol, 2 단계로 47% 수율)를 황색/녹색 오일로서 수득하였다.
- [0546] ER-899745-HCl (62.3 mg, 0.148 mmol, 96% 수율)을 화합물 79 (75 mg, 0.155 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl에 대한 동일한 당량의 시약을 사용하여 수득하였다.
- [0547] ER-894550 (5.3 mg, 0.016 mmol, 18.4% 수율)을 38 (25.9 mg, 0.087 mmol) 및 에틸 아민 히드로클로라이드 (206 mg, .962 mmol)로 출발하여 ER-899742와 유사한 방식으로 제조하였다. DMF (0.5 mL)를 DCM 대신에 사용하였다. ER-894550을 역상 HPLC (엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.1% 포름산을 함유하는 물 중 증가하는 아세트오닐트릴의 구배로 용리함)에 의해 정제한 다음, 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시킨 다음, MeOH (1 mL) 중에 회석하고, 염기성 실리카 겔 플러그 (바이오타지 SiCO_3 , 1 g, MeOH (1mL)로 용리함)를 통과시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다.
- [0548] ER-895473 (103 mg, 0.261 mmol, 27.1% 수율)을 38 (286 mg, 0.962 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (206 mg, .962 mmol)로 출발하여 ER-899742와 유사한 방식으로 제조하였다. 아마이드 형성 반응을 위해 DMF (3 mL)를 DCM 대신에 사용하고, 용매로서 아세트오닐트릴 (1 mL)을 사용하는 Boc-탈보호 과정에 에틸 에테르 (1.3 mL, 2.6 mmol) 중 2.0 M HCl을 사용하였다. ER-895473을 역상 HPLC (엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.1% 포름산을 함유하는 물 중 증가하는 아세트오닐트릴의 구배로 용리함)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축 건조시킨 다음, MeOH (1 mL) 중에 회석하고, 염기성 실리카 겔 플러그 (바이오타지 SiCO_3 , 1 g, MeOH (1mL)로 용리함)를 통과시키고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다.
- [0549] ER-895474 (6.3 mg, 0.015 mmol, 19.6% 수율)를 38 (22.5 mg, 0.076 mmol) 및 (3,4-디플루오로페닐)메탄아민 (10.83 mg, .076 mmol)으로 출발하여 ER-899742와 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0550] ER-895475 (16.2 mg, 0.044 mmol, 71.5% 수율)를 38 (18.3 mg, 0.062 mmol) 및 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일 카르바메이트 (11.46 mg, .062 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0551] ER-895476 (14.0 mg, 0.042 mmol, 28.8% 수율)을 38 (43.0 mg, 0.145 mmol) 및 아제티딘 히드로클로라이드 (13.53 mg, .145 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0552] ER-895477 (26.1 mg, 0.058 mmol, 32.1% 수율)을 38 (54.0 mg, 0.182 mmol) 및 1,4'-비피페리딘 (30.6 mg, .182 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0553] ER-895478 (15.9 mg, 0.047 mmol, 29.0% 수율)을 38 (48.4 mg, 0.163 mmol) 및 시클로프로판아민 (11.42 μ l, .163 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0554] ER-895479 (14.9 mg, 0.042 mmol, 23.7% 수율)를 38 (53.2 mg, 0.179 mmol) 및 tert-부틸 아제티딘-3-일 카르바메이트 (30.8 mg, .179 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0555] ER-897922 (15.1 mg, 0.041 mmol, 48.7% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 1-아미노부탄-2-올 (13.0 mg, 0.146 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0556] ER-897923 (13.9 mg, 0.038 mmol, 44.9% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-에톡시에탄아민 (13.0 mg, 0.146 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0557] ER-897924 (17.0 mg, 0.046 mmol, 54.9% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (R)-2-아미노부탄-1-올 (14.0

mg, 0.157 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0558] ER-897925 (4.5 mg, 0.012 mmol, 14.5% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-아미노프로판-1,3-디올 (14.0 mg, 0.154 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0559] ER-897926 (7.6 mg, 0.021 mmol, 24.4% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 3-아미노프로판-1,2-디올 (15.0 mg, 0.165 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0560] ER-897927 (15.0 mg, 0.039 mmol, 46.9% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (R)-(테트라히드로푸란-2-일)메탄아민 (15.0 mg, 0.148 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0561] ER-897928 (14.9 mg, 0.039 mmol, 46.6% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (테트라히드로푸란-2-일)메탄아민 (16.0 mg, 0.158 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0562] ER-897929 (10.3 mg, 0.027 mmol, 32.0% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-프로폭시에탄아민 (16.0 mg, 0.155 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0563] ER-897930 (12.8 mg, 0.033 mmol, 39.8% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (R)-2-아미노펜탄-1-올 (16.0 mg, 0.155 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0564] ER-897931 (11.1 mg, 0.029 mmol, 34.5% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-이소프로폭시에탄아민 (15.0 mg, 0.145 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0565] ER-897932 (10.0 mg, 0.026 mmol, 31.1% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 1-메톡시부탄-2-아민 (0.0160 g, 0.155 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0566] ER-897933 (9.0 mg, 0.021 mmol, 24.6% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-아미노-1-(2-플루오로페닐)에탄올 (23.0 mg, 0.148 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0567] ER-897934 (13.3 mg, 0.035 mmol, 41.1% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올 (15.0 mg, 0.145 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0568] ER-897935 (15.7 mg, 0.041 mmol, 48.6% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2,2-디메톡시에탄아민 (15.0 mg, 0.143 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0569] ER-897936 (10.4 mg, 0.027 mmol, 32.2% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (16.0 mg, 0.152 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0570] ER-897937 (12.1 mg, 0.031 mmol, 36.5% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (1S,2S)-2-아미노시클로헥산을 (23.0 mg, 0.200 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0571] ER-897938 (8.5 mg, 0.022 mmol, 25.6% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-아미노시클로헥산을 (17.0 mg, 0.148 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0572] ER-897939 (10.1 mg, 0.025 mmol, 30.3% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-아미노헥산-1-올 (18.3 mg, 0.156 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0573] ER-897940 (10.3 mg, 0.026 mmol, 30.9% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄-1-올 (19.0 mg, 0.162 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0574] ER-897941 (14.0 mg, 0.035 mmol, 42.0% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노헥산-1-올 (19.0 mg, 0.162 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0575] ER-897942 (9.9 mg, 0.025 mmol, 29.7% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (2S,3S)-2-아미노-3-메틸펜탄-1-올 (18.0 mg, 0.154 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0576] ER-897943 (11.1 mg, 0.028 mmol, 33.3% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노-4-메틸펜탄-1-올 (18.0 mg, 0.154 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0577] ER-897944 (10.9 mg, 0.027 mmol, 32.7% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (R)-2-아미노-4-메틸펜탄-1-올 (18.0 mg, 0.154 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0578] ER-897945 (13.2 mg, 0.032 mmol, 38.3% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (4-메틸모르폴린-2-일)메탄아민

(20.0 mg, 0.154 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0579] ER-897946 (16.1 mg, 0.035 mmol, 42.0% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노-4-(메틸티오)부탄-1-올 (20.0 mg, 0.148 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0580] ER-897947 (12.0 mg, 0.029 mmol, 34.3% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-페녹시에탄아민 (21.0 mg, 0.153 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0581] ER-897948 (12.0 mg, 0.028 mmol, 33.1% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-페닐프로판-1-올 (24.0 mg, 0.159 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0582] ER-897949 (11.7 mg, 0.027 mmol, 32.3% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-페녹시프로판-1-아민 (29.0 mg, 0.192 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0583] ER-897950 (11.7 mg, 0.027 mmol, 32.3% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 1-아미노-3-페닐프로판-2-올 (23.0 mg, 0.152 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0584] ER-897952 (14.0 mg, 0.032 mmol, 38.6% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-(피리딘-3-일옥시)프로판-1-아민 (24.0 mg, 0.158 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0585] ER-897955 (8.2 mg, 0.019 mmol, 22.5% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-(4-플루오로페녹시)에탄아민 (23.0 mg, 0.148 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0586] ER-897956 (11.2 mg, 0.026 mmol, 26% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 2-아미노-1-(3-플루오로페닐)에탄올 (24.0 mg, 0.155 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0587] ER-897957 (9.8 mg, 0.022 mmol, 26.7% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-2-아미노-3-시클로헥실프로판-1-올 (30.0 mg, 0.191 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0588] ER-897958 (13.6 mg, 0.031 mmol, 36.5% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 이소크로만-1-일메탄아민 (24.0 mg, 0.147 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0589] ER-897960 (13.0 mg, 0.029 mmol, 34.6% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 1-아미노-3-페녹시프로판-2-올 (25.0 mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0590] ER-897961 (9.7 mg, 0.022 mmol, 25.8% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 4-((1S,2R)-2-아미노-1-히드록시프로필)페놀 (32.0 mg, 0.191 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0591] ER-897962 (17.8 mg, 0.040 mmol, 47.4% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (1S,2S)-2-아미노-1-페닐프로판-1,3-디올 (26.0 mg, 0.155 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0592] ER-897963 (3.1 mg, 0.007 mmol, 8.4% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-아미노-2-히드록시프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (40.0 mg, 0.154 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0593] ER-897964 (12.7 mg, 0.036 mmol, 21.5% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 (27.0 mg, 0.157 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0594] ER-897965 (0.4 mg, 0.001 mmol, 1.3% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (29.0 mg, 0.156 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0595] ER-897966 (0.4 mg, 0.001 mmol, 1.3% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (29.0 mg, 0.156 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0596] ER-897967 (0.3 mg, 0.001 mmol, 0.9% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (30.0 mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0597] ER-897968 (0.4 mg, 0.001 mmol, 1.3% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (30.0 mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0598] ER-897969 (0.2 mg, 0.001 mmol, 0.6% 수율)를 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30.0 mg, 0.150 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0599] ER-897970 (3.4 mg, 0.008 mmol, 9.4% 수율)을 38 (25 mg, 0.084 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)(벤질)카르바메이트 (38.0 mg, 0.152 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0600] ER-898560 (11.2 mg, 0.030 mmol, 30.9% 수율)을 38 (28.8 mg, 0.097 mmol) 및 피리딘-2-아민 (9.12 mg, .097 mmol)으로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0601] ER-898561 (12.8 mg, 0.033 mmol, 44.6% 수율)을 38 (22.1 mg, 0.074 mmol) 및 6-메틸피리딘-2-아민 (8.04 mg, .074 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0602] ER-898562 (7.4 mg, 0.020 mmol, 18.7% 수율)를 38 (31.2 mg, 0.105 mmol) 및 5-메틸이속사졸-3-아민 (10.30 mg, .105 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0603] ER-898563 (6.5 mg, 0.017 mmol, 16.7% 수율)을 38 (30.7 mg, 0.103 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드 (13.99 mg, .103 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0604] ER-898564 (1.4 mg, 0.004 mmol, 3.8% 수율)를 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 2,2-디플루오로에탄아민 (8.18 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0605] ER-898565 (3.0 mg, 0.008 mmol, 7.5% 수율)를 38 (30.2 mg, 0.102 mmol) 및 3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 (11.49 mg, .102 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0606] ER-898566 (14.6 mg, 0.037 mmol, 20.4% 수율)을 38 (53.7 mg, 0.181 mmol) 및 N₂,N₂,2-트리메틸프로판-1,2-디아민 (20.99 mg, .181 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0607] ER-898914 (31.6 mg, 0.092 mmol, 28.8% 수율)를 38 (95.2 mg, 0.320 mmol) 및 2-플루오로에탄아민 히드로클로라이드 (31.9 mg, .32 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0608] ER-898915 (19.1 mg, 0.054 mmol, 19.3% 수율)를 38 (82.3 mg, 0.277 mmol) 및 3-플루오로프로판-1-아민 히드로클로라이드 (31.4 mg, .277 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0609] ER-898916 (14.6 mg, 0.037 mmol, 21.5% 수율)을 38 (51.4 mg, 0.173 mmol) 및 (R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (20 mg, .177 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0610] ER-898917 (27.6 mg, 0.066 mmol, 20.4% 수율)을 38 (95.7 mg, 0.322 mmol) 및 (R)-1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-아민 (45.4 mg, .322 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0611] ER-898918 (15.0 mg, 0.038 mmol, 19.3% 수율)을 38 (59.2 mg, 0.199 mmol) 및 1,3-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (22.13 mg, .199 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0612] ER-898919 (13.1 mg, 0.035 mmol, 10.5% 수율)를 38 (98.1 mg, 0.33 mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-5-아민 (32.0 mg, .33 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0613] ER-898920 (20.1 mg, 0.060 mmol, 21.4% 수율)을 38 (83.3 mg, 0.280 mmol) 및 2-아미노아세트니트릴 히드로클로라이드 (25.9 mg, .28 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0614] ER-898921 (11.4 mg, 0.032 mmol, 12.8% 수율)을 38 (73.1 mg, 0.246 mmol) 및 시클로프로판카르보니트릴 히드로클로라이드 (25.5 mg, .246 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0615] ER-898922 (25.4 mg, 0.067 mmol, 33.7% 수율)를 38 (59.0 mg, 0.198 mmol) 및 1,2,4-티아디아졸-5-아민 (20.07 mg, .198 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0616] ER-898923 (12.6 mg, 0.032 mmol, 16.5% 수율)을 38 (57.6 mg, 0.194 mmol) 및 3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-아민 (22.31 mg, .194 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0617] ER-899017-HCl (328 mg, 0.769 mmol, 65.3% 수율)을 38 (350 mg, 1.177 mmol) 및 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-카르복실레이트 (250 mg, 1.177 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0618] ER-899019-HCl (26 mg, 0.059 mmol, 58.2% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (23.4 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0619] ER-899020-HCl (25 mg, 0.062 mmol, 61.4% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) tert-부틸 3-(아미노메틸)아제티딘

-1-카르복실레이트 (18.8 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0620] ER-899023-HCl (25.5 mg, 0.060 mmol, 59.4% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 1,6-디아자스피로 [3.4]옥탄-6-카르복실레이트 (21.4 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0621] ER-899024-HCl (30.1 mg, 0.068 mmol, 67.5% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 1,7-디아자스피로 [4.4]노난-1-카르복실레이트 (22.8 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0622] ER-899025-HCl (32.1 mg, 0.077 mmol, 76% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (14.1 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0623] ER-899031-HCl (30.1 mg, 0.079 mmol, 78% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (3-메틸옥세탄-3-일)메탄아민 (10.2 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0624] ER-899032-HCl (28.7 mg, 0.079 mmol, 78% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 2-옥소-6-아자스피로[3.3]헵탄 (10.0 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0625] ER-899033-HCl (32.8 mg, 0.093 mmol, 92% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 옥세탄-3-아민 (7.4 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0626] ER-899034-HCl (26.4 mg, 0.067 mmol, 66.2% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 옥세탄-3,3-디일디메탄아민 디히드로클로라이드 (19.1 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0627] ER-899035-HCl (25.9 mg, 0.071 mmol, 70.1% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 옥세탄-2-일메탄아민 (8.8 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0628] ER-899036-HCl (33.1 mg, 0.082 mmol, 82% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (18.8 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0629] ER-899191-HCl (30.7 mg, 0.081 mmol, 80% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 아제티딘-3-카르복스아미드 (10.1 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0630] ER-899192-HCl (34.4 mg, 0.078 mmol, 77% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 2,7-디아자스피로 [4.4]노난-2-카르복실레이트 (22.8 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0631] ER-899193-HCl (38.1 mg, 0.081 mmol, 80% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 3,9-디아자스피로 [5.5]운데칸-3-카르복실레이트 (25.7 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0632] ER-899196-HCl (23.7 mg, 0.057 mmol, 56.4% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 4-아미노니코틴아미드 (13.84 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0633] ER-899282-HCl (29.6 mg, 0.079 mmol, 79% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 피리딘-4-아민 (9.5 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0634] ER-899283-HCl (31.1 mg, 0.083 mmol, 83% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 피리딘-3-아민 (9.5 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다. Boc-탈보호는 요구되지 않았다.
- [0635] ER-899285-HCl (28.5 mg, 0.059 mmol, 58.6% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (26.9 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0636] ER-899286-HCl (31.7 mg, 0.070 mmol, 69.2% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (24.0 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0637] ER-899287 (29.7 mg, 0.079 mmol, 78% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (1H-피라졸-5-일)메탄아민 (9.80 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0638] ER-899288 (20.7 mg, 0.057 mmol, 56.6% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 1H-피라졸-4-아민 (8.38 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0639] ER-899289 (35.5 mg, 0.078 mmol, 77% 수율)를 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄아민 (17.77 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0640] ER-899290 (15.0 mg, 0.034 mmol, 33.9% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 1-(피리딘-2-일)메탄아민 (12.33 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0641] ER-899291 (26.1 mg, 0.067 mmol, 66.7% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 피리딘-2-일메탄아민 (10.91 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0642] ER-899292 (31.0 mg, 0.077.2 mmol, 76.4% 수율)를 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (6-메틸피리딘-2-일)메탄아민 (12.3 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0643] ER-899293 (32.0 mg, 0.079 mmol, 77.7% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (1-메틸피페리딘-2-일)메탄아민 (12.9 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0644] ER-899294 (32.2 mg, 0.080 mmol, 79% 수율)를 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (3-메틸피리딘-2-일)메탄아민 (12.3 mg, .101 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0645] ER-899334 (51.3 mg, 0.140 mmol, 11.7% 수율)를 38 (357.2 mg, 1.201 mmol) 및 (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (224 mg, 1.201 mmol)로 출발하여 ER-895473과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0646] ER-899414-HCl (31.1 mg, 0.075 mmol, 74.1% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (20.2 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0647] ER-899415-HCl (30.5 mg, 0.071 mmol, 70.3% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (21.6 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0648] ER-899416-HCl (24.2 mg, 0.055 mmol, 54.3% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (22.84 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0649] ER-899417-HCl (32.8 mg, 0.076 mmol, 76% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노아제판-1-카르복실레이트 (21.62 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0650] ER-899418-HCl (29.6 mg, 0.072 mmol, 70.9% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (1R,5S,6S)-tert-부틸 6-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (20.0 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0651] ER-899476-HCl (31.0 mg, 0.068 mmol, 67.4% 수율) 또는 ER-899742 및 ER-899745의 부분입체이성질체 혼합물을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트의 1:1 혼합물 (20.6 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0652] 부분입체이성질체 혼합물로서의 ER-899477-HCl (25.5 mg, 0.059 mmol, 58.2% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 1:1 혼합물 (22.02 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0653] ER-899479-HCl (30.5 mg, 0.071 mmol, 70.6% 수율)을 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (21.42 mg, .101 mmol)로 출발하여 ER-899742-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0654] ER-897383 (14.2 mg, 0.017 mmol, 14.1% 수율)을 38 (35.2 mg, 0.118 mmol) 및 2-아미노에탄올 (10.9 mg, 0.178 mmol)로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다. DMF (1 mL)를 DMAC 대신에 사용하였다.
- [0655] ER-897385 (14.2 mg, 0.017 mmol, 14.1% 수율)를 38 (35 mg, 0.118 mmol) 및 2-메톡시에탄아민 (13.7 mg, 0.178 mmol)으로 출발하여 ER-897383과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0656] ER-897445 (87 mg, 0.245 mmol, 72.9% 전체 수율)를 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (R)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로판-1-아민 (158 mg, 0.505 mmol)으로 출발하여 ER-897383과 유사한 방식으로 제조한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하면서 DCM (1.1 mL) 중에서 THF 중 1 M TBAF (0.43 mL, 0.43 mmol)를 사용하여 tert-부틸디페닐실릴-보호기를 제거하였다. 목적 생성물을 실리카 겔 (헵탄 중 80 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하였다.
- [0657] ER-897446 (67 mg, 0.189 mmol, 75% 전체 수율)을 38 (75 mg, 0.252 mmol) 및 (S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로판-2-아민 (103 mg, 0.329 mmol)으로 출발하여 ER-897445와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0658] ER-897447 (78 mg, 0.220 mmol, 65.5% 전체 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (R)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로판-2-아민 (158 mg, 0.505 mmol)으로 출발하여 ER-897445와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0659] ER-897827 (48.2 mg, 0.131 mmol, 64.9% 전체 수율)을 38 (60 mg, 0.202 mmol) 및 (S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)부탄-2-아민 (90 mg, 0.303 mmol)으로 출발하여 ER-897445와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0660] ER-897828 (49.4 mg, 0.129 mmol, 64% 전체 수율)을 38 (60 mg, 0.202 mmol) 및 (S)-1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-3-메틸부탄-2-아민 (103 mg, 0.303 mmol)으로 출발하여 ER-897445와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0661] ER-897829 (65.2 mg, 0.157 mmol, 77.7% 전체 수율)를 38 (60 mg, 0.202 mmol) 및 (S)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-페닐에탄아민 (114 mg, 0.303 mmol)으로 출발하여 ER-897445와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0662] ER-897830 (60.2 mg, 0.145 mmol, 71.8% 전체 수율)을 38 (60 mg, 0.202 mmol) 및 (R)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-페닐에탄아민 (114 mg, 0.303 mmol)으로 출발하여 ER-897445와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0663] ER-899722 (79 mg, 0.215 mmol, 25.6% 수율)를 38 (250 mg, 0.841 mmol) 및 2-메틸프로판-1,2-디아민 (0.09 mL, 0.841 mmol)으로 출발하여 ER-895474와 유사한 방식으로 제조하였다. DCM (2 mL)를 DMAC 대신에 사용하였다.
- [0664] ER-899295 (27.5 mg, 0.071 mmol, 70.4% 수율)를 38 (30 mg, 0.101 mmol) 및 3-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴 (10.9 mg, 0.101 mmol)으로 출발하여 ER-899722와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0665] ER-898946: 38 (50 mg, 0.168 mmol), HATU (128 mg, 0.336 mmol) 및 DIEA (0.176 mL, 1.009 mmol)를 DCM:DMF (5 mL: 2 mL) 중에 용해시키고, 이어서 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (67.4 mg, 0.336 mmol)를 용해시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 추가의 HATU (128 mg, 0.336 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (67.4 mg, 0.336 mmol)를 첨가하고, 이어서 추가 3시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 농축 건조시키고, 조 생성물을 DCM 중 10% 아세트니트릴로 용리하면서 크로마토그래피 (25 g 실리카 겔)에 의해 정제하여 순수한 Boc 보호된 생성물을 수득하였다. Boc-보호된 생성물을 DCM(4 mL)/TFA (0.5 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, MP-카르보네이트 0.3 g을 첨가하였다 (pH>7). 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 중합체 비드를 여과하고, MeOH (10 mL)로 세척하고, 용매를 농축시키고, 고압 건조시켜 ER-898946 (12 mg, 0.027 mmol, 16.0% 수율)을 수득하였다.
- [0666] ER-898694-2 HCl (67 mg, 0.155 mmol, 46.1% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (95 mg, 0.437 mmol)로 출발하여 ER-898946과 유사한 방식으로 제조한 다음, 디옥산 (31 μ L) 중 3N HCl을 첨가하여 디히드로클로라이드 염을 농축시키고, 고진공 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0667] ER-899742 & ER-899745의 제조를 위한 대안적 방법: DCM (50.0 mL) 중 38 (2.91 g, 9.79 mmol) 및 TEA (1.706 mL, 12.24 mmol) 교반 용액에 77 (2.000 g, 9.792 mmol) 및 HOBt (2.65 g, 19.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, EDC (3.75 g, 19.59 mmol)를 조금씩 첨가한 후, 혼합물을 40°C로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. DCM (50 mL)을 첨가하고, 층을 분리한 후, 유기 층을 포화 염화암모늄 (20 mL), 포화 NaHCO₃ (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물

을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 10% MeOH:DCM으로 용리함) 상에서 정제하였다. 부분입체이성질체를 상기 정의된 바와 같이 분리하여 78 (1.65 g, 3.41 mmol, 34.8% 수율) 및 79 (1.49 g, 3.08 mmol, 31.5% 수율)를 수득하였다.

- [0668] 78 (470 mg, 0.97 mmol)을 DCM (5.0 mL)의 교반 용액 중에 용해시키고, 이어서 TFA (2.5 mL, 32.45 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 49℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 톨루엔과 3회 (각각 2 mL) 공비혼합하여 건조시킨 다음, 진공 하에 건조시켜 ER-899742-TFA (543 mg, 0.97 mmol, 100% 수율-생성물은 질량 스펙트럼을 통해 1개 분자의 ER-899742에 대해 1.5개 분자의 TFA를 함유하였음)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.
- [0669] MeOH 중에 TFA 염을 용해시키고, 앰버라이트(Amberlite) IRA 400 수산화물 형태를 첨가하고, 10분 동안 교반하거나, 또는 중성 pH가 얻어지면 ER-899742 유리 염기를 수득할 수 있다. 생성된 현탁액을 여과하고, MeOH로 2회 동일 부피의 MeOH로 세척하고, 합한 여과물을 페이스트로 농축시켰다. 페이스트를 톨루엔과 2회 공비혼합하여 ER-899742를 유리 염기 형태로 정량적 수율로 수득하였다. 이어서, HCl 염 형태를 상기 기재된 바와 같이 생성할 수 있다.
- [0670] ER-899742 -HCl 염을 78로부터 직접 이소프로판올 중 5.5 N HCl로 처리함으로써 목적 생성물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 톨루엔과 3회 공비혼합하여 건조시키고, 고진공 건조시킨 후 질량 스펙트럼 분석에 의해 입증된 1개 분자의 ER-899742에 대해 1.5개 분자의 HCl로서 정량적 수율로 수득할 수 있다.
- [0671] ER-899464 - HCl: DMF (250 mL) 중 38 (50 g, 168.2 mmol)의 교반 용액에 TEA (29.3 mL, 210.2 mmol)에 이어서 4-아미노-1-메틸피페리딘 (28.8 g, 252.3 mmol) 및 HOBt (45.4 g, 336.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, EDC (64.5 g, 336.4 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가온하고, 추가 6시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 교반 하에 물 (1.5 L)을 함유하는 플라스크에 천천히 부은 후, DCM (1.5 L)을 첨가하고, 추가 10분 동안 교반하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 3회 (각각 600 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 DMF 용액으로 농축시킨 다음, 50℃에서 진공 하에 농축시켰다. 생성된 황색 슬러리를 에틸 에테르 (1 L)로 희석하고, 15분 동안 교반한 후, 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 필터 패드를 에틸 에테르 (0.5 L)로 행구고, 진공 하에 건조시켜 ER-899464 (44.9 g, 114 mmol, 67.9% 수율)를 수득하였다. ER-899464 (22.8 g, 57.9 mmol)를 10 부피의 이소프로판올 및 1 부피의 물 중에 용해시킨 다음, 1 당량의 이소프로판올 중 5.5 N HCl을 첨가하여 백색 침전물을 제공함으로써 HCl 염을 수득하였다. 고체를 여과하고, 이소프로판올 (2 vol)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 ER-899464.HCl (20.3 g, 47.2 mmol, 81.5%)을 수득하였다.
- [0672] ER-899477 (78 mg, 0.196 mmol, 58.3% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (220 mg, 1.009 mmol)로 출발하여 ER-899464와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0673] ER-897968 (475 mg, 1.252 mmol, 37.2% 수율)을 38 (1.00 g, 3.364 mmol) 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (2.021 g, 10.091 mmol)로 출발하여 ER-899464와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0674] ER-899018 (370 mg, 0.975 mmol, 58.0% 수율)을 38 (500 mg, 1.682 mmol) 및 tert-부틸 (아세트딘-3-일메틸)(메틸)카르바메이트 (500 mg, 2.497 mmol)로 출발하여 ER-899464와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0675] ER-899819 (62 mg, 0.158 mmol, 31.3% 수율)을 38 (150 mg, 0.505 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아제판-1-카르복실레이트 (324 mg, 1.514 mmol)로 출발하여 ER-899464와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0676] ER-899416-HCl (53 mg, 0.120 mmol, 35.7% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (1R,3S,5S)-tert-부틸 3-아미노-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (76 mg, .336 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0677] ER-899417-HCl (56 mg, 0.130 mmol, 38.7% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노아제판-1-카르복실레이트 (144 mg, .673 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0678] ER-899285-HCl (52 mg, 0.108 mmol, 32.1% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 tert-부틸 4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (179 mg, .673 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0679] ER-899021-HCl (62 mg, 0.140 mmol, 41.7% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-카르복실레이트 (152 mg, .673 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0680] ER-899619-HCl (36 mg, 0.084 mmol, % 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피페

리딘-1-카르복실레이트 (216 mg, 1.009 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0681] ER-899616-HCl (21 mg, 0.049 mmol, % 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (R)-tert-부틸 3-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (216 mg, 1.009 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0682] ER-898566-HCl (272 mg, 0.630 mmol, 37.5% 수율)을 38 (500 mg, 1.682 mmol) 및 N2,N2,2-트리메틸프로판-1,2-디아민 (586 mg, 5.045 mmol)으로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

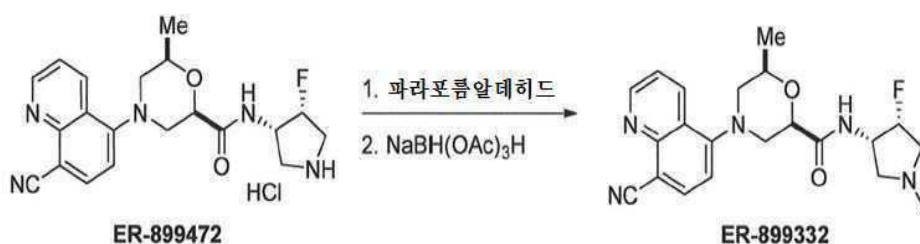
[0683] ER-899618-HCl (4.8 mg, 0.011 mmol, 3.2% 수율)을 38 (500 mg, 1.682 mmol) 및 4-아미노피콜린아미드 (138 mg, 1.009 mmol)로 출발하여 ER-899464-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0684] ER-899477 (78 mg, 0.196 mmol, 부분입체이성질체 혼합물로서 58.3% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 (3S,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 라세미 혼합물 (220 mg, 1.009 mmol)로 출발하여 ER-899464와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0685] 반응식 11에서의 화합물 41에 대한 실시예로서의 ER-895415: 0℃에서 DCM (5 mL) 중 38 (1.10 g, 3.70 mmol)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.0 mL, 11.42 mmol)를 2분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온 되도록 하고, 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 건조된 시럽을 0℃로 냉각시킨 다음, MeOH (5 mL)를 교반 하에 천천히 첨가하였다. 완결된 반응물을 농축 건조시키고, DCM (10 mL)으로 희석하고, 포화 아황산나트륨 (3 mL), 염수 (3 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (헵탄 중 0 - 50% EtOAc 구배로 용리함) 상에서 정제하여 ER-895415 (894 mg, 2.81 mmol, 76% 수율)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0686] 반응식 21에 따른 실시예 ER-899332의 제조:

[0687] <반응식 21>



[0688]

[0689] DCM (0.5 mL) 중 ER-899472-HCl (49.8 mg, .119 mmol) 및 파라포름알데히드 (8.90 mg, .297 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (62.8 mg, .297 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 조 물질을 실리카 (DCM 중 15% MeOH) 상에서 크로마토그래피하여 ER-899332 (8.16 mg, 0.021 mmol, 18.3% 수율)를 수득하였다.

[0690] ER-899457 (50 mg, 0.117 mmol, 97% 수율)을 ER-899336 (50 mg, 0.122 mmol)으로 출발하여 ER-899332와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0691] ER-899836: 물 (0.5 g, 16.652 mmol) 및 포름산 (0.5 mL, 13.036 mmol) 중 37% 포름알데히드의 용액 중 ER-899477 (76 mg, .191 mmol)의 교반 용액을 3시간 동안 80℃로 가온한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 톨루엔과 4회 (각각 2 mL) 공비혼합하여 건조시키고, 생성된 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 앰버라이트 IRA400 수산화물 형태 (2 g)를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 추가의 앰버라이트 IRA400을 교반 하에 중성 pH가 얻어질 때까지 첨가한 후, 현탁액을 여과하고, 농축시키고, 톨루엔과 2회 (각각 2 mL) 공비혼합하였다. 이어서, 조 물질을 실리카 겔 (바이오타지 스냅 울트라, 25g, DCM 중 1- 40% MeOH로 용리함) 상에서 정제하여 ER-899836 (55 mg, 0.134 mmol, 69.9% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

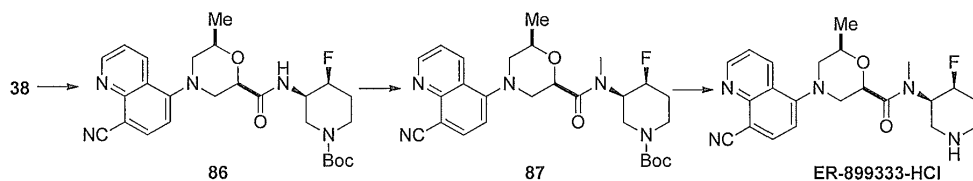
[0692] ER-899836 (50 mg, 0.124 mmol)을 아세트니트릴 (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 디에틸 에테르 중 2 M HCl (0.062 mL, 0.124 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 오렌지색 용액을 농축 건조시키

고, 밤새 고진공 하에 두어 ER-899836-HCl을 정량적 수율로 수득하였다.

- [0693] ER-899688-HCl (381 mg, 0.886 mmol, 88.4% 수율)을 ER-897968 (600 mg, 1.58 mmol)로 출발하여 ER-899836-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0694] ER-899820-HCl (45 mg, 0.110 mmol, 69.9% 수율)을 ER-899819 (62 mg, 0.158 mmol)로 출발하여 ER-899836-HCl과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0695] ER-899337 (35.6 mg, 0.087 mmol, 24. % 수율)을 유리 염기로서 ER-897968 (142 mg, 0.361 mmol)로 출발하여 ER-899836과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0696] ER-899835 (29 mg, 0.071 mmol, 81. % 수율)을 유리 염기로서 ER-899718 (34 mg, 0.086 mmol)로 출발하여 ER-899836과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0697] ER-899837 (35.6 mg, 0.087 mmol, 24.2% 수율)을 유리 염기로서 ER-899417 (142 mg, 0.361 mmol)로 출발하여 ER-899836과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0698] ER-898707-포르메이트 (17 mg, 0.036 mmol, 78. % 수율)를 ER-898694 (20 mg, 0.046 mmol)로 출발하여 상기와 같은 HCl 염으로의 전환 대신에 포르메이트 염으로서 유지하면서 ER-899836과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0699] 다른 실시예를 반응식 11에서의 일반 구조 39 또는 40에 의해 도시함
- [0700] ER-895472: -15℃에서 THF 중 38 (22.7 mg, .076 mmol) 및 TEA (12.8 μ l, .092 mmol)의 냉각된 용액에 에틸 클로로포르메이트 (8.1 μ l, .084 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 수산화암모늄 (6.0 μ l, .153 mmol)을 첨가한 후, 교반을 -10℃에서 추가 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 포화 NaHCO₃ (5 mL)의 첨가로 켄칭한 다음, 수성 상을 EtOAc로 3회 (각각 5 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 역상 HPLC C-18 (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.1% 포름산을 함유하는 아세트ونی트릴/물을 사용한 구배)을 사용하여 정제하여 ER-895472 (6.2 mg, 0.021 mmol, 27.5% 수율)을 수득하였다.
- [0701] ER-899122: 0℃에서 THF (4 mL) 중 38 (80 mg, .24 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (32 μ l, .288 mmol)의 냉각된 용액에 이소프로필 클로로포르메이트 (38 μ l, .084 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 테트라히드로-피란-4-일아민 (29.1 mg, .288 mmol)을 첨가한 후, 교반을 -10℃에서 추가 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 추가 16시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 포화 NaHCO₃ (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 수성 상을 EtOAc로 3회 (각각 5 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 헵탄 중 80 - 100% EtOAc의 선형 구배로 용리하면서 실리카 겔 (25 g) 상에서 정제하여 ER-899122 (40 mg, 0.100 mmol, 41.7% 수율)를 목적 분획을 농축시키고, 건조시키고, 고진공 하에 생성물을 둔 후에 수득하였다.
- [0702] ER-899121 (40 mg, 0.104 mmol, 43.3% 수율)을 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 3-아미노메틸-옥세탄 (25.06 mg, .288 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0703] ER-899123 (40 mg, 0.109 mmol, 45.5% 수율)을 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 3-아미노테트라히드로푸란 (25.06 mg, .288 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0704] ER-899140 (20 mg, 0.051 mmol, 21.3% 수율)을 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)(메틸)카르바메이트 (50.1 mg, .288 mmol)로 출발하여 TFA를 사용하여 Boc 기를 제거하고, 기재된 바와 같은 MP-카르보네이트로 중화시킨 후에 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0705] ER-899151 (15 mg, 0.035 mmol, 14.6% 수율) 및 ER-899152 (15 mg, 0.035 mmol, 14.6% 수율)를 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 입체이성질체의 혼합물로서의 3-아미노-1,1,1-트리플루오로-2-프로판올 (37.1 mg, .288 mmol)로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다. 2종의 생성물을 ER-899122에 대해 기재된 크로마토그래피 방법을 사용하여 분리하였다. 입체중심은 임의적으로 할당하였고, 명백하게 결정된 바 없다.
- [0706] ER-899153 (32 mg, 0.083 mmol, 34.4% 수율)을 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 글리신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (36.1 mg, .288 mmol)로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.

- [0707] ER-899154 (16 mg, 0.041 mmol, 17.3% 수율)를 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 디메틸에틸렌디아민 (31.6 μ l, .288 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0708] ER-899159 (14 mg, 0.033 mmol, 13.8% 수율) 및 ER-899160 (13 mg, 0.031 mmol, 12.8% 수율)을 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 입체이성질체의 혼합물로서의 4-아미노-1,1,1-트리플루오로부탄-2-올 히드로클로라이드 (51.6 mg, .288 mmol)로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다. 2종의 생성물을 ER-899122에 대해 기재된 크로마토그래피 방법을 사용하여 분리하였다. 입체중심은 임의적으로 할당하였고, 명백하게 결정된 바 없다.
- [0709] ER-899161 (13 mg, 0.031 mmol, 12.9% 수율)을 38 (80 mg, 0.24 mmol) 및 부분입체이성질체 혼합물로서의 4,4,4-트리플루오로부탄-1,3-디아민 디히드로클로라이드 (61.9 mg, .288 mmol)로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0710] ER-899152 (9 mg, 0.024 mmol, 37.0% 수율)를 ER-899153 (24 mg, 0.65 mmol)을 MeOH (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시킨 다음, 수산화리튬 (3.12 mg, 13.0 mmol)을 첨가함으로써 제조하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 3 N HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화한 다음, EtOAc로 3회 (각각 10 mL) 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10% - 90% 아세토니트릴의 선형 구배로 용리하면서 C-18 역상 HPLC 칼럼 상에서 정제하고, 목적 피크를 농축시킨 다음, 고진공 건조시켰다.
- [0711] ER-899278 (20 mg, 0.051 mmol, 33.8% 수율)을 38 (50 mg, 0.15 mmol) 및 (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (48.6 mg, .225 mmol)로 출발하여 ER-899140와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0712] ER-899366 (70 mg, 0.171 mmol, 42.4% 수율)을 38 (120 mg, 0.404 mmol) 및 (2S,6R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (112 mg, .484 mmol)로 출발하여 ER-899140와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0713] ER-899367 (40 mg, 0.102mmol, 38% 수율)을 38 (80 mg, 0.269 mmol) 및 tert-부틸 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (68.5 mg, .373 mmol)로 출발하여 ER-899140와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0714] ER-899459 (30 mg, 0.074 mmol, 31.3% 수율)를 38 (70 mg, 0.235 mmol) 및 N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (36.2 mg, .283 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0715] ER-899464 (20 mg, 0.051mmol, 18.9% 수율)를 38 (80 mg, 0.269 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-아민 (36.9 mg, .323 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0716] ER-899588 (40 mg, 0.105 mmol, 44.8% 수율)을 38 (70 mg, 0.235 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (56.6 mg, .283 mmol)로 출발하여 ER-899140와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0717] ER-899608 (40 mg, 0.102 mmol, 37.8% 수율)을 38 (70 mg, 0.235 mmol) 및 tert-부틸 (4-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (63.4 mg, .296 mmol)로 출발하여 ER-899140와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0718] ER-899680 (40 mg, 0.098 mmol, 19.2% 수율)을 38 (100 mg, 0.336 mmol) 및 1-에틸피페리딘-3-아민 (43.1 mg, .336 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0719] ER-899431 (53 mg, 0.103 mmol, 51.3% 수율)을 38 (99 mg, 0.333 mmol) 및 메틸아민 (THF 중 2M) (1.50 mL, 3.00 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0720] ER-899626 (29 mg, 0.071 mmol, 35.3% 수율)을 38 (60 mg, 0.202 mmol) 및 4-아미노-1-에틸 피페리딘 (25.9 mg, .202 mmol)으로 출발하여 ER-899122와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0721] ER-899718 (32 mg, 0.081 mmol, 40.1% 수율)을 38 (60 mg, 0.202 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (47.6 mg, .222 mmol)로 출발하여 ER-899140와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0722] 추가의 실시예: 일반 구조 39, 반응식 11의 변형:

[0723] <반응식 22>



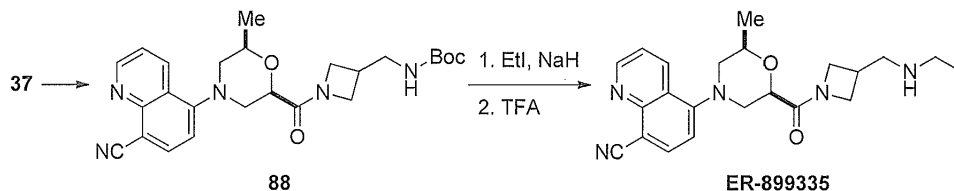
[0724]

[0725] ER-899333-HCl: DCM (1.94 mL) 중 38 (58.2 mg, .196 mmol) 및 HBTU (89 mg, .235 mmol)의 교반 용액에 DIEA (137 μ L, .783 mmol)에 이어서 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (42.7 mg, .196 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후, 완결된 반응물을 농축시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 2N 수성 시트르산, 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (50 g, 헵탄 중 40 -100% EtOAc로 용리함, 20 칼럼 부피) 상에서 정제하여 86 (58.5 mg, .0118 mmol, 56.2% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0726] 0°C로 냉각시킨 DMF (1 mL) 중 86 (58.8 mg, .118 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (7.39 μ L, .118 mmol)의 교반 용액에 NaH (5.20 mg, .13 mmol, 오일 분산액)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 3.5시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 빙수조로 냉각시키고, 포화 염화암모늄 (5 mL)에 이어서 물 (5 mL)을 천천히 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 2회 (각각 10 mL) 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (25 g, 헵탄 중 40 - 100% EtOAc 구배로 용리함, 20 칼럼 부피) 상에서 정제하여 87 (42.9 mg, 0.084 mmol, 71.0%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0727] EtOAc (1 mL) 중 87 (42.9 mg, .084 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4.0 N HCl (0.419 mL, 1.677 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-899333-HCl (23.4 mg, 0.054 mmol, 62.3%)을 수득하였다.

[0728] <반응식 23>

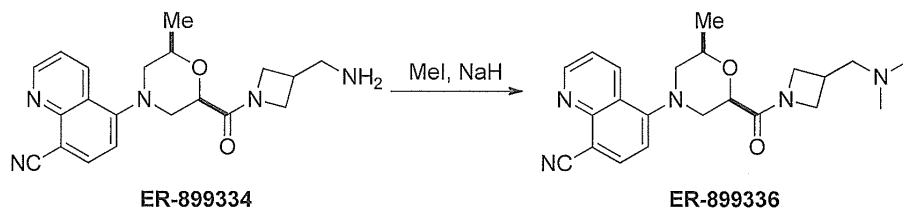


[0729]

[0730] ER-899335: DCM (10 mL) 중 38 (357.2 mg, 1.201 mmol) 및 HBTU (547 mg, 1.442 mmol)의 교반 용액에 DIEA (0.84 mL, 4.806 mmol) 및 tert-부틸(아세트산-3-일메틸)카르바메이트 (224 mg, 1.201 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 농축시키고, EtOAc (25 mL) 중에 용해시키고, 2N 수성 시트르산 (20 mL), 포화 NaHCO_3 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (40 g, 50-100% EtOAc/헵탄으로 용리함, 20 칼럼 부피) 상에서 정제하여 연황색 고체 88 (181.6 mg, 0.390 mmol, 32.5% 수율)을 수득하였다.

[0731] 0°C에서 DMF (1.0 mL, 12.915 mmol) 중 88 (52.6 mg, .113 mmol) 및 에틸 아이오다이드 (10.50 μ L, .13 mmol)의 교반 용액에 60% 수소화나트륨 (5.87 mg, .147 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 6시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl (5 mL)의 느린 첨가로 켄칭한 다음, 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc로 2회 (각각 10 mL) 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (25 g, 헵탄 중 70 -100% EtOAc로 용리함, 20 칼럼 부피) 상에서 정제하여 Boc-보호된 중간체를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다. Boc를 중간체를 EtOAc (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL)를 첨가한 다음, 1시간 동안 교반함으로써 제거하였다. 완결된 반응물을 농축 건조시키고, DCM (10 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 으로 2회 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 고진공 건조시켜 ER-899335 (4.1 mg, 0.010, mmol, 9.3%)를 연황색 고체로서 수득하였다.

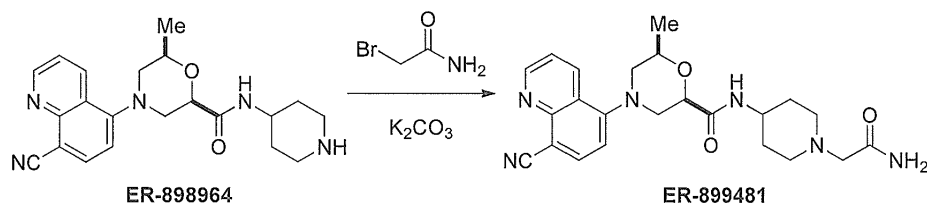
[0732] <반응식 24>



[0733]

[0734] ER-899336: 0℃에서 DMF (1 mL) 중 ER-899334 (35.4 mg, .097 mmol) 및 아이오도메탄 (0.013 mL, .213 mmol)의 교반 용액에 60% 수소화나트륨 (9.69 mg, .242 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 완결된 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 NH₄Cl (5 mL)의 느린 첨가로 켄칭한 다음, 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc로 2회 (각각 10 mL) 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (25 g, 헵탄 중 70 -100% EtOAc로 용리함, 20 칼럼 부피) 상에서 정제하여 ER-899336 (5.2 mg, 0.013 mmol, 13.6% 수율)을 목적 물질을 수집하고, 농축시키고, 고진공 처리한 후에 수득하였다.

[0735] <반응식 25>



[0736]

[0737] ER-899481: 아세트ونی트릴 (10 mL) 중 ER-898946 (60 mg, .158 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (87 mg, .632 mmol) 및 2-브로모아세트아미드 (43.6 mg, .316 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가온하고, 16시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 여과하였다. 생성된 용액을 농축시키고, 조 생성물을 C-18 HPLC 칼럼 (0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10% → 50% 아세트ونی트릴로 용리함) 상에서 정제하여 ER-899481 (43 mg, 0.099 mmol, 62.3% 수율)을 목적 물질을 수집하고, 농축시키고, 고진공처리한 후에 수득하였다.

[0738]

화합물 42, 반응식 12의 실시예로서의 ER-885612: 0℃에서 DMF (0.5 mL) 중 13 (25 mg, 0.088 mmol)의 냉각된 교반 용액에 NaH (3.5 mg, 0.088 mmol, 60% 오일 분산액)에 이어서 메틸 아이오다이드 (16.5 uL, 0.265 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가 20분 동안 교반한 후에, 물 (1 mL)을 천천히 첨가하였다. 켄칭한 반응물을 DCM으로 2회 (각각 2 mL) 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 역상 정제용 HPLC 칼럼 (엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 0-50% 아세트ونی트릴로 용리함) 상에서 정제하여 ER-885612 (16.9 mg, 0.057 mmol, 64.6% 수율)를 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0739]

ER-885807 (15.2 mg, 0.049 mmol, 55.7% 수율)을 13 (25 mg, 0.088 mmol) 및 아이오도메탄 (20.6 mg, .132 mmol)으로 출발하여 ER-885612와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0740]

ER-885808 (8.2 mg, 0.025 mmol, 28.6% 수율)을 13 (25 mg, 0.088 mmol) 및 이소프로필 아이오다이드 (22.5 mg, .132 mmol)로 출발하여 ER-885612와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0741]

ER-885892 (3.1 mg, 0.009 mmol, 10.4% 수율)을 13 (25 mg, 0.088 mmol) 및 1-아이오도-2-메틸프로판 (15.2 uL, .132 mmol)으로 출발하여 ER-885612와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0742]

ER-885929 (17.5 mg, 0.048 mmol, 54.6% 수율)을 13 (25 mg, 0.088 mmol) 및 1-아이오도헥산 (37.4 mg, .176 mmol)으로 출발하여 ER-885612와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0743]

ER-885930 (7.9 mg, 0.021 mmol, 23.7% 수율)을 13 (25 mg, 0.088 mmol) 및 시클로헥실메틸 브로마이드 (31.3 mg, .177 mmol)로 출발하여 ER-885612와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0744]

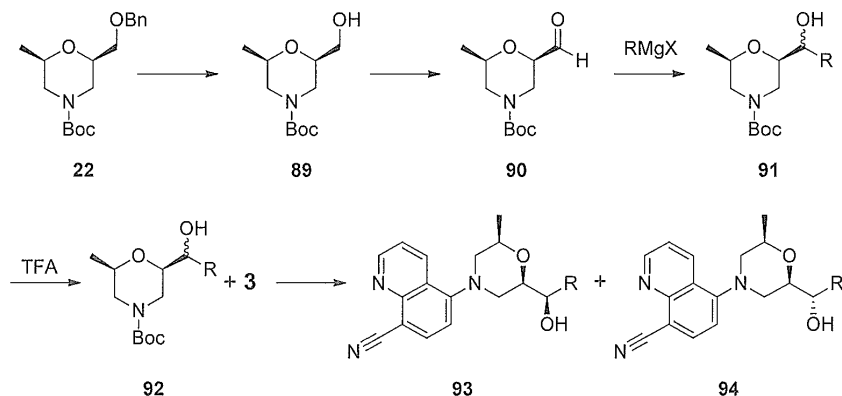
ER-895324 (35.2 mg, 0.098 mmol, 54.7% 수율)를 13 (50.6 mg, 0.179 mmol) 및 2-브로모피리딘 (20.4 uL,

.214 mmol)으로 출발하여 ER-885612와 유사한 방식으로 제조하였다. THF (1 mL)를 DMF 대신에 사용하였다.

- [0745] ER-895325 (54.2 mg, 0.150 mmol, 83.8% 수율)을 13 (50.6 mg, 0.179 mmol) 및 2-브로모피리미딘 (57 mg, .359 mmol)으로 출발하여 ER-893324와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0746] ER-894552 (5 mg, 0.014 mmol, 19.2% 수율)을 13 (20.4 mg, 0.072 mmol) 및 2-클로로피라진 (8.3 mg, .0.072 mmol)으로 출발하여 ER-893324와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0747] ER-886137: 건조 마이크로웨이브 반응 용기에 DMSO (0.3 mL) 중 탄산세슘 (172.5 mg, 0.529 mmol), 아이오딘화 구리 (I) (33.6 mg, 0.176 mmol), 1,1'-비나프틸-2,2'-디아민 (50.2 mg, 0.177 mmol), 2-아이오도-1,3-디메틸 벤젠 (123 mg, 0.53 mmol)에 이어서 13 (50 mg, 0.177 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 혼합물을 용리하면서 정제를 위해 역상 정제용 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리 지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 0-50% 아세토니트릴을 사용한 구배) 상에 직접 주입하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 25% EtOAc → 100% EtOAc 구배로 용리 함) 상에서 정제하여 ER-886137 (12.1 mg, 0.031 mmol, 17.6% 수율)을 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0748] ER-886514: 톨루엔 (1 mL) 중 14 (10.5 mg, 0.024 mmol) 및 탄산칼륨 (30 mg, 0.217 mmol)의 교반 현탁액에 페 놀 (24.4 mg, 0.259 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 5시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 조 혼합물을 여과하고, 상 정제용 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리 지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 0-50% 아세토니트릴을 사용하여 구배) 상에 직접 주입하여 ER-886514 (4.5 mg, 0.013 mmol, 54.1% 수 율)를 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0749] ER-886515 (3.2 mg, 0.009 mmol, 37.6% 수율)을 14 (10.6 mg, 0.024 mmol) 및 3-메틸페놀 (28.1 mg, 0.260 mmol)로 출발하여 ER-886514와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0750] ER-886516 (4.7 mg, 0.013 mmol, 52.4% 수율)을 14 (10.6 mg, 0.024 mmol) 및 4-메틸페놀 (28.1 mg, 0.260 mmol)로 출발하여 ER-886514와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0751] ER-886605 (7.9 mg, 0.020 mmol, 85.1% 수율)을 14 (10.3 mg, 0.024 mmol) 및 3,4-디플루오로페놀 (20 mg, 0.154 mmol)로 출발하여 ER-886514와 유사한 방식으로 제조하였다. 1-메틸피롤리디논 (1 mL)을 이 제조에서 톨 루엔 대신에 사용하였다.
- [0752] ER-886606 (7.2 mg, 0.019 mmol, 81.2% 수율)을 14 (10.3 mg, 0.024 mmol) 및 3-플루오로페놀 (13.2 mg, 0.118 mmol)로 출발하여 ER-886605와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0753] ER-886624 (5.1 mg, 0.014 mmol, 59% 수율)을 14 (10 mg, 0.023 mmol) 및 2-플루오로페놀 (10 mg, 0.089 mmol)로 출발하여 ER-886605와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0754] ER-886786 (8.2 mg, 0.022 mmol, 76.9% 수율)을 14 (12.5 mg, 0.029 mmol) 및 2-메틸페놀 (28.1 mg, 0.260 mmol)로 출발하여 ER-886605와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0755] 출발 물질로서 화합물 13 또는 ER-885493을 사용한 다른 실시예:
- [0756] ER-885621: N₂ 분위기 하에 - 78℃로 냉각시킨 DCM (0.1 mL) 중 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (24.4 uL, 0.132 mmol)의 교반 용액에 DCM (0.1 mL) 중 13 (25 mg, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 - 50℃로 가온되도록 하고, 0.5시간 동안 교반하고, 0℃로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5℃로 가온하고, 2시간 동안 교반한 후, 물 중 포화 NaHCO₃을 pH 10에 도달할 때까지 적가하였다. 층을 분리하 고, 유기 층을 물로 2회 (1 mL) 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 물 중 0-50% 아세토니트릴로 용리하면서 역상 정제용 HPLC 칼럼 상에서 정제하여 ER-885621 (12.5 mg, 0.044 mmol, 49.8% 수율)을 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0757] ER-885906: 티오닐 클로라이드 (2 mL) 중 13 (85.5 mg, 0.302 mmol)의 교반 용액을 85℃로 24시간 동안 교반한 후, 과량의 티오닐 클로라이드를 제거하고, 조 생성물을 물 중 0-50% 아세토니트릴로 용리하면서 역상 정제용 HPLC 칼럼 상에서 정제하여 ER-885906 (4.3 mg, 0.014 mmol, 4.7% 수율)을 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시 키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0758] 화합물 44, 반응식 13의 실시예로서의 ER-886431 & ER-886480의 제조

- [0759] 화합물 43 또는 ER-886250: 질소 분위기 하에 0℃에서 DCM (5 mL) 및 피리딘 (0.114 mL, 1.4 mmol) 중 13 (200 mg, 0.706 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (359 mg, 0.846 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 불완전한 것으로 밝혀졌고, 이에 따라 추가의 데스-마르틴 피아이오디난 (359 mg, 0.846 mmol) 및 피리딘 (0.114 mL, 1.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 추가 30분 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 10% 수성 티오황산나트륨 (2 mL)을 포함하는 포화 수성 NaHCO₃ (4 mL)에 부었다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 3회 (각각 4 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (4 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 25 g, 헵탄 중 10 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 5-((2R,6R)-2-포르밀-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보닐, 43 또는 ER-886250 (110 mg, 0.391 mmol, 55.4% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 황색 시럽으로서 수득하였다.
- [0760] 질소 분위기 하에 0℃에서 THF (0.5 mL) 중 43 (25 mg, 0.089 mmol)의 교반 용액에 THF 중 1 M 비닐 브로민화 마그네슘 (0.098 mL, 0.098 mmol)을 2분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 (0.5 mL)에 이어서 물 (0.25 mL)을 천천히 첨가하였다. 켄칭한 반응물을 실온으로 가온하고, 추가 10분 동안 교반하고, EtOAc로 2회 (각각 2 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC 플레이트 (머크 실리카 겔(Merck Silica Gel) 60 F254, 20 x 20 cm 플레이트, EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 정제하여 ER-886431 (3 mg, 0.010 mmol, 11.2% 수율, R_f = 0.75, EtOAc) 및 ER-886480 (3 mg, 0.010 mmol, 11.2% 수율, R_f = 0.80, EtOAc)을 목적 분획을 실리카 겔로부터 개별적으로 용리하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 황색 시럽으로서 수득하였다. 둘 다의 실시예에 대한 유리 알콜 관능기에 대한 입체화학을 임의적으로 할당하였다.
- [0761] ER-886530 (11 mg, 0.032 mmol, 36.4% 수율, R_f = 0.80, EtOAc) 및 ER-886531 (3 mg, 0.010 mmol, 11.2% 수율, R_f = 0.75, EtOAc)을 43 (25 mg, 0.089 mmol) 및 THF 중 2 M 부틸마그네슘 클로라이드 (0.131 mL, 0.262 mmol)로 출발하여 ER-886431 및 ER-886480과 유사한 방식으로 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 25 g, 헵탄 중 20 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하였다. 둘 다의 실시예에 대한 유리 알콜 관능기에 대한 입체화학을 임의로 할당하였다.
- [0762] ER-886532 (4 mg, 0.011 mmol, 6.3% 수율, R_f = 0.80, EtOAc) 및 ER-886533 (4 mg, 0.011 mmol, 6.3% 수율, R_f = 0.75, EtOAc)을 43 (49 mg, 0.174 mmol) 및 THF 중 1.3 M 시클로헥실마그네슘 클로라이드 (0.20 mL, 0.260 mmol)로 출발하여 ER-886530 및 ER-886531과 유사한 방식으로 제조하였다. 둘 다의 실시예에 대한 유리 알콜 관능기에 대한 입체화학을 임의적으로 할당하였다.
- [0763] ER-886567 (3.6 mg, 0.009 mmol, 5.3% 수율, R_f = 0.80, EtOAc) 및 ER-886568 (8.6 mg, 0.022 mmol, 12.8% 수율, R_f = 0.75, EtOAc)을 43 (49 mg, 0.174 mmol) 및 THF 중 1 M 페네틸마그네슘 클로라이드 (0.26 mL, 0.260 mmol)로 출발하여 ER-886530 및 ER-886531과 유사한 방식으로 제조하였다. 둘 다의 실시예에 대한 유리 알콜 관능기에 대한 입체화학을 임의적으로 할당하였다.
- [0764] ER-886520 (26 mg, 0.084 mmol, 49.1% 수율, R_f = 0.80, EtOAc)을 43 (48 mg, 0.171 mmol) 및 THF 중 2 M 에틸마그네슘 클로라이드 (0.128 mL, 0.256 mmol)로 출발하여 ER-886530 및 ER-886531과 유사한 방식으로 제조하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 추가의 연구에 사용하였다.
- [0765] 반응식 26을 통한 ER-886564 및 ER-886565

[0766] <반응식 26>



[0767]

[0768]

EtOH (40 mL) 중 22 (2.51 g, 7.8 mmol)의 교반 용액에 50% 물 중 활성탄 상 10% 팔라듐 (1.66 g)을 첨가한 다음, 플라스크를 수소 기체로 수회 채웠다. 반응물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 40℃에서 유지하고, 16시간 동안 교반한 후, 퍼징 사이에 하우스 진공으로 시스템을 배기시키면서 반응물을 질소 기체로 수회 퍼징하였다. 완결된 반응물을 셀라이트 545로 여과하고, 필터 패드를 EtOH로 2회 (각각 85 mL) 세척한 다음, 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물, (2R,6R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 89 (1.56 g, 6.7 mmol, 86.5% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0769]

질소 분위기 하에 0℃에서 DCM (30 mL) 및 피리딘 (1.05 mL, 13.0 mmol) 중 89 (1.501 g, 6.5 mmol)의 교반 용액에 테스-마르틴 피라이오디난 (3.3 g, 7.8 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 불완전한 것으로 밝혀졌고, 이에 따라 추가의 테스-마르틴 피라이오디난 (1.4 g, 3.3 mmol) 및 피리딘 (0.52 mL, 6.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 추가 2시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 10% 수성 티오황산나트륨 (18 mL)을 포함하는 포화 수성 NaHCO₃ (37 mL)에 부었다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 3회 (각각 40 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (37 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 40+S, 40 g, 헵탄 중 10 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 (2R,6R)-tert-부틸 2-포르밀-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 90 (1.285 g, 5.6 mmol, 86.2% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 무색 시럽으로서 수득하였다.

[0770]

질소 분위기 하에 0℃에서 THF (5 mL) 중 90 (208 mg, 0.907 mmol)의 교반 용액에 THF 중 1 M 벤질마그네슘 브로마이드 (2.3 mL, 2.3 mmol)를 2분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 (4.8 mL)에 이어서 물 (2.5 mL)을 천천히 첨가하였다. 켄칭한 반응물을 실온으로 가온하고, 추가 10분 동안 교반하고, EtOAc로 2회 (각각 20 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (9.5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 25 g, 헵탄 중 25 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 (2R,6R)-tert-부틸 2-((R,S)-1-히드록시-2-페닐에틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트, 91 (172 mg, 0.539 mmol, 59.4% 수율, R = -CH₂C₆H₅)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 무색 오일로서 수득하였다.

[0771]

DCM (1.2 mL) 중 91 (172 mg, 0.539 mmol)의 교반 용액에 TFA (1.2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 톨루엔 (4.6 mL)으로 희석하고, 농축시키고, 톨루엔과 2회 (각각 4.6 mL) 공비혼합하여 건조시켜 1-((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)-2-페닐에탄올, 92 (179 mg, 0.534 mmol, 99.0% 수율, R = -CH₂C₆H₅)를 TFA 염으로서 추가 정제 없이 수득하였다.

[0772]

조 92 (179 mg, 0.534 mmol)를 N-메틸피롤리돈 (3 mL) 중에 용해시키고, 이어서 3 (187 mg, 0.802 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol)를 용해시켰다. 혼합물을 170℃에서 5시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 냉각된 혼합물을 0.1% TFA를 포함하는 물 중 10-60% 아세트니트릴로 용리하면서 C-18 역상 정제용 HPLC 칼럼 상에 직접 주입하였다. 2개의 용리된 분획을 개별적으로 농축 건조시키고, MeOH와 2회 (각각 5 mL) 공비혼합하였다. 각각의 이성질체를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, MeOH로 2회 (각각 2 mL) 용리하면서 실리카 겔의 역상 플러그 (실리카 겔-CO₂)를 통과시킨 다음, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 개별적으로 93 또는 ER-886564 (19 mg, 0.051mmol, 9.5% 수율, 제1 분획, R = -CH₂C₆H₅) 및 94 또는 ER-886565 (23 mg, 0.062 mmol, 11.5% 수율, 제2

분획, R = -CH₂C₆H₅)를 수득하였다. 알콜 위치의 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

- [0773] ER-895200 (22.2 mg, 0.075 mmol, 32.1% 수율, 제1 분획) 및 ER-895310 (15.2 mg, 0.051 mmol, 21.8% 수율, 제2 분획)을 3 (54.6 mg, 0.234 mmol) 및 1-((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)에탄올 (68.2 mg, 0.470 mmol)로 출발하여 ER-886564 및 ER-886564와 유사한 방식으로 제조하였다. 알콜 위치의 입체화학을 임의적으로 할당하였다.
- [0774] ER-895326: THF (0.3 mL) 중 ER-895200 (17.9 mg, 0.060 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (4.8 mg, 0.120 mmol, 60% 오일 분산액)에 이어서 2-브로모피리미딘 (19 mg, 0.120 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃로 가온하고, 30분 동안 교반한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (0.5 mL)의 적가로 천천히 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 3회 (각각 3 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 0 - 10% EtOAc의 구배로 용리함) 상에서 정제하여 ER-895326 (20.3 mg, 0.054 mmol, 90.1% 수율)을 목적 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0775] ER-895327 (6.4 mg, 0.017 mmol, 63% 수율)을 ER-895310 (7.9 mg, 0.027 mmol) 및 2-브로모피리미딘 (8 mg, 0.050 mmol)으로 출발하여 ER-895326과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0776] ER-895412: -40℃에서 THF 중 1.6 M n-부틸 리튬 (1.36 mL, 2.18 mmol)의 교반 용액에 디에틸에테르 (2 mL) 중 2-브로모피리딘 (0.21 mL, 2.20 mmol)을 적가한 다음, -40℃에서 30분 동안 교반하였다. THF (2 mL) 중 90 (500 mg, 2.18 mmol)을 3분 기간에 걸쳐 적가한 후, 반응 혼합물을 -40℃에서 2시간 동안에 이어서 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 물 (2 mL) 중 포화 염화암모늄으로 천천히 켄칭한 다음, 실온으로 가온하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 (각각 2 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 먼저 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 30% EtOAc로 용리함) 상에 통과시킨 다음, 3:1 DCM:MeOH로부터 결정화하여 정제한 다음, 여과하고, 진공 하에 건조시킨 후에 (2R,6R)-tert-부틸 2-((S)-히드록시(피리딘-2-일)메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (150 mg, 0.486 mmol, 22.3% 수율)를 수득하였다.
- [0777] DCM (5 mL) 중 (2R,6R)-tert-부틸 2-((S)-히드록시(피리딘-2-일)메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (150 mg, 0.486 mmol)의 교반 용액에 TFA (1 mL)를 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 농축시키고, 톨루엔과 3회 (각각 5 mL) 공비혼합하여 건조시킨 다음, DCM (10 mL)으로 희석하고, 물 (2 mL) 중 포화 NaHCO₃으로 2회, 염수 (2 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 (S)-((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)(피리딘-2-일)메탄올(97.8 mg, 0.469, 96.4% 수율)을 수득하였다.
- [0778] DMAC (1 mL) 중 (S)-((2R,6R)-6-메틸모르폴린-2-일)(피리딘-2-일)메탄올 (97.8 mg, 0.469 mmol) 및 화합물 3 (54.6 mg, 0.234 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.132 mL, 0.947 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 105℃에서 3시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 냉각된 반응물을 역상 정제용 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.1% 포름산을 함유하는 물 중 0-50% 아세토니트릴을 사용한 구배) 상에서 직접 정제하여 ER-895296 (15.2 mg, 0.042 mmol, 18.0% 수율, R = 2-피리딜)을 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.
- [0779] 화합물 45, 반응식 13의 실시예로서의 ER-886625의 제조
- [0780] 질소 분위기 하에 0℃에서 DCM (0.5 mL) 및 피리딘 (0.010 mL, 0.124 mmol) 중 ER-886520 (19 mg, 0.061 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 피아이오디난 (31.1 mg, 0.073 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 불완전한 것으로 밝혀졌고, 이에 따라 추가의 데스-마르틴 피아이오디난 (31.1 mg, 0.073 mmol) 및 피리딘 (0.010 mL, 0.124 mmol)을 첨가하고, 이어서 추가 30분 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 10% 수성 티오황산나트륨 (0.2 mL)을 포함하는 포화 수성 NaHCO₃ (0.4 mL)에 부었다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 3회 (각각 0.3 mL) 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (0.35 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 25 g, 헵탄 중 10 - 80% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 45 또는 ER-886625 (7 mg, 0.023 mmol, 37.1% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 황색 고체로서 수득하였다.

[0781] ER-886626 (10.8 mg, 0.030 mmol, 90.9% 수율)을 ER-886532 및 ER-886533의 혼합물 (12 mg, 0.033 mmol)로 출발하여 ER-886625와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0782] ER-886629 (6.6 mg, 0.017 mmol, 81% 수율)를 ER-886567 및 ER-886568의 혼합물 (8 mg, 0.021 mmol)로 출발하여 ER-886625와 유사한 방식으로 제조하였다.

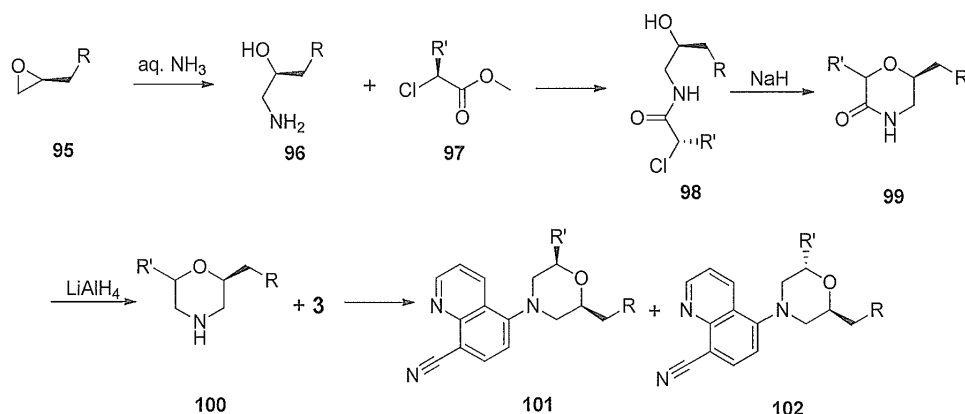
[0783] ER-886912 및 ER-886913의 제조:

[0784] 실온에서 DCM (1.3 mL) 중 ER-886568 (124 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (37 μ L, 0.478 mmol)에 이어서 DMAP (7.8 mg, 0.064 mmol) 및 DIPEA (0.17 mL, 0.959 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물 (1 mL) 및 DCM (5 mL)을 첨가하고, 이어서 추가 5분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (1 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 25 g, 헵탄 중 20 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 (R)-1-((2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)-3-페닐프로필메탄-술포네이트 (136 mg, 0.292 mmol, 93.5% 수율)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 황색 고체로서 수득하였다.

[0785] NMP (2 mL) 및 피롤리딘 (0.10 mL, 1.21 mmol) 중 (R)-1-((2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸모르폴린-2-일)-3-페닐프로필 메탄술포네이트 (38 mg, 0.082 mmol)의 용액을 150°C에서 15분 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 냉각시키고, 여과하고, C-18 HPLC (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 0-50% 아세토니트릴을 사용하여 구배) 상에 직접 주입하였다. ER-886912 및 ER-886913 분획을 개별적으로 농축 건조시키고, MeOH (3 mL) 중에 용해시키고, 카르보네이트 함침 실리카 겔 칼럼 (바이오타지 이솔루트 SPE, Si-CO₃, 1g) 상에서 용리하고, MeOH (3 mL)로 세척하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 제1 용리 피크로서 ER-886912 (1.4 mg, 0.003 mmol, 3.9% 수율) 및 제2 용리로서 ER-886913 (0.6 mg, 0.001 mmol, 1.5% 수율)을 수득하였다. 둘 다의 실시예에 대한 아민 관능기에 대한 입체화학을 임의적으로 할당하였다.

[0786] ER-886131의 제조: 반응식 27을 통한 반응식 7의 변형:

[0787] <반응식 27>



[0788]

[0789] 수산화암모늄 (100 mL) 중 상업적으로 입수가능한 (S)-2-프로필옥시란, 95 (3.0 g, 34.8 mmol, R = 에틸)의 교반 용액을 밀봉하고, 24시간 동안 교반한 다음, 톨루엔과 3회 (각각 100 mL) 공비혼합하여 건조시켰다. 조 물질, 무색 생성물 (S)-1-아미노펜탄-2-올, 96 (R = 에틸)을 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[0790] EtOH (20 mL) 중 조 96 (0.987 mg, 9.57 mmol)의 교반 용액에 (S)-메틸 2-클로로프로파노에이트, 97 (1.568 g, 11.5 mmol, R' = 메틸)을 첨가한 다음, 70°C로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 1 N 수성 HCL로 3회 (각각 5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 20 - 100% EtOAc 구배로 용리함) 상에서 정제하여 (S)-2-클로로-N-((S)-2-히드록시펜틸)프로판아미드, 98 (0.356 g, 1.839 mmol, 19.2% 수율, R = 에틸; R' = 메틸)을 수득하였다.

[0791] 0°C에서 THF (22 mL) 중 98 (0.356 g, 1.839 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨 (294.2 mg, 7.277 mmol, 60% 오일 분산액)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 추가 5시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 IPA (1 mL)로 천천히 켜는 다음, 다우엑스 50, H⁺ 형태를 중성 pH가 나타날 때

까지 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, IPA로 2회 (각각 5 mL) 세척하였다. 여과물을 농축시킨 다음, 실리카 겔 (바이오타지 25 g, EtOAc로 용리함) 상에서 정제하였다. (2S,6S)-2-메틸-6-프로필모르폴린-3-온 및 (2R,6S)-2-메틸-6-프로필모르폴린-3-온, 99 (168.2 mg, 1.07 mmol, 58.2% 수율, R = 에틸; R' = 메틸)의 혼합물을 2:1, 시스 대 트랜스 비로 목적 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

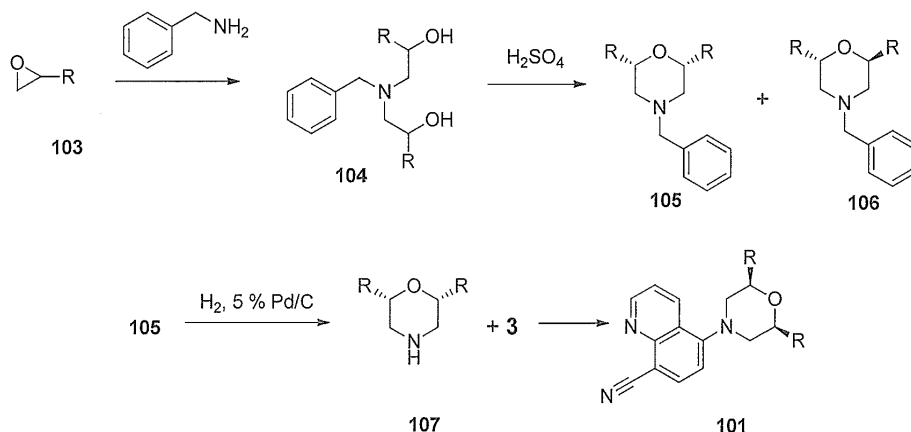
[0792] 실온에서 THF (0.8 mL) 중 99 (168.2 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 1 M 리튬 테트라히드로알루미늄에이트 (1 mL, 1 mmol)를 2분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 추가 2.5시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 0℃로 냉각시킨 다음, 물 (0.43 mL)에 이어서 물 중 1 M 수산화나트륨 (0.03 mL)을 첨가한 다음, 30분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 셀라이트 454 상에서 여과하고, EtOAc (2 mL), DCM (2 mL), 및 디에틸 에테르 (2 mL)로 용리하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 (2R,S;6S)-2-메틸-6-프로필모르폴린, 100 (R = 에틸; R' = 메틸)을 수득하였으며, 이를 후속 반응에 직접 사용할 것이다.

[0793] 조 100을 NMP (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 3 (150 mg, 0.636 mmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol)를 용해시켰다. 혼합물을 145℃에서 7시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 냉각된 혼합물을 0.1% TFA를 포함하는 물 중 10-60% 아세토니트릴로 용리하면서 C-18 역상 정제용 HPLC 칼럼 상에 직접 주입하였다. 2개의 용리된 분획을 개별적으로 농축 건조시키고, MeOH과 2회 (각각 5 mL) 공비혼합하였다. 각각의 이성질체를 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, MeOH로 2회 (각각 2 mL) 용리하면서 실리카 겔의 염기성 플러그 (실리카 겔-CO₂) 상에 통과시킨 다음, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 개별적으로 ER-886131, 101 (64.2 mg, 0.217 mmol, 34.2% 수율, 시스-이성질체, R = 에틸; R' = 메틸), 및 ER-886132, 102 (25.2 mg, 0.85 mmol, 13.4% 수율, 트랜스-이성질체, R = 에틸; R' = 메틸)를 수득하였다.

[0794] ER-886212 (315.2 mg, 0.975 mmol, 8.5% 총 수율)를 상업적으로 입수가 가능한 (S)-1-아미노헵탄-2-올, 90 (3.08 g, 23.5 mmol, R = n-부틸) 및 (S)-메틸 2-클로로프로파노에이트, 97 (1.568 g, 11.5 mmol, R' = 메틸)로 출발하여 ER-886131과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0795] 반응식 28을 사용한 101의 대안적 실시예:

[0796] <반응식 28>



[0797]

[0798] ER-886211의 제조:

[0799] DCM (60 mL) 중 2-에틸옥시란, 103 (621 mg, 8.61 mmol, R = 에틸)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 벤질아민 (996 mg, 9.30 mmol)에 이어서 스칸듐 트리플레이트 (341 mg, 0.693 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 포화 NaHCO₃ (20 mL)으로 켄칭하고, DCM으로 3회 (각각 10 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 25g, 10:10:0.1 비의 헵탄:EtOAc:TEA로 용리함) 상에서 정제하여 1,1'-(벤질아잔디일)비스(부탄-2-올), 104 (658 mg, 2.628 mmol, 30.4% 수율, R = 에틸)를 목적 분획을 합하고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0800] 물 (0.3 mL) 중 104 (584 mg, 2.323 mmol)의 교반 용액에 진한 황산 (2 mL)을 5분 기간에 걸쳐 천천히 첨가한 후, 반응물을 150℃에서 2시간 동안 가열하였다. 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 교반 하에 포화 NaHCO₃ (20 mL)에 천천히 부었다. 혼합물을 DCM으로 2회 (각각 10 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 물 (5 mL),

염수 (5 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 25g, 2:1 비의 헵탄:EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 (3S,5R)-1-벤질-3,5-디에틸피페리딘, 105 (234.2 mg, 1.003 mmol, 43.2% 수율, R = 에틸) 및 (3R,5R)-1-벤질-3,5-디에틸피페리딘, 106 (190.2 mg, 0.815 mmol, 35.1% 수율, R = 에틸)을 합한 목적 분획을 개별적으로 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0801] MeOH (5 mL) 중 105 (107.1 mg, 0.462 mmol) 교반 용액에 활성탄 상 5% 팔라듐 (250 mg)을 첨가한 다음, 플라스크를 수소 기체로 수회 채웠다. 반응물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 실온에서 유지하고, 12시간 동안 교반한 후, 퍼징 사이에 하우스 진공으로 시스템을 배기시키면서 반응물을 질소 기체로 수회 퍼징하였다. 완결된 반응물을 셀라이트 545 상에서 여과하고, 필터 패드를 MeOH로 2회 (각각 2 mL) 세척한 다음, 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물, (3S,5R)-3,5-디에틸피페리딘, 107 (0.066 g, 0.462 mmol, 99.9% 수율, R = 에틸)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0802] NMP (2 mL) 중 107 (0.066 g, 0.462 mmol, R = 에틸) 교반 용액에 DIPEA (0.13 mL, 0.728 mmol) 및 3 (86.3 mg, 0.370 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 이를 역상 정제용 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.05% TFA를 함유하는 물 중 0-50% 아세토니트릴을 사용하여 구배) 상에서 직접 정제하여 101의 유사체 또는 ER-886211 (45.2 mg, 0.153 mmol, 41.4% 수율, R = 에틸)을 목적 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0803] 다른 실시예:

[0804] ER-885113: 질소 분위기 하에 톨루엔 (0.8 mL) 중 2-(디-tert-부틸포스포노)비페닐 (20 mg, 0.067 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (20 mg, 0.022 mmol)의 교반 용액에 상업적으로 입수가 가능한 5-브로모-8-메톡시퀴놀린 (201 mg, 0.844 mmol), 소듐 t-부톡사이드 (122 mg, 1.27 mmol) 및 시스-2,6-디메틸모르폴린 (125 mg, 1.085 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 톨루엔 (0.8 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가온하고, 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 (5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 2회 (각각 5 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (2 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 25+S, 헵탄 중 12-100% EtOAc로 용리함) 상에서 2회 정제하여 ER-885113 (49 mg, 0.180 mmol, 21.3% 수율)을 목적 분획을 수집하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0805] ER-887960 (13.7 mg, 0.049 mmol, 23.5% 수율)을 5-브로모-8-클로로-1,7-나프티리딘 (51 mg, 0.210 mmol) 및 시스-2,6-디메틸모르폴린 (31.4 mg, 0.273 mmol)으로 출발하여 ER-885113과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0806] ER-886133 및 ER-886134: 물 중 (S)-2-((벤질옥시)메틸)옥시란 (65 g, 0.396 mol) 및 28% NH_4OH 의 용액을 실온에서 14시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 농축시키고, 톨루엔과 2회 (각각 150 mL) 공비혼합하여 (S)-1-아미노-3-((벤질옥시)프로판-2-일)-2-클로로프로판아미드 (70.6 g, 0.390 mol, 98% 수율)을 조 백색 고체로서 수득하였다.

[0807] 에탄올 (400 mL) 중 조 (S)-1-아미노-3-((벤질옥시)프로판-2-일)-2-클로로프로판아미드 (54.4 g, 0.300 mol)의 교반 용액에 메틸 (R)-(+)-2-클로로프로피오네이트 (40.44 g, 0.330 mol)를 30분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 75°C로 가열하고, 16시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 농축 건조시켰다. 조 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 수성 1 N HCl (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 30 - 80% EtOAc의 선형 구배로 용리함) 상에서 정제하여 (R)-N-((R)-1-((벤질옥시)프로판-2-일)-2-클로로프로판아미드 (65.7 g, 0.239 mol, 79.7% 수율)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0808] 0°C에서 THF (440 mL) 중 (R)-N-((R)-1-((벤질옥시)프로판-2-일)-2-클로로프로판아미드 (8.8 g, 0.032 mol)의 냉각된 교반 용액에 NaH (5.181 g, 0.130 mol, 오일 분산액으로서 60%)를 10분 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 교반한 다음, 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 추가 6시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 IPA (20 mL)에 이어서 다우엑스 50, H^+ 수지 (30 g)로 천천히 켄칭한 다음, 산성 pH가 기록될 때까지 교반하였다. 켄칭한 현탁액을 여과하고, EtOAc (50 mL)로 세척하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (200 g, 헵탄 중 30 - 50% EtOAc 구배로 용리함) 상에서 정제하여 (2S,6S)-6-((벤질옥시)메틸)-2-메틸모르폴린-3-온 (6.12 g, 0.026 mol, 81.3% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0809] 실온에서 질소 분위기 하에 THF (20 mL) 중 (2S,6S)-6-((벤질옥시)메틸)-2-메틸모르폴린-3-온 (6.12 g, 0.026

mol)의 교반 용액에 THF 중 1 M 테트라히드로알루미늄에이트 (30 mL, 0.030 mol)를 15분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반한 후, 이것을 0℃로 냉각시킨 다음, 이어서 물 (13 mL)에 이어서 1 N 수성 NaOH (0.9 mL)를 천천히 첨가하였다. 켄칭한 반응물을 침전물이 과립상이 될 때까지 교반한 후, 셀라이트 545 (10 g)를 첨가한 다음, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, DCM (30 mL) 및 에틸 에테르 (30 mL)로 3회 행구었다. 합한 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 (바이오타지, DCM 중 0 - 5% MeOH의 구배로 용리함) 상에서 정제하여 (2S,6S)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린 (2.7 g, 0.012 mol, 46.2% 수율)을 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0810] DCM (50 mL) 중 (2S,6S)-2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린 (2.7 g, 0.012 mol)의 교반 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (6.807 g, 0.031 mol)에 이어서 TEA (4.35 mL, 0.031 mol) 및 DMAP (100 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 0.1 N HCl (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 농축시킨 다음, 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 EtOAc 10 - 20% 구배로 용리함) 상에서 정제하여 (2S,6S)-tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (3.68 g, 11.4 mmol, 95.4% 수율)를 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0811] 에탄올 (15 mL) 중 (2S,6S)-tert-부틸 2-((벤질옥시)메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (3.102 g, 9.7 mmol)의 교반 용액에 탄소 상 5% Pd (300 mg)를 첨가한 다음, 배기시키고, 반응 용기를 수소 기체로 3회 채웠다. 반응물을 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 유지하면서 40℃로 가열하고, 밤새 교반한 후, 퍼징 사이에 하우스 진공으로 시스템을 배기시키면서 반응물을 질소 기체로 수회 퍼징하였다. 완결된 반응물을 셀라이트 545 상에서 여과하고, 필터 패드를 에탄올로 2회 (각각 10 mL) 세척한 다음, 합한 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 생성물, (2S,6S)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (2.15 g, 9.3 mmol, 95.8% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0812] DCM (5 mL) 중 (2S,6S)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)-6-메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.865 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA (0.5 mL, 6.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 이것을 농축시키고, 톨루엔과 2회 (각각 5 mL) 공비혼합하여 건조시키고, 진공 하에 건조시켰다. 조 탈보호된 모르폴린을 교반 하에 DMAC (1 mL) 중에 용해시킨 다음, DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol) 및 화합물 3 (152.4 mg, 0.654 mmol)을 용해시켰다. 반응 혼합물을 140℃에서 마이크로웨이브로 처리하고, 3시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카 겔 (바이오타지, 헵탄 중 30 - 80% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하여 5-((2S,6S)-2-(히드록시메틸)-6-메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴 또는 ER-885477 (165.2 mg, 0.583 mmol, 89.2% 수율)을 목적 합한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 수득하였다.

[0813] -78℃에서 질소 분위기 하에 DCM (2 mL) 중 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (데옥소-플루오르 (Deoxo-Fluor)®) (0.044 mL, 0.239 mmol)의 냉각된, 교반 용액에 DCM (2 mL) 중 ER-885477 (50.4 mg, 0.178 mmol)을 3분 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -50℃로 가온하고, 30분 동안 교반한 후, 이것을 0℃로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 염기성 pH가 관찰될 때까지 포화 NaHCO₃의 적가로 켄칭하였다 (~ 5 mL). 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 층을 분리한 후, 유기 층을 물로 2회 (각각 5 mL) 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC 칼럼 (엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10% - 90% 아세트오니트릴의 선형 구배로 용리함) 상에서 정제하고, 목적 피크를 농축시킨 다음, 고진공 건조시켜 ER-886133 (35.2 mg 0.123 mmol, 69.3% 수율)을 수득하였다.

[0814] ER-885477 (25.2 mg, 0.089 mmol)에 티오닐 클로라이드 (2 mL)를 첨가한 다음, 85℃로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 톨루엔과 2회 (각각 5 mL) 공비혼합하면서 농축 건조시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC 칼럼 (워터스 엑스-브리지 C18 19 x 100 mm 칼럼; 0.1% 포름산을 포함하는 물 중 10% - 90% 아세트오니트릴의 선형 구배로 용리함) 상에서 정제하고, 목적 피크를 농축시킨 다음, 고진공 건조시켜 ER-886134 (2.1 mg 0.007 mmol, 7.8% 수율)를 수득하였다.

[0815] 반응식 14를 사용한 ER-889363의 제조: DCM (33 mL) 중 3-부테닐아민 히드로클로라이드, 62 (5.45 g, 50.6 mmol)의 교반 현탁액에 NaHCO₃ (110 g)에 이어서 o-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (13.5 g, 60.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 격렬히 교반한 후, 페닐히드라진 히드로클로라이드 (2.9 g, 20 mmol)를 첨가하고, 교반을 추가 1시간 동안 계속하였다. 완결된 반응 혼합물을 MTBE (70 mL)로 추출한 다음, 20% 수성시트르산 (35 mL), 물 (35 mL)로 순차적으로 세척하고, 농축시켰다. 생성된 자주색 고체 (13.32g)를 NMP (70 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (21 g, 0.15 mol)을 첨가하고, 이어서 (R)-글리시돌-벤질 에테르, 6

(9.98 g, 60.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 22시간 동안 교반한 후, 이것을 물 (300 mL)로 희석하고, MTBE로 2회 (각각 200 mL) 추출하였다. 모든 유기 층을 합하고, 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄/MTBE 1:1)로 처리하여 64, (7.90g, 18.8 mmol, 2 단계로 37% 수율)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[0816] DMAC (94.8 mL) 중 64 (7.90 g, 18.8 mmol)의 교반 용액에 실온에서 아세트산구리 (II) (0.853 g, 4.70 mmol)에 이어서 PdCl₂ (0.416 g, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 O₂ (풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 추가의 PdCl₂ (0.200 g, 1.13 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 가열하고, 6시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 피리딘 (4.5 mL, 56 mmol)으로 키텅하고, 5분 동안 교반한 다음, MTBE (400 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물 (250 mL)로 세척하고, 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 조 황색 오일을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄/MTBE 1:1)에 의해 정제하여 65 (0.740 g, 1.77 mmol, 9.4% 수율, 회수된 기질을 기준으로 하여 31% 수율)를 수득하였다.

[0817] 0℃에서 DCM (14.8 mL) 중 65 (1.480 g, 3.54 mmol)의 냉각된, 교반 용액에 트리에틸실란 (2.96 mL, 18.6 mmol)에 이어서 TFA (4.44 mL, 57.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응 혼합물을 톨루엔과 2회 (각각 60 mL) 공비 혼합한 다음, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄/MTBE 1:1)에 의해 정제하여 66 (1.382 g, 3.29 mmol, 92% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0818] DMF (8.3 mL, 0.11 mol) 중 66 (1.382 g, 3.29 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨 (1.45 g, 10.5 mmol)에 이어서 벤젠티올 (0.360 mL, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 가열한 후, 완결된 반응물을 물 (12 mL)로 희석하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.897 g, 4.11 mmol)를 첨가하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 물 (29 mL)로 희석하고, MTBE로 2회 (각각 40 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (n-헵탄/MTBE 4:1)에 의해 정제하여 67 (847mg, 2.52 mmol, 77% 수율)을 무색 오일로서, 그리고 그의 입체이성질체 (8.3 mg, 0.25 mmol, 7.5% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0819] DCM (4.2 mL) 중 67 (0.847 g, 2.52 mmol)의 교반 용액에 TFA (4.2 mL, 0.055 mol)를 실온에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 완결된 반응 혼합물을 농축시키고, 톨루엔 (20 mL)과 공비혼합하고, 포화 NaHCO₃ (8.5 mL)과 DCM (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄ (2.0 g) 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 중간체를 NMP (2.12 mL) 중에 용해시킨 다음, DIPEA (0.66 mL, 3.8 mmol)에 이어서 3 (0.706 g, 3.03 mmol)을 용해시켰다. 생성된 혼합물을 140℃로 가열하고, 2시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(40 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (10 mL)로 세척하고, 농축시켜 조 생성물을 갈색빛 고체/오일로서 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (n-헵탄/EtOAc 1:1로 용리함) 상에서 정제하여 목적 중간체:3의 4:1 혼합물 (0.684 mg)을 수득하였다.

[0820] 조 중간체 혼합물 (0.684 mg)을 아세토니트릴 (6.0 mL)에 이어서 아이오도트리메틸실란 (0.377 mL, 2.65 mmol) 중에 현탁시킨 다음, 60℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 40℃로 냉각시킨 다음, 물 (3.0 mL)을 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반 하에 실온으로 냉각시켰다. 28% 수성 수산화암모늄 (1.0 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 2회 (각각 20 mL) 추출한 후, 합한 유기 층을 농축시킨 다음, 실리카 겔 (EtOAc 100%로 용리함) 상에서 정제하여 68 또는 ER-889363 (404 mg, 1.36 mmol, 53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0821] DCM (4 mL) 중 ER-889363 (355 mg, 1.194 mmol)의 교반 용액에 p-톨루엔설폰일 클로라이드 (350 mg, 1.836 mmol)에 이어서 DIPEA (0.32 mL, 1.837 mmol) 및 DMAP (10 mg, 0.082 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 완결된 반응물을 물 (2 mL) 및 염수 (2 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지, SP4, 25+M 20 칼럼 부피에 걸쳐 헵탄 중 10 - 60% EtOAc로 용리함) 상에서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ((2R,7R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-7-메틸-1,4-옥사제판-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (476.6 mg, 1.056 mmol, 88.4% 수율)를 수득하였다.

[0822] ((2R,7R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-7-메틸-1,4-옥사제판-2-일)메틸-4-메틸-벤젠설포네이트 (19.4 mg, 0.043 mmol) 및 1,4'-비피페리딘 (30 mg, 0.178 mmol)을 DMAC (0.5 mL) 중에 용해시킨 다음, 150℃에서 10분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 냉각된 반응물을 아세토니트릴 (0.5 mL)로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC (엑스

브리지 C18 칼럼, 0.1% 포름산을 함유하는 물 중 10 - 40% 아세트니트릴의 구배로 용리함)에 의해 정제하였다. 합한 목적 분획을 농축시키고, MeOH (1 mL)로 희석하고, MeOH (2 mL)로 용리하면서 염기성 SiCO_3 칼럼 상에 통과시킨 다음, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-889822 (11 mg, 0.025 mmol, 57.2% 수율)를 수득하였다.

[0823] 다른 실시예:

[0824] ER-890094: DMAC (1 mL) 중 3-(3-(브로모메틸)페닐)보론산 (129.5 mg, 0.603 mmol) 및 1,4'-비피페리딘 (190 mg, 1.129 mmol)의 용액을 150℃에서 10분 동안 마이크로웨이브로 처리한 후, 반응물을 냉각시키고, 농축 건조시켜 후속 단계에 사용될 조 3-([1,4'-비피페리딘]-1'-일메틸)페닐)보론산을 수득하였다.

[0825] EtOH (0.6 mL) 및 톨루엔 (0.6 mL) 중 3 (44.5 mg, 0.191 mmol), 조 3-([1,4'-비피페리딘]-1'-일메틸)페닐)보론산 (86.5 mg, 0.286 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (6 mg, 0.027 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (12 mg, 0.029 mmol) 및 물 중 1 M 탄산나트륨 (0.029 ml, 0.029 mmol)을 함유하는 교반 용액을 70℃로 16시간 동안 가열하였다. 완결된 반응물을 냉각시키고, DCM (10 mL)으로 희석하고, 물 (3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 1:1 DMSO:아세트니트릴 (2 mL)로 희석하고, HPLC (엑스브리지 C18, 0.1% 포름산을 함유하는 물 중 10 - 40% 아세트니트릴로 용리함)에 의해 직접 정제하였다. 목적 생성물을 수집하고, 농축 건조시켰다. 생성된 생성물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, MeOH (5 mL)로 용리하면서 염기성 실리카 플러그 (바이오타지, 1g, SiCO_3) 상에 통과시켜 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 ER-890094 (5 mg, 0.012 mmol, 6.3% 수율)를 수득하였다.

[0826] ER-890244 (63.2 mg, 0.153 mmol, 27.3% 총 수율)를 4-(브로모메틸)페닐)보론산 (134.2 mg, 0.625 mmol) 및 1,4'-비피페리딘 (125 mg, 0.564 mmol)으로 출발하여 ER-890094와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0827] ER-888200: DMF (11 mL) 중 3 (251 mg, 1.077 mmol), (3-포르밀-5-메틸페닐)보론산 (350 mg, 2.135 mmol), 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) (150 mg, 0.214 mmol), 염화리튬 (91 mg, 2.147 mmol), 탄산나트륨 (230 mg, 2.17 mmol) 및 물 중 10% 탄산나트륨 (2.3 ml)을 함유하는 교반 용액을 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응물을 교반 하에 EtOAc (48 mL) 및 물 (12 mL)로 희석한 다음, EtOAc (10 mL)로 용리하면서 셀라이트 545 (1.2g)를 통해 여과하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 2회 (각각 12 mL) 추출하고, 합한 유기 층을 물 (24 mL) 및 염수 (24 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 인터킴 25g, 헵탄 중 20 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제한 후, 목적 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-888200 (163 mg, 0.599 mmol, 55.6% 수율)을 수득하였다.

[0828] ER-888201: 0℃로 냉각시킨 MeOH (2.1 mL) 중 ER-888200 (21mg, 0.077 mmol)의 교반 용액에 소듐 테트라히드로보레이트 (3.2 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 물 (2.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 절반 부피로 농축시킨 다음, EtOAc (19 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (3.9 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 ER-888201 (17.4 mg, 0.63 mmol, 82.4% 수율)을 수득하였다.

[0829] ER-888644: DCM (1.8 mL) 중 ER-888201 (91 mg, 0.332 mmol)의 교반 용액에 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (101 mg, 0.530 mmol)에 이어서 DMAP (2 mg, 0.016 mmol) 및 DIPEA (1.8 mL, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 추가의 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (101 mg, 0.530 mmol)를 첨가하고, 이어서 2시간 동안 교반하였다. 완결된 반응물을 교반 하에 물 (1 mL) 및 DCM (5.2 mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수 (1 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (바이오타지 SP4, 인터킴 25g, 헵탄 중 20 - 100% EtOAc로 용리함) 상에서 정제한 후, 목적 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 ER-888644 (63 mg, 0.212 mmol, 65% 수율)를 수득하였다.

[0830] ER-888645: N-메틸피롤리돈 (2 mL) 중 ER-888644 (20 mg, 0.068 mmol) 및 4-히드록시비피페리딘 (70 mg, 0.692 mmol)의 용액을 150℃에서 15분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 냉각된 반응물을 NMP (4 mL)로 희석하고, HPLC에 의해 C-18 칼럼 (엑스브리지 C18, 0.1% TFA를 함유하는 물 중 10 - 40% 아세트니트릴로 용리함)을 사용하여 직접 정제하였다. 목적 생성물을 수집하고, 농축 건조시켰다. 생성된 생성물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, MeOH (5 mL)로 용리하면서 염기성 실리카 플러그 (바이오타지, 1g, SiCO_3) 상에 통과시켜 농축시키고, 진공 하에 건조시킨 후에 ER-888645 (19.9 mg, 0.056 mmol, 81.5% 수율)를 수득하였다.

- [0831] ER-888646 (17.9 mg, 0.047 mmol, 68.1% 수율)을 ER-888644 (20 mg, 0.068 mmol) 및 4-디메틸아미노피페리딘 (87.6 mg, 0.683 mmol)으로 출발하여 ER-888645와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0832] ER-888647 (15.3 mg, 0.043 mmol, 62.8% 수율)을 ER-888644 (20 mg, 0.068 mmol) 및 1-메틸피페라진 (68.4 mg, 0.683 mmol)으로 출발하여 ER-888645와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0833] ER-889504 (46 mg, 0.108 mmol, 62% 수율)를 ER-888644 (51 mg, 0.174 mmol) 및 1,4'-비피페리딘 (102 mg, 0.606 mmol)으로 출발하여 ER-888645와 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0834] 일반적 스크리닝 검정 및 약리학 전략.
- [0835] 강력하고 선택적인 TLR7/8 화합물을 확인하기 위해, 유사체를 인간 TLR4, TLR7, 및 TLR9 리포터 계열의 세포-기반 패널에 걸쳐 초기에 스크리닝하였다 (추가 세부사항에 대해서는 약리학 물질 및 방법 참조). TLR7에 대해 강력하고 선택적인 화합물의 하위세트를 또한 TLR8 활성화에 대해 (하기 표 3 참조) 및 1차 인간 PBMC 검정 (추가 세부사항에 대해서는 약리학 물질 및 방법 참조)에서 TLR7/8 효력에 대해 시험하였다. 특정 화합물을 단기 생체내 (STIV) 검정으로 진행시켜 마우스 TLR7에 대한 용량-의존성 활성 및 작용-지속기간을 결정하였다 (추가 세부사항에 대해서는 약리학 물질 및 방법 참조). 이어서, 하기 마우스 루푸스 질환 모델: BXSB-Yaa, NZBxNZW, 및 프리스턴:DBA/1 중 하나 이상에서의 영향에 대해 선택 화합물을 평가하였다.
- [0836] 본원에서 실시양태로서 보고된 많은 화합물은 세포주 또는 1차 세포 상에서 발현된 이들 수용체가 합성, 소분자 (CL097, R848) 또는 핵산 (RNA) 리간드에 의해 자극되는 경우에 인간 및 마우스 TLR7 및 인간 TLR8 둘 다에 대해 나노몰 효력을 나타낸다. 반대로, 본원에서 실시양태로서 보고된 대부분의 화합물은 TLR9 경로에 대해 불활성이다.
- [0837] 현행 루푸스 SOC 약물은 항말라리아제, 예컨대 시험관내에서 TLR7/9 활성화를 억제하는 것으로 밝혀진 바 있는 클로로퀸 및 히드록시클로로퀸 (HCQ)을 포함한다. 이는 루푸스 발적을 제어하는데 있어서의 그의 유효성을 적어도 부분적으로 설명할 수 있다. 그러나, 본 개시내용의 실시양태는 유의하게 보다 강력한 억제를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 화합물 ER-899742 (상기에 나타내고 논의됨)는 HCQ 대비 RNA-Ig TLR7/8 자극에 대해 대략 1000배 더 강력한 것으로 밝혀졌다 ($IC_{50} = 0.0009 \mu M$, HCQ $IC_{50} \sim 1.5 \mu M$). 이는 ER-899742가 현행 루푸스 치료에 비해 훨씬 더 효과적인 TLR7/8 경로 억제를 제공할 것임을 시사한다. 이는 하기 표 1에 제시된 결과에 의해 입증된다.
- [0838] <표 1> 히드록시클로로퀸 (플라케닐)과 비교한 화합물 ER-899742의 효력 및 선택성.

세포 포맷:	리간드:	수용체(들):	분석물:	ER-899742 IC ₅₀ (uM)	HCQ ² IC ₅₀ (uM)
HEK-293	LPS	인간 TLR4	NfκB-루시페라제	>10	N.D.
HEK-293	CL097	인간 TLR7	NfκB-루시페라제	0.006	N.D.
HEK-293	CpG-ODN	인간 TLR9	NfκB-루시페라제	>10	N.D.
Hu PBMC	¹ RNA-Ig	인간 TLR7/8	IL-6	0.0009	1-2
Hu PBMC	LPS	인간 TLR4	IL-6		>10
Hu PBMC	CpG-ODN	인간 TLR9	IL-6		0.15-0.30
표 기호설명: ¹ RNA-Ig = 항체와 복합체를 형성한 U1snRNA 스템 루프 IV 서열로부터 유래된 ssRNA (추가 세부사항에 대해서는 물질 및 방법 참조) ² HCQ = 히드록시클로로퀸					

- [0839]
- [0840] ER-899742 대 히드록시클로로퀸의 비교 효력을 시험관내 약리학에서 하기 기재된 바와 같은 HEK 293 세포주에서 클로닝된 TLR7 및 8을 사용하여 추가로 연구하였다. 마우스 TLR7에 대한 효과를 또한 비교하였다. 발광 세기를 판독하기 전에 세포를 TLR7/8 효능제 CL097로 미리-결정된 ED₇₀₋₈₀: HEK-hTLR7에 대해 3 ug/ml, HEK-mTLR7에 대해 1.5 ug/ml 및 HEK-hTLR8에 대해 12 ug/ml에서 밤새 자극하였다. 3회의 시험을 수행하고, IC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism) 6 비선형 회귀 곡선 피트를 사용하여 결정하였다. 개별 시험 결과 및 그의 평균을 표 2에 제시하였다. 데이터는 이 검정에서 ER-899742가 HEK/TLR7 세포주에서 0.024 uM의 평균 IC₅₀ 및 HEK/TLR8 세포주에서 0.0024 uM의 평균 IC₅₀을 갖는다는 것을 제시한다.

[0841] <표 2> 히드록시클로로퀸과 비교하여 TLR7 및 TLR8 반응에 대해 효과를 갖는 ER-899742.

세포 포맷:	시험	IC50 (uM)	
		ER-899742	HCQ
HEK-mTLR7 ¹	1	0.066	13.85
	2	0.071	13.53
	3	0.076	15
	평균	0.071	14.13
HEK-hTLR7	1	0.024	6.8
	2	0.023	14.55
	3	0.026	5.95
	평균	0.024	9.10
HEK-hTLR8	1	0.002	>>10
	2	0.0025	>>10
	3	0.0026	>>10
	평균	0.0024	>>10

¹mTLR7, 마우스 TLR7; hTLR7, 인간 TLR7; hTLR8, 인간 TLR8

[0842]

[0843] <표 3> HEK-293 검정 포맷 (추가적 세부사항에 대해서는 물질 및 방법 참조)에서의 인간 TLR8에 대한 선택 화합물의 효력.

화합물 번호	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)	화합물 번호	HEK/ hTLR8 IC50 (μM)
ER-878952	0.0060	ER-886858	0.0020
ER-878952	0.0195	ER-886869	0.1610
ER-879484	0.0180	ER-886949	0.0780
ER-879713	0.0800	ER-886953	0.0660
ER-880191	0.0100	ER-886955	0.0830
ER-880639	0.0500	ER-887138	0.0130
ER-885047	0.0940	ER-887139	0.0080
ER-885113	0.0110	ER-887142	0.1150
ER-885493	0.1007	ER-887143	0.1480
ER-885612	0.0550	ER-887144	0.0480
ER-885618	0.0050	ER-887145	0.1050
ER-885621	0.0250	ER-887199	0.0770
ER-885892	0.0370	ER-887253	0.0020
ER-885906	0.0200	ER-887258	0.1750
ER-885930	0.1470	ER-887259	0.0005
ER-886355	0.0660	ER-887261	0.0770
ER-886431	0.0310	ER-887269	0.0032
ER-886507	0.1820	ER-887271	0.0016
ER-886508	0.1860	ER-887272	0.0029
ER-886509	0.1190	ER-887443	0.1380
ER-886514	0.0050	ER-887444	0.1930
ER-886530	0.0050	ER-887526	0.1220
ER-886532	0.0300	ER-887528	0.1350
ER-886533	0.0140	ER-887538	0.0850
ER-886565	0.0290	ER-887539	0.0005
ER-886567	0.0050	ER-887540	0.0030
ER-886568	0.0050	ER-887586	0.1265
ER-886624	0.0860	ER-887587	0.0018
ER-886625	0.0100	ER-887588	0.0005
ER-886626	0.0050	ER-887722	0.0210
ER-886629	0.0050	ER-887723	0.0090
ER-886814	0.0600	ER-887724	0.0060
ER-886816	0.1070	ER-887725	0.0010
ER-886818	0.0810	ER-887927	0.0005
ER-886820	0.0780	ER-887928	0.0110
ER-886854	0.0460	ER-890963	0.0028
ER-886857	0.0720	ER-894594	0.1160

[0844]

[0845]

단기 생체내 (STIV) 검정: 마우스 TLR7에 대한 생체내 화합물 효력을 평가하기 위해, 단기 생체내 (STIV) 검정을 이용하였다. 간략하게, 마우스에게 화합물을 경구로 투여한 후, 다양한 시점에서 효능제 R848을 피하로 주사하여 TLR7을 자극하였다. 이어서, R848 자극 후의 혈장 IL-6 수준을 ELISA에 의해 측정하여 화합물 효력 및 작용-지속기간을 평가하였다. 중요하게는, R848로의 시험관내 또는 생체내 자극 후의 시토카인 생산은 TLR7-결핍 마우스를 이용한 경우에 완전히 TLR7-의존성인 것으로 밝혀졌다. 따라서, STIV 검정에서 화합물의 활성은 확실히 TLR7 경로의 그의 조절에 기인한 것일 수 있다. 300 mg/kg에서의 ER-899742의 단일 경구 용량은 생체내에서 R848/TLR7/IL-6 경로를 적어도 24시간 동안 완전히 억제한다 (도 1a 및 도 1b 참조). 화합물의 패널에 대한 STIV 검정 효력의 개요를 하기 표 4에 나타냈다.

[0846] <표 4> 선택 화합물에 대한 단기 생체내 (STIV) 검정 데이터 개요.

		% 억제 vs. 비히클															
		ER-878419	ER-878629	ER-878952	ER-885493	ER-886611	ER-886788	ER-886814	ER-886820	ER-886948	ER-886953	ER-887137	ER-887145	ER-887259	ER-887268	ER-887269	ER-887270
시간	용량 (mg/kg)																
3h	11					53							67				
	22				39												
	33					90	0	93	93	46	99	100	97				
	67				86												
	100					100	0	100	100	89	99	100	99				
	200				88												
	300	90	60			X	24	100	100	100	99	100	X				
5h	22				26												
	67				99												
	200				94												
6h	11					0							32		80		
	33					90	0	57	68	35	99	99	91	84	98	95	98
	100					100	27	100	96	44	99	100	99	99	99	100	
	300	60	54			X	26	100	100	81	99	100	X	99		98	
	200			93													
12h	400				76												
	600			95													
	33																37
13hr	100																81
	300																99
	22				0												
	67				5												
18h	200			90	29												
	600			96													
	11					19							0		25		
19hr	33					0	0	14	43	0	23	38	0	15	63	9	
	100					100	17	19	35	5	45	63	96	62	95	58	
	300	30	14			X	28	100	39	49	99	100	X	99		95	
	33																25
24hr	100																26
	300																100

[0847] X = 마우스는 이 용량을 견디지 못함.

시간	용량 (mg/kg)	ER-887586	ER-887723	ER-887724	ER-887725	ER-887927	ER-888070	ER-888201	ER-888281	ER-888288	ER-888320	ER-888321	ER-888322	ER-888480	ER-889469
3h	33			99	99				78	100		98			100
	100			99	99				92	98	100	100			100
	200														
	300			99	99										
6h	11													85	
	33	62	100	99	99	100	88	35	45	78	78	86	99	100	100
	100	99	100	99	99	100	100	50	75	99	94	100	100	100	100
	300	100	100	99	99	100	100	40		97			100		
13hr	11														
	33										9	87			
	100										31	100			
	300														
19hr	1.22					56									
	3.67					70									
	11					94								63	
	33	15	77	83	90	98	70	45	0	50		59	24	89	
24hr	100	45	97	91	91	100	90	71	61	53		59	82	98	73
	300	95	100	99*	99	100	99	79					100		
	11														
	33									14					
	100									0					
	300									55					

*4/12 마우스는 화합물과 비상용성인 것으로 발견됨

[0848]

		ER-889470	ER-889556	ER-889601	ER-889745	ER-890093	ER-890223	ER-890311	ER-890345	ER-890346	ER-890931	ER-890963	ER-890964	ER-893881	ER-894206	ER-894550
시간	용량 (mg/kg)															
3h	33	100	100				93	88	100	99	100	90	96	95	96	
	67															
	100	98	100	96	93	92	99									
6h	11															
	33	96	100	95	94	92	82					98		82	85	98
	100	100	100	90	84	95	99					99		99	98	
13hr	300											100				
	33				0	98						31		0	42	72
	100				99	100						80		19	77	97
19hr	300				95							100				99
	1.22		44													
	3.67		89					0								
24hr	11		29					0	48	0	0					
	33		47		0			0	52	20	53	45	0			
	100	78	98	96	52		88									
24hr	33				0											48
	100				64							50				71
	300				100							100				99

		ER-894551	ER-895204	ER-897968	ER-897969	ER-898566	ER-898694	ER-898946	ER-899017	ER-899018	ER-899122	ER-899193	ER-899285
시간	용량 (mg/kg)												
6h	11	98									98		
	33		98	81	0	100	93	61	34				
	100					99				73		43	75
13hr	300												
	11	52									37		
	33	56	22	3	29	73	2	2	0		90		
24hr	100	98	43	35	54	86	36	16	0	12	100	52	0
	300	X	99	85	71	98	53	55	10		X		
	11										0		
24hr	33	53	39	0	0	0	0	28			15		
	100	91	39	8	4	30	0	0	0		89		
	300	X	78	80	29	100	35	34	0		X		

X = 마우스는 이 용량을 견디지 못함.

[0849]

		ER-899322	ER-899337	ER-899369	ER-899417	ER-899418	ER-899457	ER-899464	ER-899476	ER-899477	ER-899481	ER-899616
시간	용량 (mg/kg)											
6h	100	95	99	98	71	19	100	99	99	96	54	79
13hr	100	70	30	62	0	10	74	96	65	68	5	27

		ER-899619	ER-899688	ER-899718	ER-899722	ER-899742	ER-899745	ER-899820	ER-899835	ER-899836
시간	용량 (mg/kg)									
6h	100	79	100	74	89	100	100	97	99	99
13hr	100	35	96	51	33	61	5	20	79	88

[0850]

[0851]

마우스 루푸스 질환 모델. (1) NZB/W 군주가 인간 루푸스, 예컨대 DNA-연관 자가반응성, 단백뇨 및 면역-복합체 매개 신염의 많은 특징을 나타내는, 다유전자 병인을 갖는 자발성 질환을 발생시키고, (2) 양성 TLR7 및/또

는 TLR9 표적 검증 결과가 두 질환 모델 모두에 대해 보고되었기 때문에, 2가지의 구별되는 루푸스 질환 모델 (NZB/W 및 프리스탄)을 화합물 POC 평가를 위해 선택하였다.

- [0852] SLE 질환 모델에서 ER-899742에 대한 주요 발견은 다음과 같다 (도 2a-도 2c, 도 3a-도 3e, 및 도 7a-도 7g 및 표 7 참조):
- [0853] 1) 33 내지 300 mg/kg의 몇몇 용량에서의 ER-899742는 NZB/W 모델에서 현저한 생존 이익을 얻었으며, 유의하게 감소된 단백질 및 사구체신염의 조직학적 징후에 상응한다.
- [0854] 2) ER-899742는 프리스탄 모델에서 다양한 자가-항체 특이성을 억제하였으며, RNA-관련 반응성, 예컨대 항-RiboP 역가에 특히 강건한 영향을 미쳤다. 전혈 중 일부 IFN-조정된 유전자의 감소된 발현은 이 모델에서 ER-899742로의 처리로 인한 것이다. 이 모델에서 ER-899742에 의한 관절염의 제어가 또한 관찰되었다.
- [0855] SLE 질환 모델에서 ER-899464에 대한 주요 발견은 다음과 같다 (도 4-5 참조):
- [0856] 1) 33 내지 300 mg/kg의 몇몇 용량에서 ER-899464는 유의하게 감소된 단백질이 수반된 NZB/W 모델에서 현저한 생존 이익을 얻었다.
- [0857] 2) ER-899464는 프리스탄 모델에서 다양한 자가-항체 특이성을 억제하였으며, RNA-관련 반응성, 예컨대 항-RiboP 역가에 특히 강건한 영향을 미쳤다.
- [0858] 약리학 물질 & 방법:
- [0859] 시험관내 약리학:
- [0860] HEK-293 세포 (ATCC)를 조작하여 인간 E-선택틴 유전자 (수탁 번호 NM_000450)의 프로모터로부터의 염기쌍 -2241bp 내지 -254bp를 함유하는 플라스미드 pGL3 (프로메가(Promega))로부터 유래된 NF-카파B 전사 인자 유도성 E-선택틴 (ELAM-1) 루시페라제 리포터를 안정하게 발현시켰다. 이어서, 이들 세포를 후속적으로 조작하여 인간 TLR4, TLR7 또는 TLR9 전장 ORF cDNA를 안정하게 및 개별적으로 발현시켰다. 인간 TLR4 cDNA (수탁 번호 NM_138554)를 pcDNA 3.0 발현 벡터 (인비트로젠(Invitrogen)) 내로 클로닝하였다. TLR4 형질감염 세포를 또한 조작하여 인간 MD-2 보조-수용체를 발현시키고 [MD-2 cDNA (수탁 번호 NM_015364)를 pEF-BOS 벡터 내로 클로닝 함], 배지 중에 10nM 가용성 CD14 (알앤디 시스템즈(R&D Systems))로 보충하여 LPS 반응성을 최적화하였다. 인간 TLR9 cDNA (수탁 번호 NM_017442)를 p블루스크립트(pBluescript) II KS 벡터 (애질런트(Agilent)) 내로 클로닝하였다. 인간 TLR7 cDNA (수탁 번호 NM_016562)를 오리진(Origene)으로부터 입수하였다. 인간 TLR8 (수탁 번호 NM_138636) 또는 마우스 TLR7 (수탁 번호 NM_133211)을 안정하게 발현하는 HEK-293 세포를 인비보젠으로부터 구매하고, 이어서 pNiFty2(NF-카파B)-루시페라제 리포터 플라스미드 (인비보젠)로 안정하게 형질감염시켰다. 각각의 세포 유형을 384-웰 플레이트 내로 2.22×10^5 개 세포/ml의 밀도로 10% 소 태아 혈청 (FBS)을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에 플레이팅하고, 37°C, 5% CO₂에서 2일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 다양한 농도의 길항제 화합물을 첨가하였다. 이어서, 세포를 추가로 30분 동안 인큐베이션한 후, 적절한 TLR 효능제를 다음과 같이 첨가하였다 (최종 농도를 나타냄): TLR4에 대해 10 ng/ml의 리포폴리사카라이드 (LPS; 시그마(Sigma)), 인간 TLR7 및 TLR8 및 마우스 TLR7에 대해 3 ug/ml의 CL097 (인비보젠), 및 TLR9에 대해 0.6 uM의 CpG-2006-2A [시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)에 의해 합성된, 포스포로티오에이트 백본을 갖는 서열: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (서열 1)]. 이어서, 세포를 밤새 인큐베이션하고, NF-카파B 의존성 루시페라제 리포터 활성화를, 제조업체의 제안된 프로토콜에 따라 스테디글로(SteadyGlo)® (프로메가) 또는 스테디라이트(SteadyLite)™ (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 시약을 사용하여 발광을 측정함으로써 정량화하였다.
- [0861] 인간 PBMC 세포-기반 검증. 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 새로-채취한 헤파린첨가된 (10 USP 단위/ml, 호스피라(Hospira), 일리노이주 레이크포레스트) 건강한 공여자 전혈로부터 밀도 구배 (히스토파크(Histopaque)® 1077, 시그마, 인크., 미주리주 세인트 루이스)에 의해 분리하였다. 간략하게, 25 ml 혈액을 50 ml 원추형 튜브에서 15 ml PBS (Ca²⁺, Mg²⁺ 없이)로 희석하고, 12 ml 히스토파크를 적주 천자침을 사용하여 바닥에 깔았다. 튜브를 1200rpm (350xg)으로 45분 동안 원심분리하고, PBMC를 백혈구 연층으로부터 수집하였다. 이어서, 세포를 PBS 중에서 2회 세척하고, 적혈구를 실온에서 5분 동안 5 ml 염화암모늄 용액 중 현탁액 (1X 적혈구 용해 완충제, 이바이오사이언스(eBioscience))에 의해 용해시켰다. PBS에서 최종 세척 후, PBMC를 L-글루타민 (인비트로젠)을 함유하는 RPMI-1640 배지 중에 2×10^6 개/ml의 최종 농도로 재현탁시키고, 25 mM HEPES (미디에테크, 인크.(Mediatech, Inc.), 버지니아주 마나사스), 10% 소 태아 혈청 (하이클론(HyClone), 유타주 로간), 및

페니실린-스트렙토마이신-글루타민 (미디어테크)으로 보충하고, 조직 배양물 처리된 96-웰 플레이트 (팔콘 (Falcon))에 100 μ l/웰 (2×10^5 개 세포/웰)로 플레이트하였다.

[0862]

100% DMSO 중에 가용화되고 연속 희석된 길항제 화합물을 세포에 삼중으로 첨가하여 0.1% DMSO (v/v)의 최종 농도를 수득하였다. PBS 중에 가용화되고 연속 희석된 히드록시클로로퀸 (아크로스 오르가닉스(Acros Organic s))을 세포에 삼중으로 첨가하였다. PBMC를 37°C, 5% CO₂에서 30분 동안 길항제 화합물 또는 HCQ와 함께 인큐베이션한 후, 웰당 100 μ l 완전 배지 중 다양한 TLR 효능제 시약을 다음과 같이 첨가하였다 (최종 농도를 나타냄): TLR7 및 TLR8에 대해 1 μ M의 R848 (레시퀴모드; GL신테시스(GLSynthesis), 매사추세츠주 우스터), TLR4에 대해 10 ng/ml의 LPS (시그마), 및 TLR9에 대해 5 μ g/ml의 CpG-2216 (인비보젠). 루푸스 환자에서 RNA-함유 자가-항체 면역 복합체를 모방하는 TLR7/8 효능제를 제조하기 위해, 인간 U1 snRNA 스템 루프 IV로부터 유래된 서열 [포스포로티오에이트 백본을 갖는 서열: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUCCCC (서열 2)]을 갖는 26-량체 RNA를 합성하였고 (디마콘 인크.(Dharmacon, Inc.), 콜로라도주 라파예트), 이는 이전에 강력한 TLR7 및 TLR8 효능제인 것으로 밝혀진 바 있다. 이러한 RNA 분자를 혈청-무함유 RPMI 중에 2.5 μ M로 희석하고, RNA와 또한 교차-반응하는 마우스 항-인간 단일 가닥 DNA 모노클로날 항체 (MAB3034, 밀리포어 인크.(Millipore, Inc.), 매사추세츠주 빌러리카)를 1:25 희석으로 또는 1 μ g/ml로 첨가하였다. 생성된 "RNA-Ig" 자극을 15-30분 동안 실온에서 인큐베이션한 후에 세포에 첨가하였다. PBMC를 37°C, 5% CO₂에서 20시간 동안 다양한 TLR 효능제와 함께 인큐베이션하였다. 세포 배양 상청액을 수집하고, 다양한 인간 시토카인의 수준을 제조업체의 권장된 프로토콜 (BD 바이오사이언시스 인크.(BD Biosciences, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고)에 따라 표준 ELISA 절차에 의해 지시된 바와 같이 평가하였다. 결과를 표 5에 제시하였다. 후속 검정에서 (표 6), 다양한 TLR7/8 리간드에 의한 것이지만, TLR9의 DNA-매개 활성화에 의한 것은 아닌 정상 PBMC의 자극을 차단하는 ER-899742의 능력을 검사하였다. 이 검정에서, 세포를 96-웰 플레이트에서 100 μ l에서 1×10^5 개 세포/웰로 플레이트하였다.

[0863] <표 5> 선택된 화합물에 대한 PBMC 검정 데이터 개요

화합물 번호	인간 PBMCs IC ₅₀ (μM)	화합물 번호	인간 PBMCs IC ₅₀ (μM)
ER-878952	0.151	ER-886858	0.015
ER-878952	0.151	ER-886859	0.107
ER-879570	0.113	ER-886860	0.240
ER-879689	1.240	ER-886866	0.050
ER-880639	0.169	ER-886867	0.034
ER-884884	0.204	ER-886868	0.050
ER-885493	0.180	ER-886869	0.112
ER-885612	0.614	ER-886912	0.383
ER-885618	0.023	ER-886913	0.520
ER-885807	0.331	ER-886949	0.032
ER-885906	0.033	ER-886950	0.114
ER-886131	0.098	ER-886951	0.079
ER-886133	0.127	ER-886953	0.026
ER-886134	0.277	ER-886955	0.129
ER-886211	0.175	ER-886957	0.017
ER-886355	0.177	ER-886958	0.034
ER-886360	0.486	ER-887137	0.002
ER-886516	0.056	ER-887138	0.004
ER-886564	0.108	ER-887139	0.005
ER-886565	0.095	ER-887140	0.110
ER-886567	0.022	ER-887141	0.049
ER-886568	0.079	ER-887142	0.147
ER-886605	0.021	ER-887143	0.013
ER-886606	0.015	ER-887144	0.063
ER-886608	0.001	ER-887145	0.015
ER-886609	0.004	ER-887146	0.038
ER-886624	0.023	ER-887177	0.000
ER-886625	0.091	ER-887199	0.117
ER-886626	0.080	ER-887252	0.002
ER-886787	0.076	ER-887253	0.001
ER-886820	0.062	ER-887258	0.055
ER-886853	0.004	ER-887259	0.001
ER-886854	0.020	ER-887260	0.004
ER-886855	0.034	ER-887261	0.120
ER-886856	0.111	ER-887262	0.103
ER-886857	0.098	ER-887268	0.005
ER-887270	0.001	ER-887269	0.001
ER-887271	0.002	ER-888603	0.007
ER-887272	0.002	ER-888604	0.006

[0864]

ER-887442	0.047	ER-888644	0.019
ER-887443	0.032	ER-888645	0.047
ER-887526	0.050	ER-888646	0.003
ER-887528	0.056	ER-888647	0.012
ER-887538	0.048	ER-888701	0.018
ER-887539	0.000	ER-888896	0.050
ER-887540	0.001	ER-888977	0.217
ER-887586	0.098	ER-889469	0.013
ER-887587	0.001	ER-889470	0.012
ER-887588	0.001	ER-889504	0.002
ER-887589	0.036	ER-889556	0.010
ER-887612	0.053	ER-889557	0.085
ER-887722	0.065	ER-889571	1.000
ER-887723	0.007	ER-889728	0.021
ER-887724	0.006	ER-889744	0.008
ER-887725	0.002	ER-889745	0.046
ER-887927	0.000	ER-889745	0.046
ER-887960	0.041	ER-889746	0.073
ER-888070	0.003	ER-889822	0.025
ER-888200	0.016	ER-890093	0.022
ER-888201	0.004	ER-890108	0.009
ER-888202	0.008	ER-890113	0.022
ER-888203	0.105	ER-890119	0.008
ER-888204	0.022	ER-890120	0.005
ER-888205	0.040	ER-890121	0.011
ER-888285	0.014	ER-890186	0.001
ER-888286	0.223	ER-890187	0.079
ER-888288	0.015	ER-890188	0.087
ER-888288	0.015	ER-890189	0.114
ER-888289	0.011	ER-890250	0.116
ER-888321	0.022	ER-890252	0.042
ER-888322	0.018	ER-890253	0.064
ER-888330	0.154	ER-890342	0.121
ER-888479	0.091	ER-890344	0.002
ER-888480	0.001	ER-895472	0.161
ER-890345	0.001	ER-895477	0.013
ER-890346	0.006	ER-897385	0.142
ER-890831	0.001	ER-897445	0.104
ER-890963	0.002	ER-897446	0.053
ER-890964	0.001	ER-897447	0.100
ER-892253	0.066	ER-897827	0.039
ER-893881	0.009	ER-897828	0.021

[0865]

ER-893926	0.008	ER-897922	0.064
ER-893948	0.150	ER-897938	0.016
ER-894149	0.031	ER-897940	0.021
ER-894150	0.004	ER-897945	0.002
ER-894152	0.175	ER-897964	0.020
ER-894154	0.143	ER-897965	0.010
ER-894155	0.042	ER-897967	0.013
ER-894159	0.042	ER-897968	0.001
ER-894160	0.011	ER-897969	0.007
ER-894483	0.209	ER-7982	0.009
ER-894484	0.174	ER-899285	0.007
ER-894504	0.005	ER-899287	0.120
ER-894545	0.005	ER-899293	0.013
ER-894546	0.069	ER-899295	0.032
ER-894547	0.012	ER-899332	0.014
ER-894548	0.028	ER-899337	0.002
ER-894549	0.014	ER-899366	0.001
ER-894550	0.097	ER-899367	0.012
ER-894551	0.003	ER-899414	0.025
ER-894552	0.017	ER-899415	0.013
ER-894594	0.087	ER-899416	0.431
ER-894655	0.005	ER-899417	0.001
ER-894656	0.007	ER-899418	0.005
ER-895200	0.026	ER-899431	0.347
ER-895204	0.023	ER-899457	0.003
ER-895310	0.034	ER-899459	0.016
ER-895324	0.001	ER-899464	0.001
ER-895325	0.026	ER-899476	0.003
ER-895326	0.002	ER-899477	0.006
ER-895327	0.026	ER-899479	0.002
ER-898563	0.122	ER-899481	0.008
ER-898565	0.198	ER-899588	0.007
ER-898566	0.011	ER-899688	0.011
ER-898694	0.002	ER-899742	0.001
ER-898707	0.002	ER-899745	0.004
ER-898914	0.168	ER-899134	0.010
ER-898919	0.055	ER-899140	0.011
ER-898921	0.302	ER-899152	0.036
ER-898922	> 1.00	ER-899154	0.014
ER-898923	0.631	ER-899160	0.252
ER-898946	0.002	ER-899161	0.125
ER-899017	0.004	ER-899193	0.009

[0866]

ER-899018	0.009	ER-899278	0.001
ER-899019	0.014	ER-899282	0.034
ER-899020	0.035	ER-899616	0.054
ER-899021	0.005	ER-899619	0.033
ER-899121	0.142	ER-899626	0.001
ER-899122	0.080		

[0867]

[0868] <표 6> 히드록시클로로퀸과 비교하여 다중 리간드에 걸친 인간 PBMC에서의 ER-899742에 의한 IL-6 및 IFN- α 차단

화합물	공여자 #	IC50 (μM)									
		SL4-Ig		RNA40-DOTAP		R848		ODN2006-DOTAP		ODN2216-Ig	
		IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α	IL-6	IFN-α
ER-899742	1	0.0077	NA ¹	0.035	0.017	0.0034	0.01	>10	>10	NA	NA
	2	0.0032	NA	0.023	NA	0.0065	NA	>10	NA	>10	NA
	3	0.0043	NA	0.054	0.0096	0.007	NA	>10	>10	>10	NA
	4	0.0043	0.0022	0.033	0.018	0.0049	0.012	>10	>10	>10	>10
	5	0.0025	NA	0.029	NA	0.0055	NA	>10	NA	NA	NA
	6	0.0033	0.0005	0.014	0.011	0.0081	0.011	>10	>10	>10	>10
	Ave.	0.0042	0.0014	0.0313	0.0139	0.0059	0.011	>10	>10	>10	>10
HCQ	1	5.2	NA	10	0.49	>10	1.25	1.2	0.91	NA	NA
	2	3.7	NA	10.75	NA	>10	NA	1.24	NA	0.6	NA
	3	3.2	NA	>10	0.41	>10	NA	1.54	4.1	7.3	NA
	4	3.6	0.459	15.5	0.99	>10	2.57	2.4	3.1	1.24	0.28
	5	4.3	NA	18	NA	>10	NA	1.58	NA	NA	NA
	6	4.6	0.324	6.1	0.502	>10	2.03	2.37	3.96	0.38	0.29
	Ave.	4.10	0.3915	12.07	0.598	>10	1.95	1.72	3.02	2.38	0.29

¹ NA, 검출 한계 미만의 값 또는 중복값은 높은 변동성을 나타내었기 때문에 제시되지 않은 데이터

[0869]

[0870]

마우스 비장 세포-기반 검정. 비장을 CO₂에 의해 안락사시킨 암컷 BALB/c 마우스 (잭슨 랩스(Jackson Labs), 메인주 바 하버)로부터 수확하였다. 비장을 40 μm 나일론 세포 스트레이너를 통해 통과시킴으로써 단세포 현탁액을 수득하였다. 세포를 50 ml PBS (미디어테크, 인크., 버지니아주 마나사스)로 2회 세척하고, 적혈구를 실온에서 5분 동안 5 ml RBC 용해 완충제 (이바이오사이언스, 인크., 캘리포니아주 샌디에고) 중에서 용해시켰다. 세포를 PBS 중에서 2회 더 세척하고, 보충된 RPMI-1640 중에 2.5X10⁶개 세포/ml로 최종적으로 재현탁시켰다. 세포를 96-웰 조직 배양물 처리된 플레이트 (팔콘)에 100 μl/웰 (2.5X10⁵개 세포/웰)로 플레이트하였다. 100% DMSO 중에 가용화된 화합물의 연속 희석물을 세포에 삼중으로 첨가하여 0.1% DMSO의 최종 농도를 수득하였다. 세포를 37℃, 5% CO₂에서 30분 동안 화합물과 함께 인큐베이션한 후, 370nM R848의 최종 농도를 위해 완전 배지 중 740 nM R848 (레시퀴모드; GL신테시스, 매사추세츠주 우스터) 100 μl/웰을 첨가하였다. 세포를 37℃, 5% CO₂에서 20시간 동안 인큐베이션하였다. 배양물 상청액을 수집하고, IL-6의 수준을 제조업체의 권장된 프로토콜 (BD 바이오사이언시스 인크., 캘리포니아주 샌디에고)에 따라 표준 ELISA 절차에 의해 평가하였다. 데이터를 하기 표 7에 나타내었다.

[0871] <표 7> 마우스 비장세포 결과

화합물 번호	마우스 비장세포 IC ₅₀ (μM)	화합물 번호	마우스 비장세포 IC ₅₀ (μM)
ER-878952	1.611	ER-889601	0.179
ER-885493	0.517	ER-889745	0.090
ER-887253	0.049	ER-890093	0.088
ER-887268	2.124	ER-890311	0.428
ER-887722	0.463	ER-890831	0.170
ER-887723	0.047	ER-890963	0.250
ER-887724	0.070	ER-893881	0.270
ER-887927	0.026	ER-893948	0.420
ER-888070	0.076	ER-894152	0.660
ER-888288	0.135	ER-894655	0.084
ER-888480	0.087	ER-894656	0.023
ER-889469	0.097	ER-895204	0.051
ER-889470	0.152	ER-895325	0.120
ER-889556	0.432	ER-895326	0.090

[0872]

[0873] 생체내 약리학:

[0874]

단기 생체내 (STIV) 검정. 6 내지 8주령 암컷 BALB/c 마우스 (잭슨 랩스, 메인주 바 하버)에게 0.5% 수성 메틸-셀룰로스 (시그마, 미주리주 세인트 루이스) 중에 제제화된 길항제 화합물을 200 ul 부피로 경구 위관영양에 의해 투여하였다. 그 후의 다양한 시점에, 마우스에게 15 ug R848 (레시퀴모드; GL신테시스, 매사추세츠주 우스터)을 100 ul 부피로 피하로 (s.c.) 주사하여 TLR7을 자극하였다. 혈장을 심장 천자에 의해 수집한 다음, TLR7 자극 1.5시간 후에 IL-6의 수준을 제조업체의 권장된 프로토콜 (알앤디 시스템즈)에 따라 표준 ELISA 절차에 의해 평가하였다.

[0875]

마우스 루푸스 질환 모델 군주. 암컷 NZBWF1/J 마우스를 잭슨 랩스 (메인주 바 하버)로부터 구매하였고, 이들은 둘 다 자발성 루푸스 질환을 나타낸다. 암컷 DBA/1 마우스를 하틀란 레보라토리즈(Harlan Laboratories) (인디애나주 인디애나폴리스)로부터 구매하고, 나타낸 연령에서 0.5 ml 프리스탄 (2,6,10,14-테트라메틸펜타데칸; 시그마, 미주리주 세인트 루이스)의 복강내 주사를 제공하여 루푸스 질환을 화학적으로 유도하거나, 또는 0.5 ml PBS의 복강내 주사를 제공하여 연령-매치된, 비-질환 대조군 마우스를 생성하였다.

[0876]

한 실시양태의 추가적 시험을 도 2a 내지 도 2c에 제시하였으며, 이는 NZBxNZW 군주 (하기에 NZBWF1/J 또는 NZB/W로 약기함) 루푸스 질환 모델에서 ER-899742의 시험을 입증한다. 암컷 NZBWF1/J 마우스를 5주령에서 공급하고, 기준 채혈을 수행하고, 마우스를 항-dsDNA 역가에 따라 질환 진행에 대해 모니터링하였다. 27주의 연령에서, 마우스를 등가 중앙 항-dsDNA 역가를 갖는 군으로 무작위화하고, 29주령에서 비히클 (Veh; 0.5% 메틸-셀룰로스) 단독 또는 33, 100 또는 300mg/kg로 1일-1회 경구로 (QD PO) 처리하였다. 17주의 처리 후 46주령에서 마우스를 채혈하고, 항-dsDNA 역가에 대해 시험하였다. 모든 마우스를 50주령 (21주의 화합물 처리)에서 희생시켰다. 도 2a는 종결 직전에 50주령에서 (21주의 처리 후), 소변을 개별 마우스로부터 수집하고, 뇨 알부민 크레아티닌 비 (UACR, 단백뇨)를 신장 기능의 간접 측정으로서 각각의 동물에 대해 결정한 것을 제시한다. 도 2b는 이 연구에서 최고 및 최저 용량 군에 대해 관찰한 사망률의 타임코스를 제시한다. 화합물 처리로 어떠한 사망률도 관찰되지 않았다. 또한, 중간 용량 군에서 어떠한 사망률도 관찰되지 않았다 (제시되지 않음). 도 2c는 46주령에서의 17주의 투약 후 항-dsDNA 역가에 대한 처리의 영향을 제시한다. 어떠한 통계적으로 유의한 효과도 관찰되지 않았다.

[0877]

시험의 종료 시 신장을 도 2a 내지 2c에서 시험된 동물로부터 수집하고, 24시간 동안 10% 포르말린 중에 고정하고, 파라핀에 포매하고, H&E 염색 절편을 맵검 방식으로 조직병리학 평가를 위해 생성하였다 (등급 0/1+: WNL 내지 최소; 등급 2: 경미함; 등급 3: 중간 내지 현저함; 등급 4: 중증). 결과를 표 8에 나타냈다.

[0878] <표 8>

	비히클	ER-899742, 33 mpk	ER-899742, 100 mpk	ER-899742, 300 mpk
시험된 마우스 총 #	19	18	17	18
GN 점수				
0	0	11	15	9
2+	1	5	1	7
3+	4	1	1	0
4+	14	1	0	2
등급 3 및 4 의 합한 발생률 %	74%	11%	6%	11%

[0879]

[0880]

ELISA에 의한 자가-항체 역가의 평가. 항-dsDNA, -Sm/nRNP, -RiboP, 및 -히스톤 역가를 표준 ELISA 접근법에 의해 평가하였다. 간략하게, 96-웰 EIA/RIA ELISA 플레이트 (코닝(Corning))를 실온에서 90분 동안 PBS 중 희석된 항원 100 ul로 다음과 같이 코팅하였다 (최종 농도를 나타냄): 10 U/ml Sm/nRNP 복합체 (이뮤노비전 (Immunovision)), 10 ug/ml 송아지 흉선 dsDNA (시그마), 5 U/ml RiboP (이뮤노비전), 및 5 ug/ml 히스톤 (이뮤노비전). 플레이트를 PBS/0.05% 트윈20(Tween20) (세척 완충제)으로 세척하고, 4℃에서 PBS/1% BSA (차단 완충제)로 밤새 차단하였다. 플레이트를 세척하고, 차단 완충제 중에 희석된 마우스 혈장 샘플 (모델 및 항원에 따라 1:25 - 1:10,000 범위)을 웰당 100 ul 부피로 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 세척하고, PBS/1% BSA/0.05% 트윈 중에 1:50,000 희석된 100 ul 항-마우스-IgG-HRPO (서던 바이오테크(Southern Biotech))를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, OptEIA TMB 기질 키트 (BD 바이오사이언시스)로부터의 기질 성분의 1:1 믹스 100 ul를 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 인큐베이션하고, 충분한 색상 발색 후에 0.18M 황산 용액 100 ul를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 플레이트를 450 nm에서 분광광도측정법에 의해 판독하였다.

[0881]

단백뇨의 평가. 소변을 개별 마우스로부터 수동으로 또는 18시간 동안 대사 케이지당 1-2 마우스를 수용함으로써 수집하고, 뇨 알부민 크레아티닌 비 (UACR)를 각각의 동물에 대해 신장 기능의 간접적 척도로서 결정하였다 (소변 dL당 알부민 mg/ 크레아티닌 g의 비로서 계산된 UACR). 코팅 항체, 및 검출을 위해 HRP 접합체로 태그 부착된 2차 항체를 포함하는 항-마우스 알부민 항체 세트 (베틀 랩스(Bethyl Labs))를 사용한 맞춤형 샌드위치 ELISA 프로토콜을 사용하여 소변 샘플 중 알부민 수준을 결정하였다. 상업적 크레아티닌 검정 키트 (케이만 (Cayman))를 사용하여 크레아티닌 수준을 결정하였다.

[0882]

신염의 조직학적 평가. 신장을 개별 마우스로부터 수집하고, 24시간 동안 10% 포르말린 중에 고정하고, 파라핀에 포매하고, H&E 염색 절편을 맵핑 방식으로 조직병리학 평가를 위해 생성하였다. 신염 질환 점수의 특색은 다음과 같다: 등급 0 - 정상 한계; 등급 1 - 리본-유사 모세혈관벽 비후; 등급 2 - 과다세포침윤, 분할, 반월체 형성; 등급 3 - 등급 2 참조, 사구체 병변의 증가된 중증도 및 정도 (% 이환된 사구체); 등급 4 - 경화; 중증 사구체 질환 (비기능적 기관).

[0883]

전혈 중 인터페론 유전자 발현의 평가. 전혈 중 IFN-조절된 유전자의 발현을 qPCR에 의해 측정하였다. 간략하게, 마우스를 안락사시키고, 대정맥을 통해 혈액을 수집하고, 100 ul를 RNA레이터(RNAlater) (암비온(Ambion), 텍사스주 오스틴)를 함유하는 튜브에 보존하였다. 총 RNA를 마우스 리보퓨어(RiboPure) 혈액 RNA 분리 키트 (암비온)를 사용하여 분리하였다. RNA 농도를 나노드롭(NanoDrop) ND-1000분광광도계 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific), 매사추세츠주 윌섬)를 사용하여 결정하였다. 제1 가닥 cDNA를 슈퍼스크립트(SuperScript)® VILO™ 마스터 믹스 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 뉴욕주 그랜드 아일랜드)를 사용하여 100 ng 총 RNA로부터 합성하였다. 역전사 후, cDNA를 뉴클레아제-무함유 물로 희석하고, 택맨® 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(Fast Advanced Master Mix) (어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))와 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 어플라이드 바이오시스템즈에 의해 제조된 맞춤형 택맨® 저밀도 어레이 (TLDA)에 적용하고, qPCR을 ABI 7900HT 고속 실시간 PCR 시스템 (어플라이드 바이오시스템즈) 상에서 수행하였다. 미가공 데이터를 RQ 매니저(Manager) 1.2.1 (어플라이드 바이오시스템즈)를 사용하여 수집하고, 진데이터 어널리스트(GeneData Analyst) 2.2 소프트웨어 (진데이터)를 사용하여 분석하였다.

[0884]

TLDA 패널은 하기 표 9로부터 선택된 45개의 표적 유전자 및 정규화를 위한 3개의 하우스키핑 유전자를 함유하였다. 하우스키핑 유전자 Hprt1을 변동 계수를 기초로 정규화를 위해 선택하였다. 상대적 양을 표적 유전자에

대해 결정하고, 복강내 PBS 주사만이 공급된 비-질환 대조군과 비교한 각각의 질환 마우스에 대한 배수 변화를 계산하기 위해 사용하였다. 표준 스튜던트 t-검정을 수행하여 비-질환군 (PBS 처리)과 비히클-처리된 질환군 (프리스탄 처리) 사이에 어떤 표적 유전자가 유의하게 증가하였는지를 결정하였고, 이로써 질환-조절된 유전자 세트를 나타내었다. 도 7g의 경우에, 오류 발견율 (FDR) 보정을 디폴트 옵션으로 패키지 "베이스"에서 p.조정 명령을 사용하여 수행하였다. 문헌 [Holm, S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scandinavian Journal of Statistics, 1979. 6(2): p. 65-70]. 후속적으로 "IFN 점수"를 t-검정에서 확인된 모든 질환-조절된 유전자의 중앙 배수 변화로서 각각의 마우스에 대해 계산하였다.

<표 9>

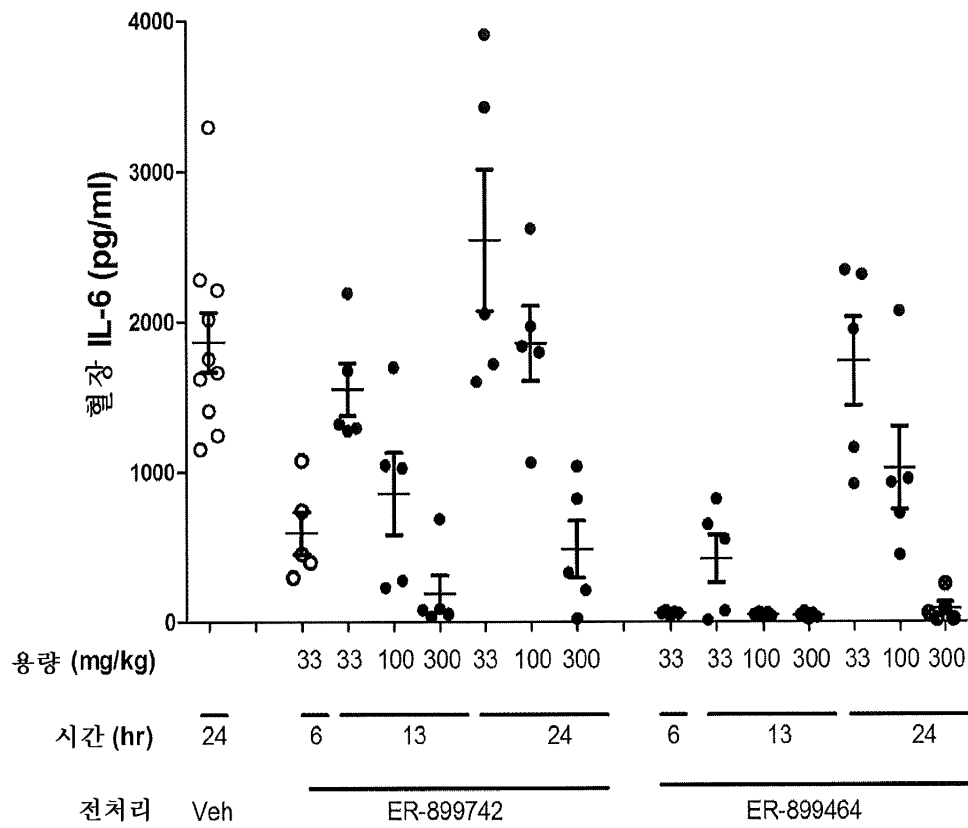
유전자 기호	택번 ID	유전자 명칭
18S	Hs99999901_s1	진핵 18S rRNA
Bst2	Mm01609165_g1	골수 기질 세포 항원 2
C1qa	Mm00432142_m1	보체 성분 1, q 하위성분, 알파 폴리펩티드
C3	Mm00437858_m1	보체 성분 3
C3ar1	Mm02620006_s1	보체 성분 3a 수용체 1
Ccl2	Mm00441243_g1	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 2
Ccl5	Mm01302427_m1	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 5
Ccr2	Mm00438270_m1	케모카인 (C-C 모티프) 수용체 2
Cd274	Mm00452054_m1	CD274 항원
Cd300e	Mm00468131_m1	CD300e 항원
Cd38	Mm01220906_m1	CD38 항원
Cd40	Mm00441891_m1	CD40 항원
Cdkn2c	Mm00483243_m1	시클린-의존성 키나제 억제제 2C (p18, CDK4를 억제함)
Cmpk2	Mm00469582_m1	시티딘 모노포스페이트 (UMP-CMP) 키나제 2
Cxcl10	Mm00445235_m1	케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 10
Cxcl11	Mm00444662_m1	케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 11
Ddx60	Mm00460708_m1	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 박스 폴리펩티드 60
Elane	Mm00469310_m1	엘라스타제, 호중구 발현됨
Epsti1	Mm00712734_m1	상피 기질 상호작용 1 (유방)
Fcgr1	Mm00438874_m1	Fc 수용체, IgG, 고친화도 I
Fpr1	Mm00442803_s1	포르빌 펩티드 수용체 1
Gapdh	Mm99999915_g1	글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제
Herc6	Mm01341950_m1	hect 도메인 및 RLD 6
Hprt	Mm00446968_m1	하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제
Ifi202b	Mm00839397_m1	인터페론 활성화된 유전자 202B
Ifi204	Mm00492602_m1	인터페론 활성화된 유전자 204
Ifi2712a	Mm01329883_gH	인터페론, 알파-유도성 단백질 27 유사 2A
Ifi35	Mm00510329_m1	인터페론-유도된 단백질 35
Ifi44	Mm00505670_m1	인터페론-유도된 단백질 44
Ifih1	Mm00459183_m1	인터페론 유도된 헬리카제 C 도메인 함유 1
Ifit1	Mm00515153_m1	테트라트리코펩티드 반복부 함유 인터페론-유도된 단백질 1
Ifit2	Mm00492606_m1	테트라트리코펩티드 반복부 함유 인터페론-유도된 단백질 2
Ifit3	Mm01704846_s1	테트라트리코펩티드 반복부 함유 인터페론-유도된 단백질 3

Il3ra	Mm00434273_m1	인터류킨 3 수용체, 알파 쇠
Il6	Mm00446190_m1	인터류킨 6
Il6ra	Mm00439653_m1	인터류킨 6 수용체, 알파
Irf5	Mm00496477_m1	인터페론 조절 인자 5
Irf7	Mm00516788_m1	인터페론 조절 인자 7
Isg15	Mm01705338_s1	ISG15 유비퀴틴-유사 개질제
Isg20	Mm00469585_m1	인터페론-자극 단백질
Lta	Mm00440228_gH	림프독소 A
Ly6e	Mm01200460_g1	림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 E
Mmp8	Mm00439509_m1	매트릭스 메탈로펩티다제 8
Mmp9	Mm00442991_m1	매트릭스 메탈로펩티다제 9
Mpo	Mm00447886_m1	미엘로퍼옥시다제
Ms4a6c	Mm00459296_m1	막-관통 4-영역, 서브패밀리 A, 구성원 6C
Mx1	Mm00487796_m1	믹소바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 1
Oas3	Mm00460944_m1	2-5 올리고아데닐레이트 신테타제 3
Oasl2	Mm00496187_m1	2-5 올리고아데닐레이트 신테타제-유사 2
Ppia	Mm02342430_g1	펩티딜프롤릴 이소머라제 A (시클로필린 A)
Prfl	Mm00812512_m1	퍼포린 1 (세공 형성 단백질)
Rsad2	Mm00491265_m1	라디칼 S-아데노실 메티오닌 도메인 함유 2
Siglec1	Mm00488332_m1	시알산 결합 Ig-유사 렉틴 1, 시알로이드헤신
Stat1	Mm00439531_m1	신호 전달자 및 전사 활성인자 1
Tlr7	Mm00446590_m1	톨-유사 수용체 7
Tlr9	Mm00446193_m1	톨-유사 수용체 9
Tnf	Mm00443258_m1	종양 괴사 인자
Tnfsf10	Mm01283606_m1	종양 괴사 인자 (리간드) 슈퍼패밀리, 구성원 10
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	종양 괴사 인자 (리간드) 슈퍼패밀리, 구성원 13b
Trem14	Mm00553947_m1	골수 세포 상에 발현된 촉발 수용체 -유사 4
Trex1	Mm00810120_s1	3 프라임 복구 엑소뉴클레아제 1
Usp18	Mm00449455_m1	유비퀴틴 특이적 펩티다제 18
Xaf1	Mm01248390_m1	XIAP 연관 인자 1

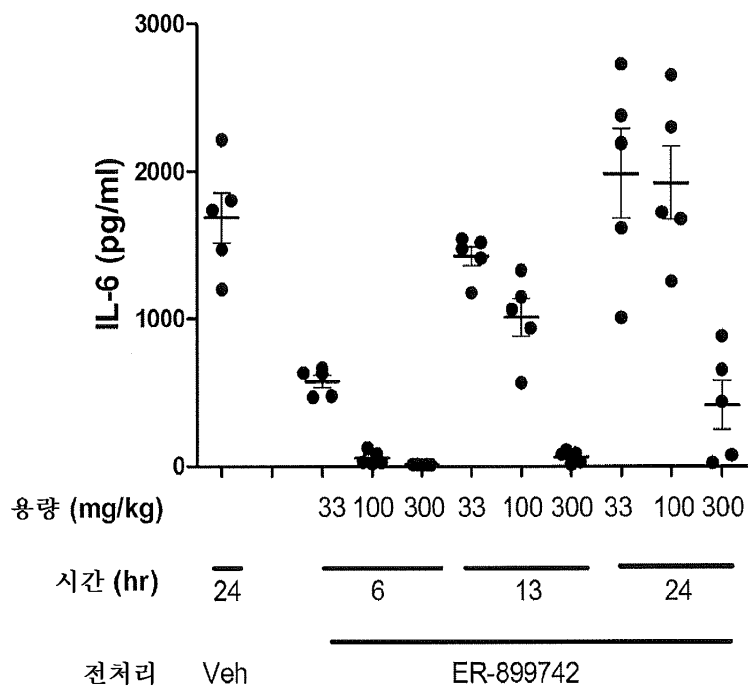
[0887]

도면

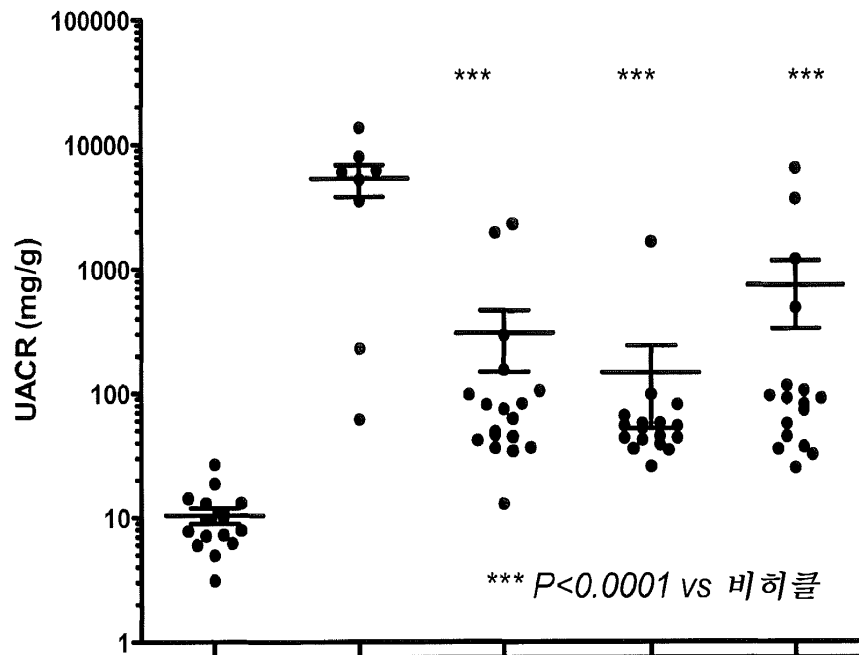
도면1a



도면1b

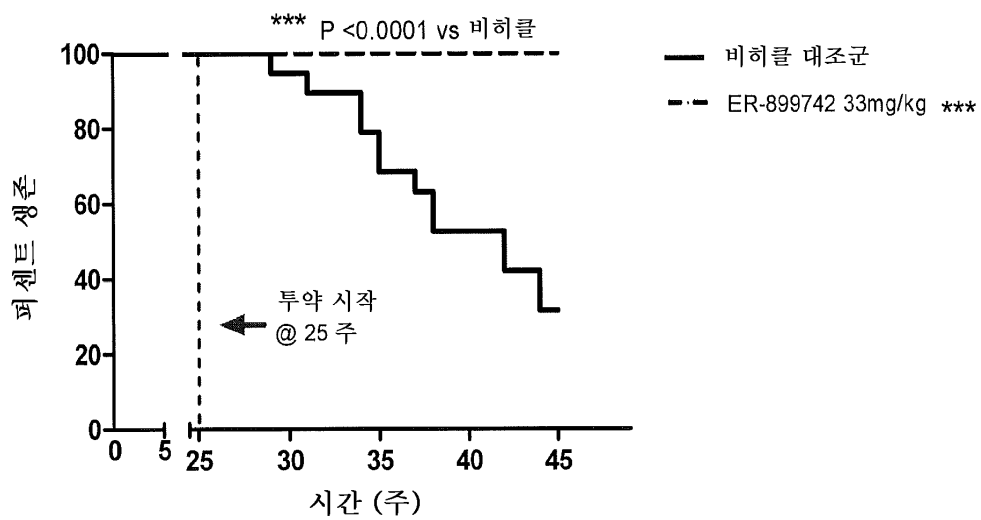
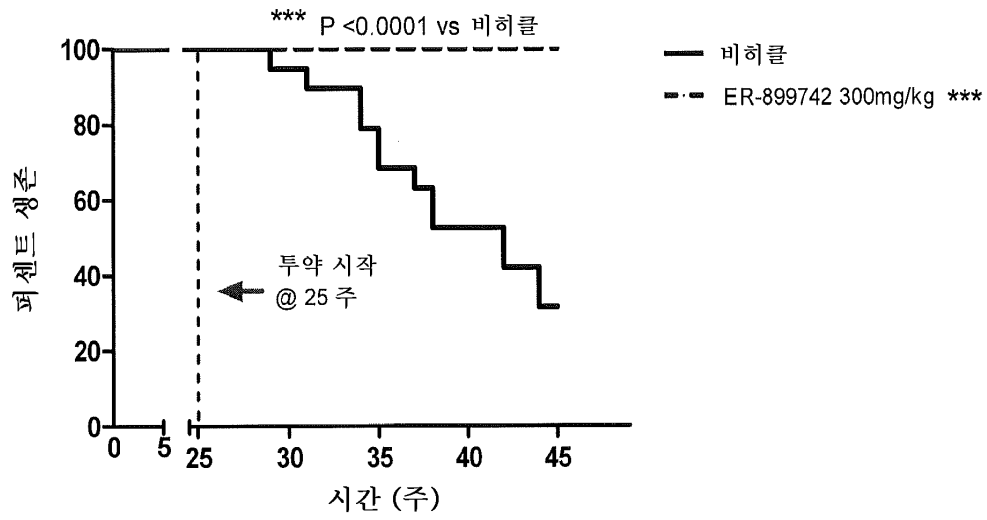


도면2a

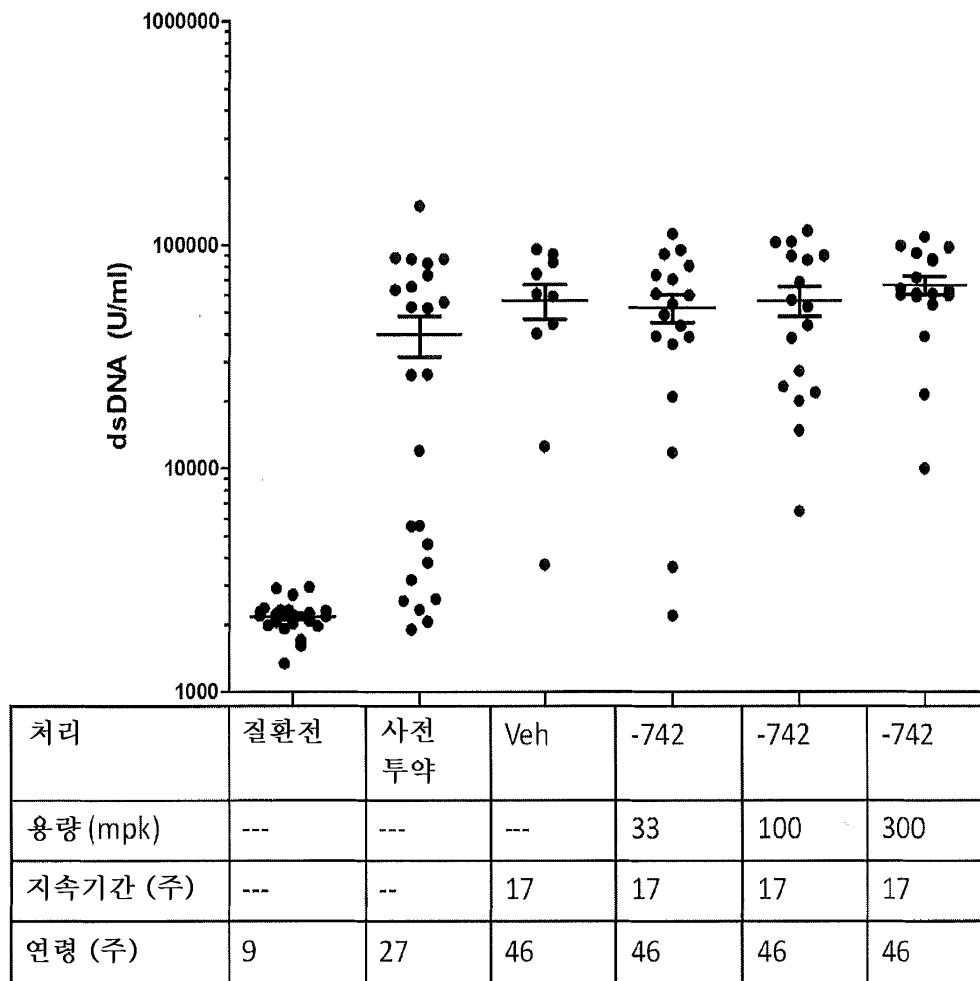


처리	질환전	Veh	-742	-742	-742
용량 (mpk)	---	---	33	100	300
지속기간 (주)	---	21	21	21	21
연령 (주)	9	50	50	50	50

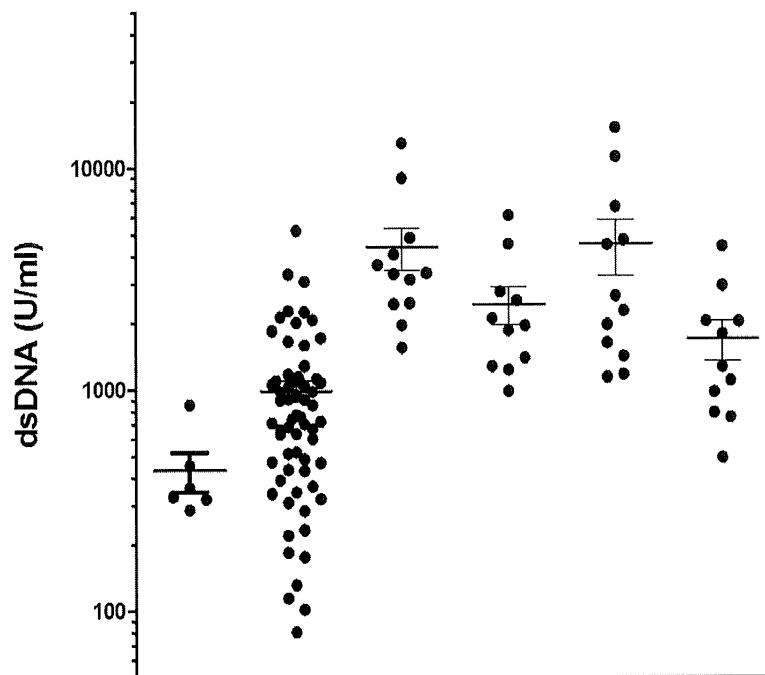
도면2b



도면2c

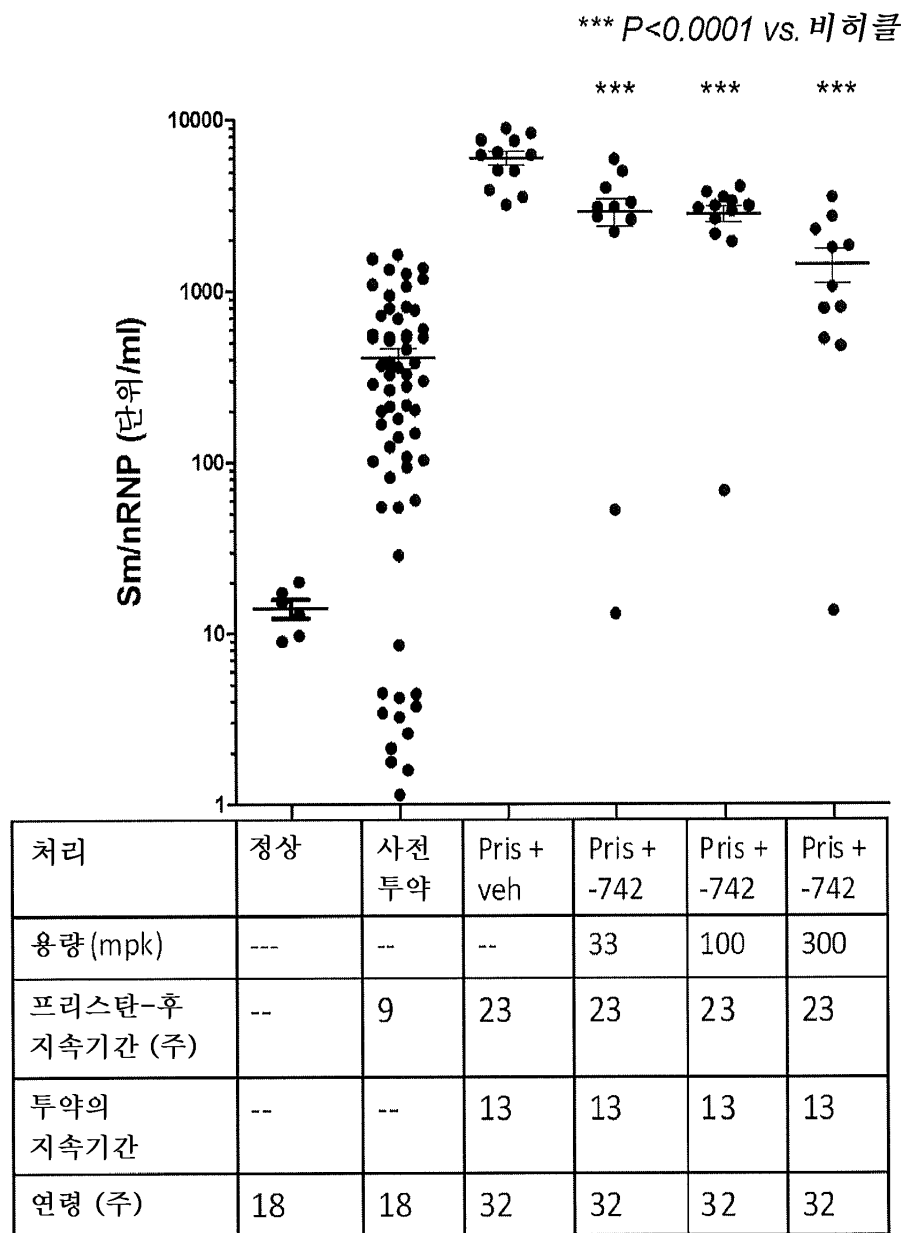


도면3a

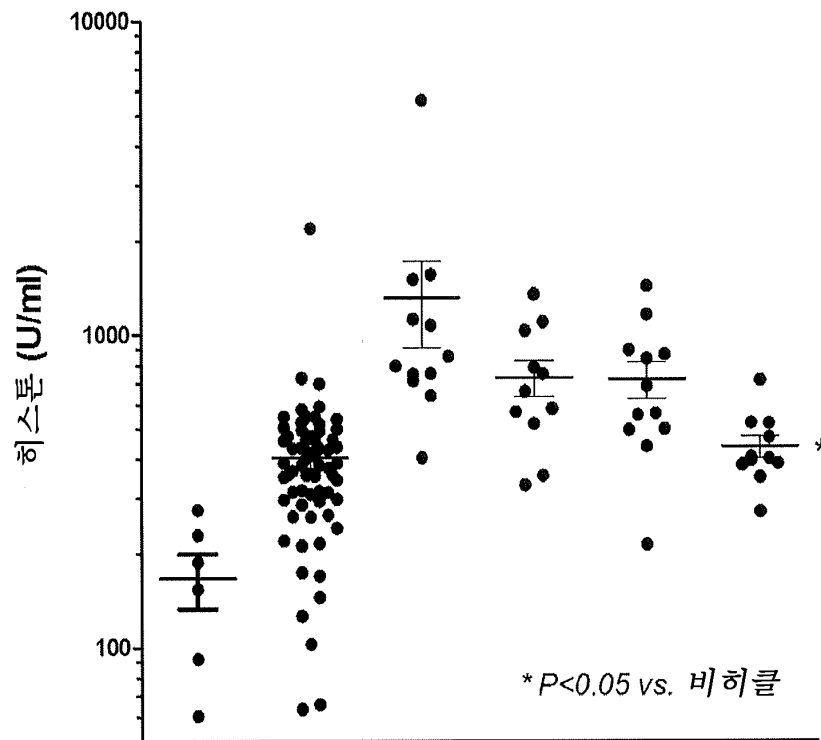


처리	정상	사전 투약	Pris + veh	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
용량 (mpk)	---	--	--	33	100	300
프리스탄-후 지속기간 (주)	--	9	23	23	23	23
투약의 지속기간	--	--	13	13	13	13
연령 (주)	18	18	32	32	32	32

도면3b

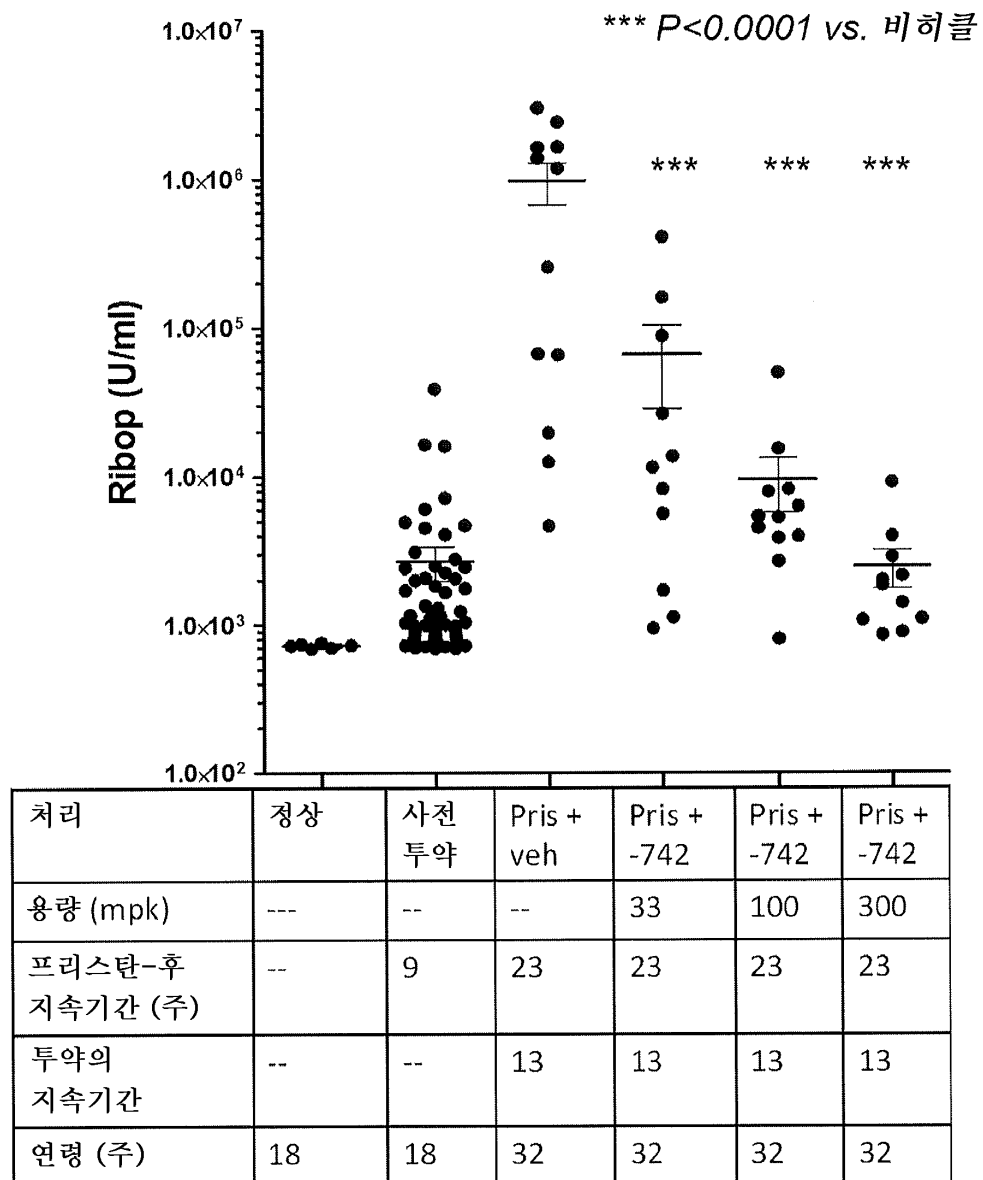


도면3c



처리	정상	사전 투약	Pris + veh	Pris + -742	Pris + -742	Pris + -742
용량 (mpk)	---	--	--	33	100	300
프리스탄-후 지속기간 (주)	--	9	23	23	23	23
투약의 지속기간	--	--	13	13	13	13
연령 (주)	18	18	32	32	32	32

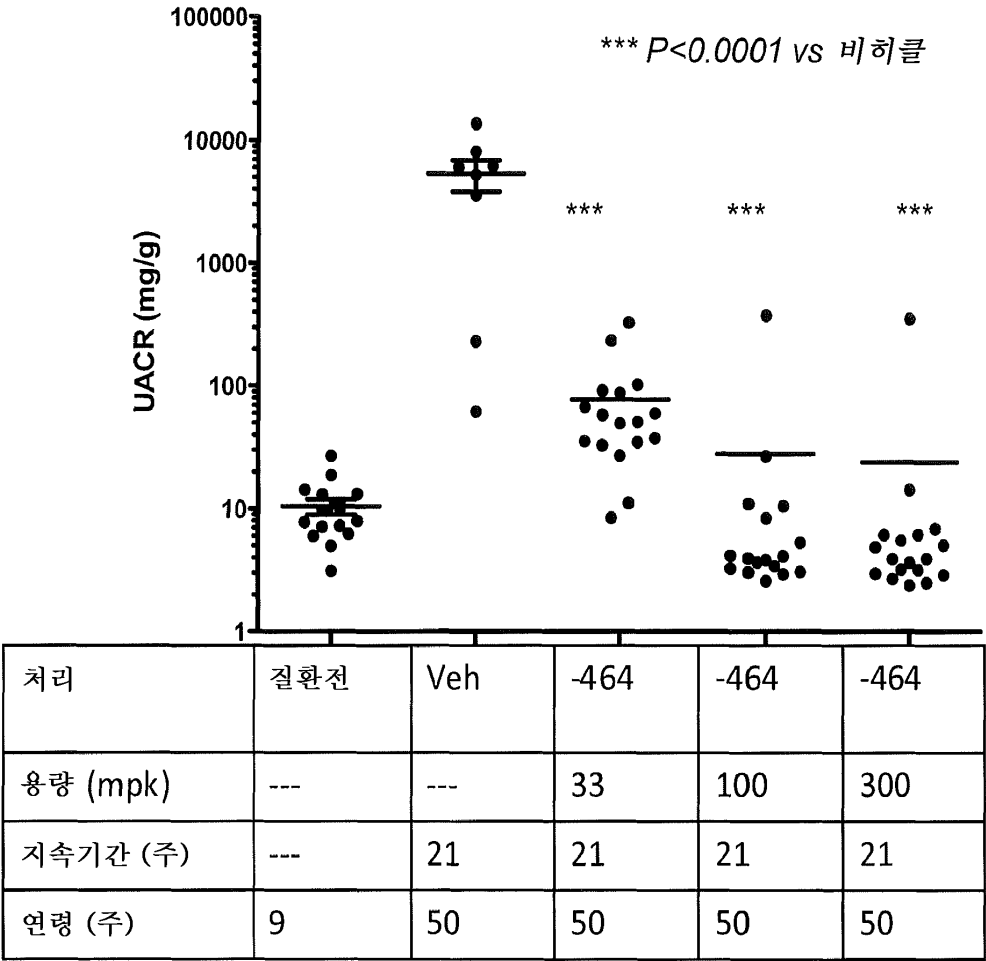
도면3d



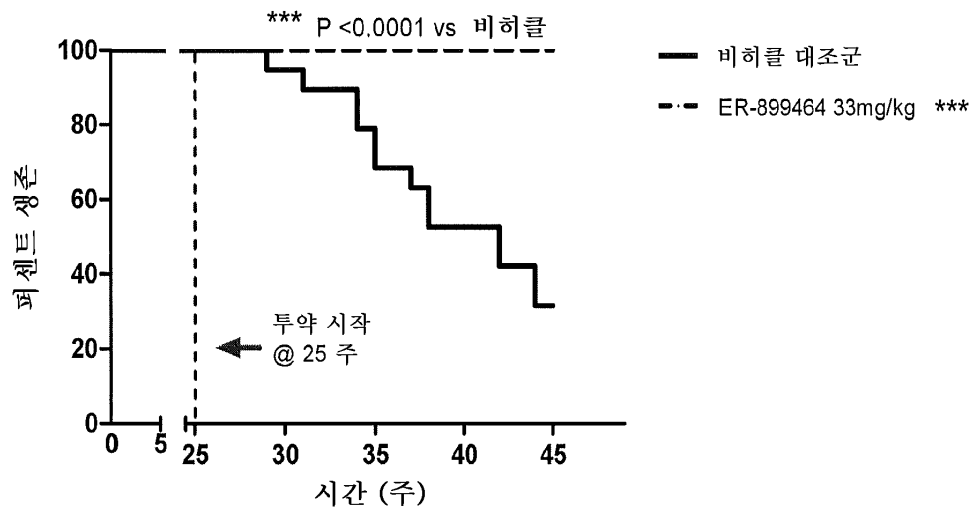
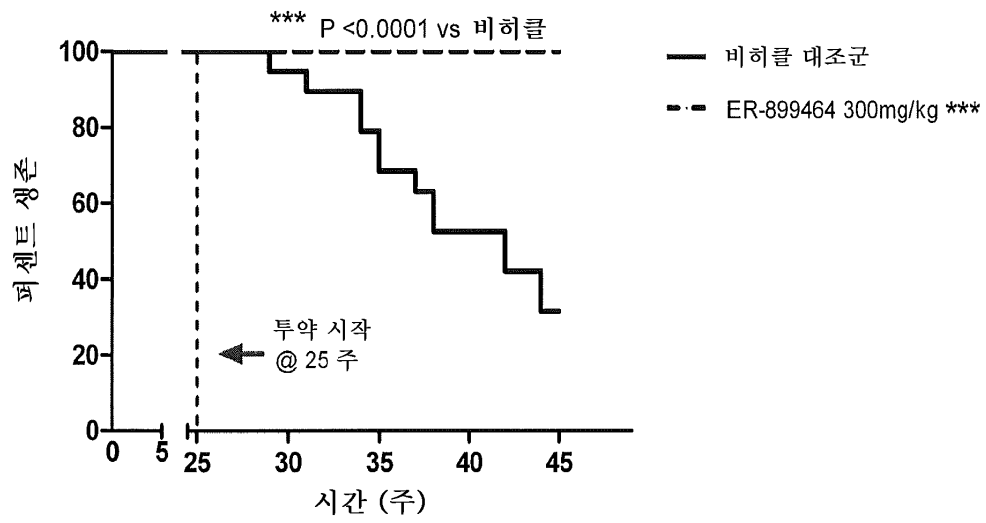
도면3e

유전자 번호	유전자 명칭
1	Oas3
2	Ifi27l2a
3	Ifi44 *
4	Oasl2
5	Irf7 *
6	Ifit1 *
7	Cmpk2
8	Xaf1
9	Mx1
10	Fcgr1
11	Mmp8
12	Ddx60
13	Ifi204
14	Usp18 *
15	Ifi202b
16	Siglec1 *
17	Isg15 *
18	Herc6
19	Ifit3
20	Fpr1
21	Bst2
22	Cxcl10
23	Ms4a6c
24	Mmp9
25	Ccr2
26	Cd38
27	Tlr7
28	Prf1
29	C1qa
29개 유전자는 프리스탄 + 비히클 vs. 유도되지 않은 PBS 대조군 사이에서 유의하게 변경됨 (P<0.05, 적어도 1.5배 변화)	
* ER-899742 vs. 비히클-처리된 프리스탄-유도된 마우스에 의해 유의하게 감소됨 (6개 유전자) (P<0.05, 적어도 1.5배 변화)	

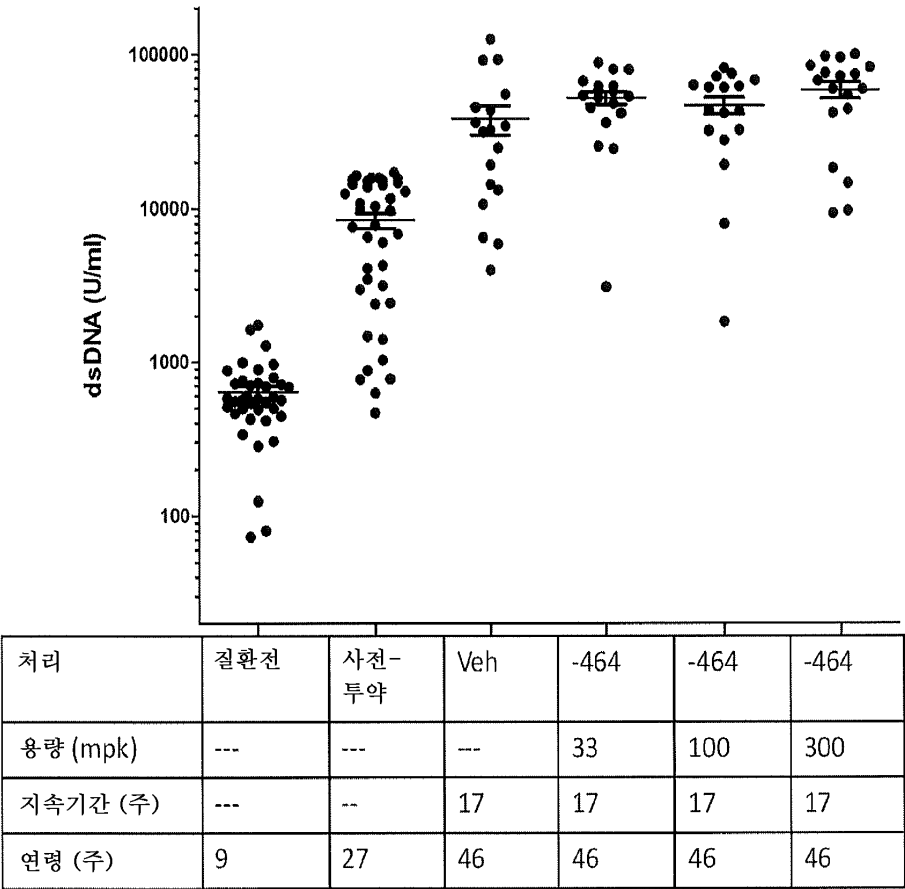
도면4a



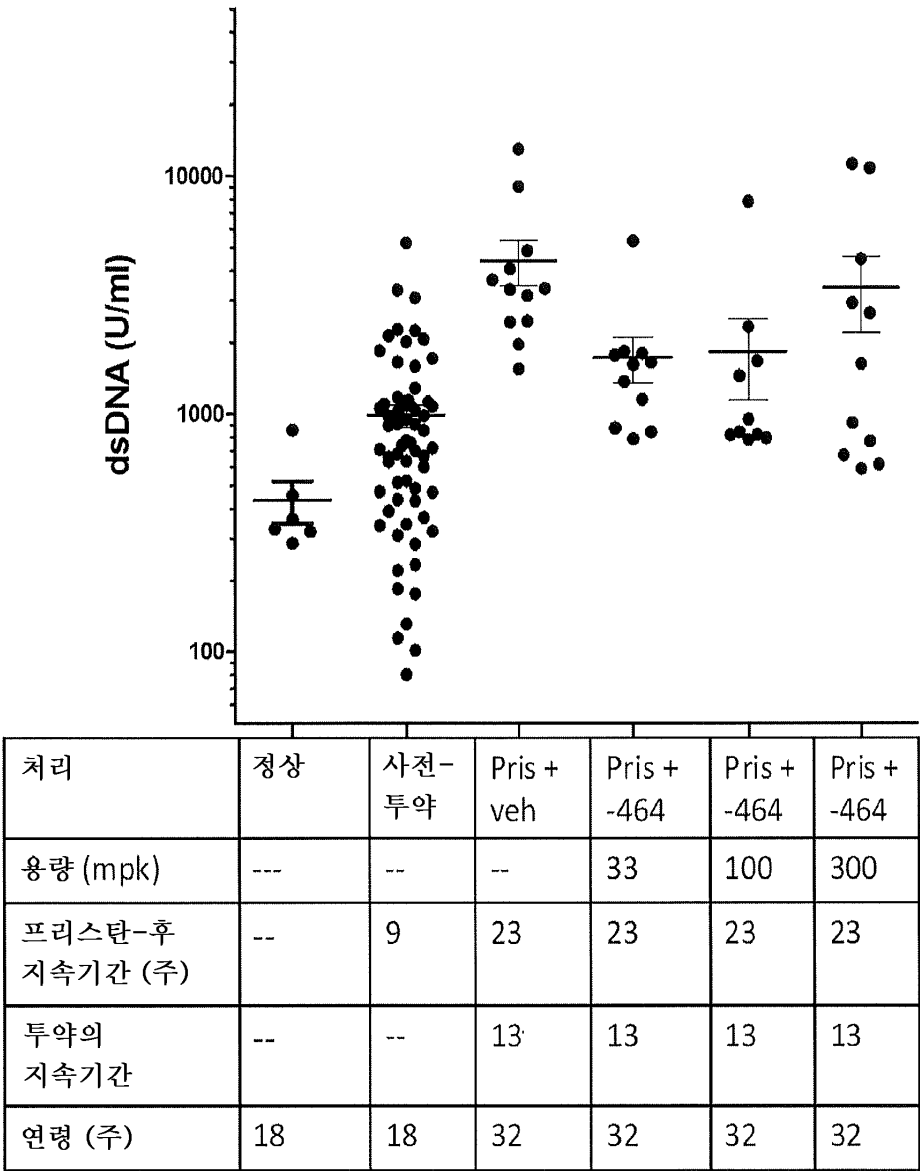
도면4b



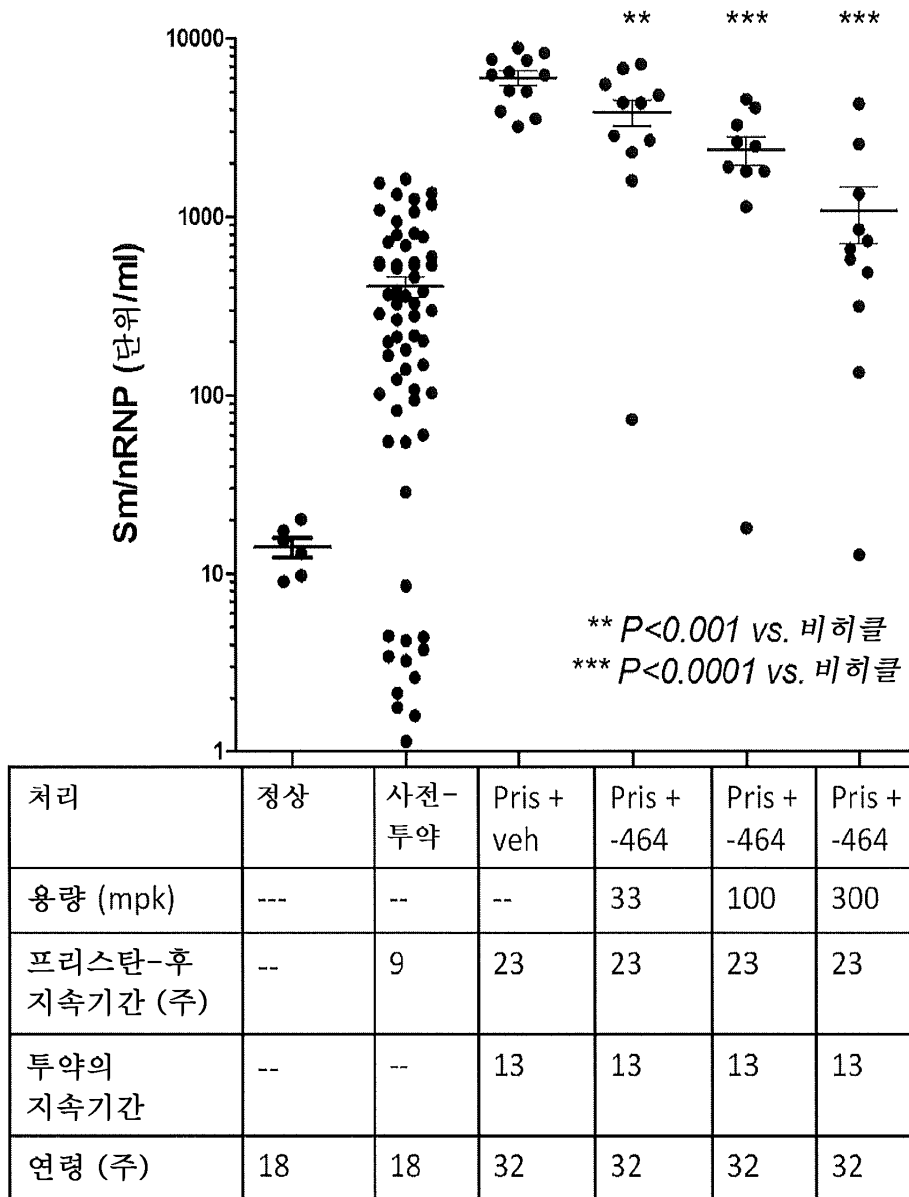
도면4c



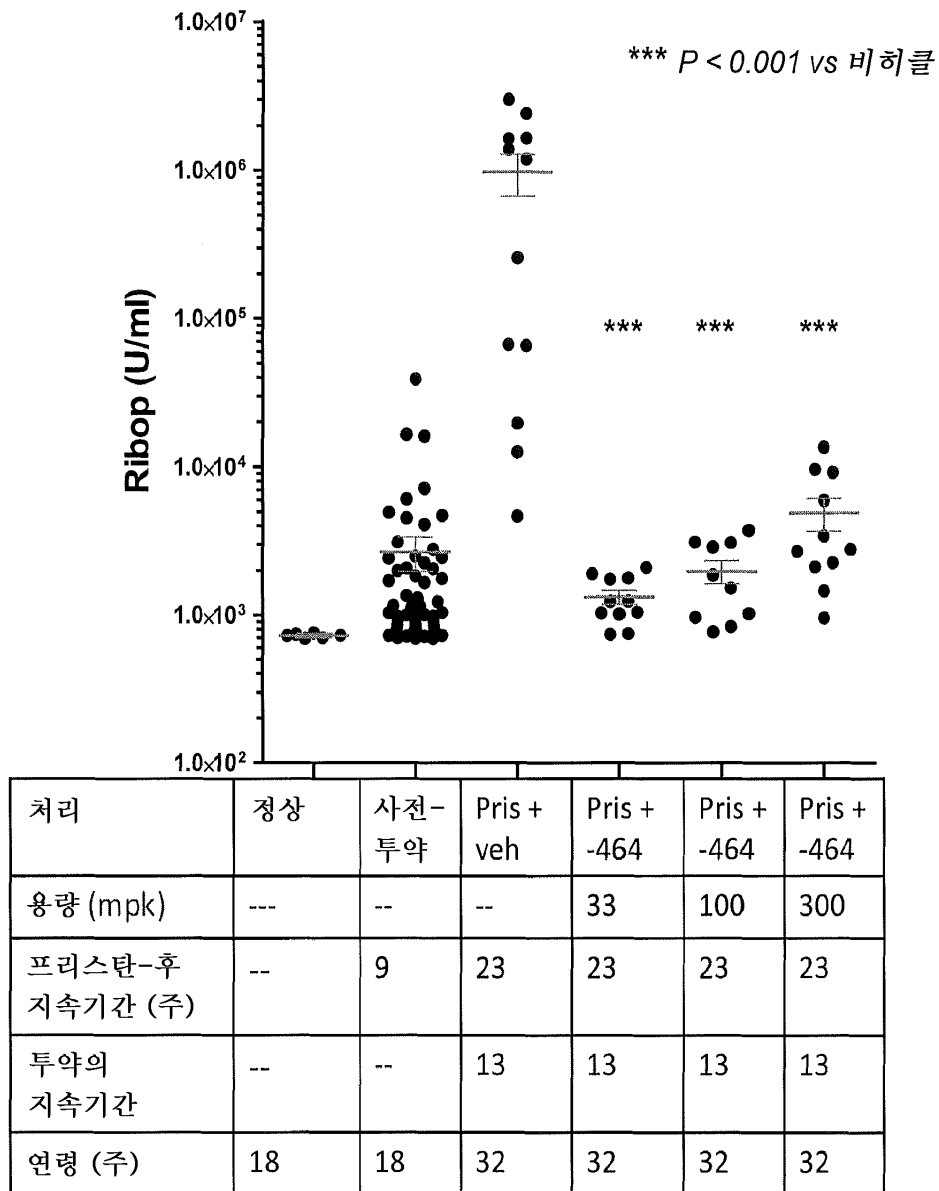
도면5a



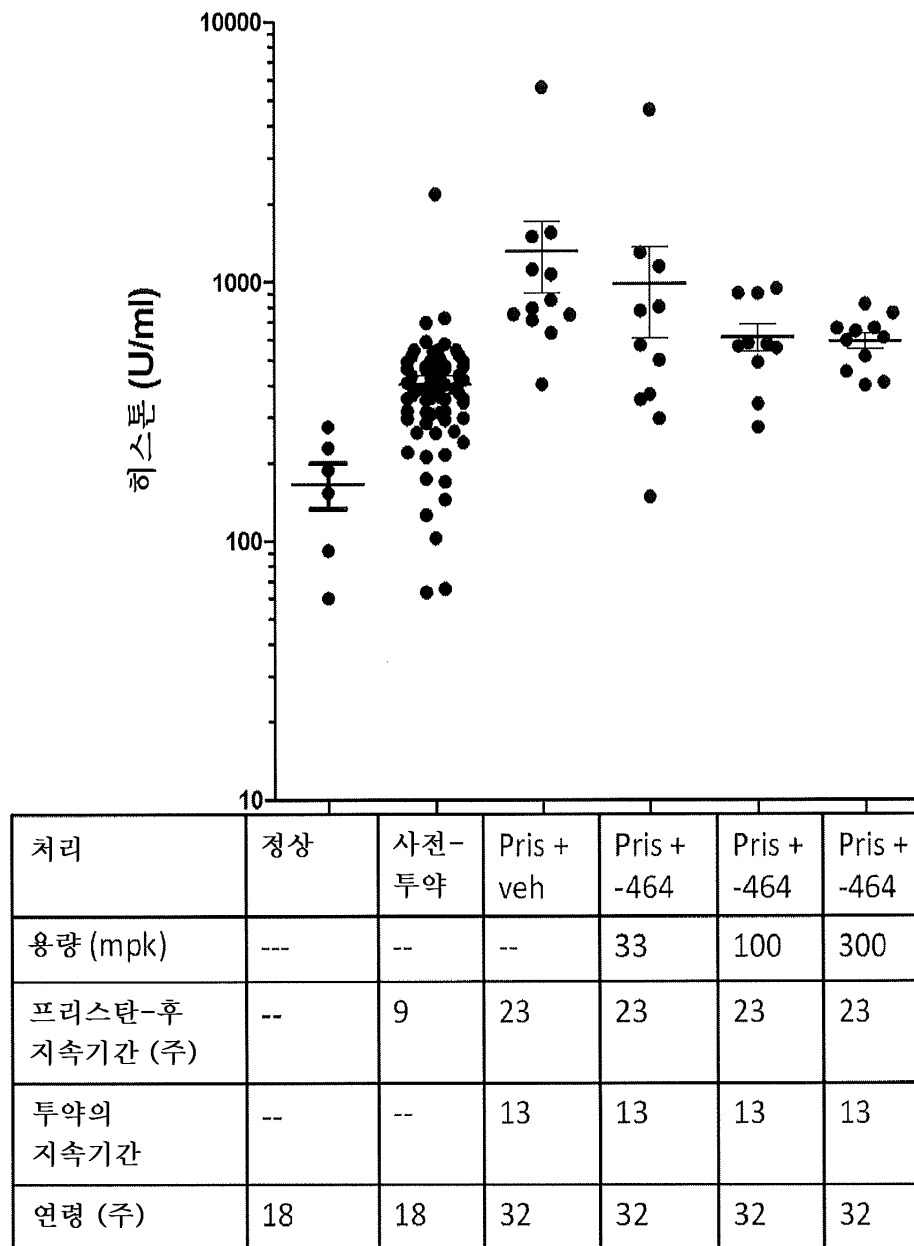
도면5b



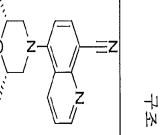
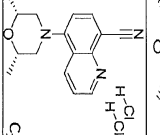
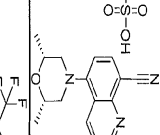
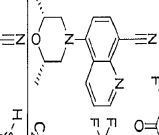
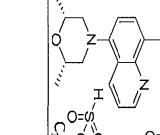
도면5c



도면5d



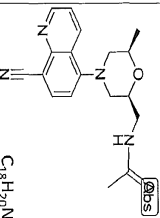
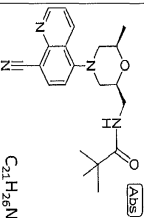
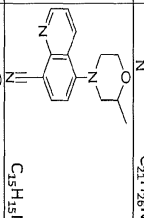
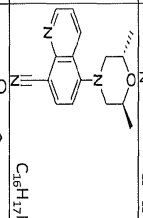
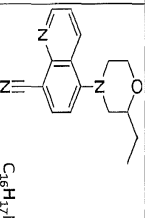
도면6a

번호	구조	MW	HEK /HTLR7 IC50 (μ M)	HEK/ HTLR9 IC50 (μ M)	화학 명칭	¹ H-NMR	MS
ER-878952	 $C_{26}H_{17}N_3O$	267.3	0.1136	>30	5-((2R,6S)-2,6-디메틸프로폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.93 (6 H, d) 1.97 - 2.12 (2 H, m) 2.31 - 2.45 (2 H, m) 3.35 - 3.47 (2 H, m) 7.09 - 7.22 (1 H, m) 7.53 - 7.62 (1 H, m) 8.01 - 8.10 (1 H, m) 8.46 - 8.56 (1 H, m) 8.86 - 8.95 (1 H, m).	LCMS (ESI+) 계산치 $C_{26}H_{17}N_3O$ (M+H) ⁺ 268.3, 실험치 268.1
ER-878952-02	 $C_{26}H_{15}Cl_2N_3O$	340.3	0.0738	>20	5-((2R,6S)-2,6-디메틸프로폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 디하이드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 0.93 (6 H, d) 1.97 - 2.12 (2 H, m) 2.31 - 2.45 (2 H, m) 3.35 - 3.47 (2 H, m) 7.09 - 7.22 (1 H, m) 7.53 - 7.62 (1 H, m) 8.01 - 8.10 (1 H, m) 8.46 - 8.56 (1 H, m) 8.86 - 8.95 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 $C_{26}H_{17}N_3O$ (M+H) ⁺ 268.3, 실험치 268.1
ER-878952-13	 $C_{17}H_{12}N_3O_5S$	363.4	0.1410	>20	5-((2R,6S)-2,6-디메틸프로폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 메탄술포네이트	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.26 (d, J=6.34 Hz, 7 H) 2.84 - 2.98 (m, 14 H) 3.40 - 3.54 (m, 2 H) 4.02 - 4.13 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.22 - 8.35 (m, 2 H) 9.27 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 9.44 (d, J=4.64 Hz, 1 H) 12.42 (br. s., 2 H)	
ER-878952-24	 $C_{20}H_{12}F_6N_3O_5$	495.4	0.0490	>20	5-((2R,6S)-2,6-디메틸프로폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트)	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.94 (d, J=6.45 Hz, 9 H) 1.91 (br. s., 1 H) 2.02 (dd, J=7.32, 3.81 Hz, 3 H) 2.39 (t, J=1.57 Hz, 3 H) 3.38 - 3.43 (m, 3 H) 7.16 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=8.64, 1.61 Hz, 1 H) 8.91 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-878952-25	 $C_{6}H_{12}N_3O_5S_2$	431.5	0.1200	>20	5-((2R,6S)-2,6-디메틸프로폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 비스(술포네이트)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.15 Hz, 8 H) 2.52 (t, J=1.13 Hz, 3 H) 3.26 - 3.30 (m, 5 H) 3.86 - 3.95 (m, 3 H) 7.16 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.82 (ddd, J=8.50, 4.10, 1.17 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=7.91, 1.17 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J=8.64, 1.32 Hz, 1 H) 8.98 (dd, J=2.71, 1.45 Hz, 1 H)	

도면6b

ER-878952-26		349.4	0.0880	>20	5-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 술폰네이트	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.04 - 1.25 (m, 17 H) 2.44 - 2.67 (m, 8 H) 3.30 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.82 - 4.09 (m, 7 H) 7.12 - 7.31 (m, 3 H) 7.56 - 7.75 (m, 3 H) 8.09 - 8.33 (m, 3 H) 8.49 - 8.74 (m, 4 H) 8.98 (ddd, J=4.32, 3.00, 1.76 Hz, 20 H) 9.09 (m, 1 H)	
ER-87895227		417.4	0.1250	>20	5-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 2,3-디하이드록시숙시네이트		
ER-878952-28		459.5	0.1040	>20	5-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴 디에탄술폰네이트		
ER-8789484		287.7	0.3435	>20	5-((2-클로로에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.20 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 3.31 (s, 1 H) 3.64 (dd, J=5.57, 0.88 Hz, 2 H) 4.00 - 4.08 (m, 3 H) 7.61 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.09 - 8.14 (m, 2 H)	
ER-879570		287.7	0.2230	>20	(S)-5-((2-(클로로에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴		

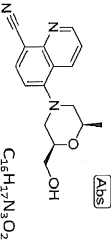
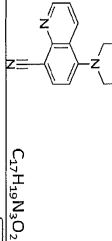
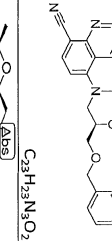
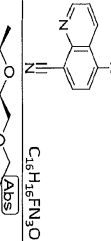
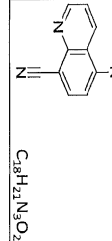
도면6c

ER-879689	 <chem>Cc1c(C(=O)NCC2OCC2)c3ccncc3C#N</chem> $C_{18}H_{20}N_4O_2$	324.4	0.3400	>20	N-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸프로플린-2-일)에틸)아세트아미드	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.81 (br s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.56 (s, 4H), 2.03 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.27 (br s, 1H), 7.05 (d, J =7.91 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.52 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1H), 8.03 (d, J =7.91 Hz, 1H), 8.44 (dd, J =8.50, 1.46 Hz, 1H), 9.07 (dd, J =4.39, 1.76 Hz, 1H)	
ER-879713	 <chem>Cc1c(C(=O)NCC2OCC2)c3ccncc3C#N</chem> $C_{21}H_{26}N_4O_2$	366.5	0.0920	>20	N-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸프로플린-2-일)에틸)에틸아미드	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 13H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.49 - 2.54 (m, 1H), 2.60 - 2.67 (m, 2H), 2.87 - 2.91 (m, 2H), 3.19 - 3.33 (m, 3H), 3.43 - 3.47 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 3.98 - 4.05 (m, 2H), 4.27 (br s, 1H), 7.05 (d, J =7.91 Hz, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.52 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1H), 8.03 (d, J =7.91 Hz, 1H), 8.44 (dd, J =8.50, 1.46 Hz, 1H), 9.07 (dd, J =4.39, 1.76 Hz, 1H)	
ER-879739	 <chem>Cc1c(C(=O)NCC2OCC2)c3ccncc3C#N</chem> $C_{15}H_{15}N_3O$	253.3	0.2750	>20	5-(2-에틸프로플린-8-카르보나이트릴)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.16 - 1.21 (m, 4H), 2.67 (dd, J =12.01, 9.96 Hz, 1H), 2.94 - 3.02 (m, 1H), 3.29 - 3.36 (m, 2H), 3.93 - 4.01 (m, 4H), 7.21 (d, J =7.91 Hz, 1H), 7.61 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1H), 8.11 (d, J =7.91 Hz, 1H), 8.63 (dd, J =8.64, 1.61 Hz, 1H), 8.94 (dd, J =4.39, 1.76 Hz, 1H)	
ER-880191	 <chem>Cc1c(C(=O)NCC2OCC2)c3ccncc3C#N</chem> $C_{16}H_{17}N_3O$	267.3	0.3095	>20	5-((2S,6S)-2,6-디에틸프로플린-8-카르보나이트릴)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.20 (d, J =6.15 Hz, 8H), 1.38 (d, J =6.45 Hz, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 3H), 3.29 - 3.36 (m, 3H), 3.97 - 4.06 (m, 2H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.62 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1H), 8.09 - 8.13 (m, 1H), 8.64 (dd, J =8.64, 1.61 Hz, 1H), 8.94 (dd, J =4.39, 1.46 Hz, 1H)	
ER-880639	 <chem>Cc1c(C(=O)NCC2OCC2)c3ccncc3C#N</chem> $C_{16}H_{17}N_3O$	276.3	0.3490	>20	5-(2-에틸프로플린-8-카르보나이트릴)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.00 (t, J =7.47 Hz, 3H), 1.46 - 1.67 (m, 2H), 2.05 (br s, 4H), 2.70 - 2.74 (m, 1H), 3.03 (dd, J =11.57, 8.22 Hz, 1H), 3.21 - 3.31 (m, 3H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 3.93 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1H), 4.04 - 4.09 (m, 1H), 7.07 (d, J =7.91 Hz, 1H), 7.50 (dd, J =8.50, 4.10 Hz, 1H), 8.03 (d, J =7.91 Hz, 1H), 8.46 (dd, J =8.50, 1.76 Hz, 1H), 9.06 (dd, J =4.10, 1.76 Hz, 1H)	

표면6d

ER-884884		$C_{16}H_{18}N_4O$	282.3	0.3060	>20	5-(2S,6R)-2-(아미노에틸)-6-에틸모르폴리노 카롤린-8-카르보나트염	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.27 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 1 H) 2.68 - 2.67 (m, 2 H) 2.69 - 2.74 (m, 2 H) 2.97 (d, <i>J</i> =13.48 Hz, 1 H) 3.48 (s, 1 H) 3.5 (s, 1 H) 3.42 (s, 2 H) 3.32 - 3.33 (s, 1 H) 4.45 (s, 1 H) 4.4 (s, 1 H) 7.60 - 7.58 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =1.46 Hz, 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =1.46 Hz, 1 H) 8.96 (dd, <i>J</i> =4.10, 1.76 Hz, 2 H)	
ER-885047		$C_{16}H_{17}N_3O_2$	283.3	0.9558	>20	5-(2-(하이드록시에틸)-6-에틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나트염		
ER-885113		$C_{16}H_{20}N_2O_2$	272.4	0.5285	>20	(2R,6S)-4-(8-에폭시카롤린-5-일)-2,6-디에틸모르폴린		
ER-885160		$C_{16}H_{19}N_3O_2$	285.3	2.1600	>20	5-(2R,6S)-2,6-디에틸모르폴리노 카롤린-8-카르복스아이드	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.21 (6 H, d) 2.63 - 2.81 (2 H, m) 3.34 - 3.48 (2 H, m) 3.95 - 4.12 (2 H, m) 7.34 - 7.48 (1 H, m) 7.91 - 8.02 (1 H, m) 8.49 - 8.67 (1 H, m) 9.08 - 9.18 (1 H, m) 9.18 - 9.27 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 $C_{16}H_{19}N_3O_2$ (M+H ⁺) 286.3, 질속치 286.3
ER-885211		$C_{15}H_{15}N_3O$	253.3	0.0420	>20	(R)-5-(2-에틸모르폴리노) 카롤린-8-카르보나트염		

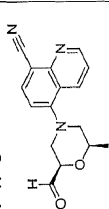
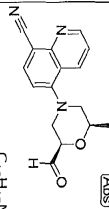
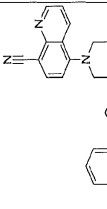
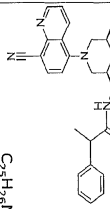
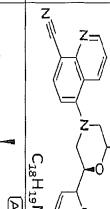
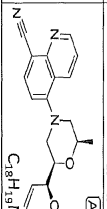
도면6e

ER-885493	 $C_{16}H_{17}N_3O_2$	283.3	0.1043	>20	5-((2R,6R)-2-(에폭시에틸)-6-에틸모로폴리노)퀴놀린-8-카보닐-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.21 (3 H, d) 2.58 - 2.66 (1 H, m) 2.67 - 2.75 (1 H, m) 3.30 - 3.37 (1 H, m) 3.38 - 3.44 (1 H, m) 3.53 (1 H, dd) 3.63 (1 H, dd) 3.91 - 3.98 (1 H, m) 4.00 - 4.08 (1 H, m) 7.15 - 7.25 (1 H, m) 7.56 - 7.65 (1 H, m) 8.07 - 8.15 (1 H, m) 8.56 - 8.68 (1 H, m) 8.88 - 8.96 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 $C_{16}H_{17}N_3O_2$ (M+H) ⁺ 284.3 실측치 284.3
ER-885612	 $C_{17}H_{19}N_3O_2$	373.5	0.2750	>20	5-((2R,6R)-2-(에폭시에틸)-6-에틸모로폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.22 (3 H, d) 2.62 (1 H, t) 2.82 (1 H, t) 3.30 - 3.41 (2 H, m) 3.99 - 4.27 (2 H, m) 4.41 (1 H, d) 4.53 (1 H, d) 7.18 - 7.32 (1 H, m) 7.62 (1 H, dd) 8.12 (1 H, d) 8.64 (1 H, dd) 8.89 - 8.99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 $C_{17}H_{19}N_3O_2$ (M+H) ⁺ 286.3 실측치 286.3
ER-885618	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373.5	0.0270	>20	5-((2R,6R)-2-(에틸모로폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.21 (3 H, d) 2.59 - 2.63 (m, 1 H) 2.65 (s, 1 H) 2.70 - 2.76 (m, 1 H) 3.30 - 3.43 (m, 3 H) 3.50 - 3.54 (m, 1 H) 3.58 - 3.63 (m, 1 H) 4.01 - 4.06 (m, 1 H) 4.08 - 4.13 (m, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 4.82 - 4.87 (m, 7 H) 7.18 - 7.32 (m, 5 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 8.11 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 1 H) 8.92 - 8.94 (m, 1 H)	
ER-885621	 $C_{16}H_{16}FN_3O$	285.3	0.1800	>20	5-((2R,6R)-2-(에틸모로폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴		
ER-885807	 $C_{18}H_{21}N_3O_2$	311.4	0.1560	>20	5-((2R,6R)-2-(에폭시에틸)-6-에틸모로폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.20 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.26 (d, $J=6.45$ Hz, 3 H) 2.00 (s, 1 H) 2.68 (s, 1 H) 2.71 (d, $J=1.46$ Hz, 1 H) 2.74 (s, 1 H) 2.78 (s, 1 H) 2.81 (s, 1 H) 2.84 (s, 1 H) 3.27 (d, $J=12.01$ Hz, 1 H) 3.38 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H) 3.49 - 3.64 (m, 4 H) 4.02 - 4.14 (m, 2 H) 5.77 (br s, 1 H) 7.14 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.25 (m, 2 H) 7.64 (dd, $J=8.50$, 4.38 Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=6.20$ Hz, 1 H) 8.61 (dd, $J=8.50$, 1.46 Hz, 1 H) 8.13 - 8.15 (m, 1 H)	

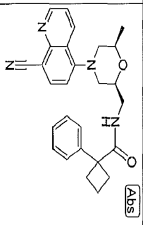
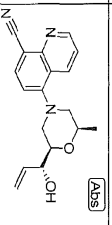
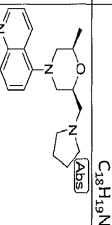
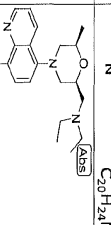
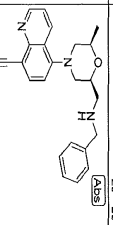
도면6g

FR-886133		285.3	0.3410	>20	5-(2S,6S)-2-(4-oxo-2-에틸-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27 (d, J=6.45 Hz, 4 H) 1.67 (br. s., 9 H) 2.64 (s, 1 H) 2.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 2.69 (s, 1 H) 2.72 (s, 1 H) 2.75 (d, J=1.46 Hz, 1 H) 2.78 (s, 1 H) 3.26 (t, J=2.05 Hz, 1 H) 3.29 (t, J=2.05 Hz, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 3 H) 3.65 (dd, J=11.43, 4.98 Hz, 1 H) 4.04 - 4.14 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.24 (s, 4 H) 7.50 - 7.54 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.44 (dd, J=6.50, 1.76 Hz, 1 H) 9.07 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)	
FR-886134		301.8	0.2700	>20	5-(2R,6R)-2-(4-oxo-2-에틸-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.23 - 1.29 (m, 6 H) 1.35 (s, 9 H) 2.25 (s, 7 H) 2.58 (d, J=11.13 Hz, 1 H) 2.61 (s, 1 H) 2.62 (s, 1 H) 2.63 (s, 1 H) 2.64 (s, 1 H) 2.65 (s, 1 H) 3.28 (t, J=2.05 Hz, 1 H) 3.47 - 3.53 (m, 1 H) 3.55 (s, 1 H) 3.91 - 3.95 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 2 H) 4.25 - 4.29 (m, 1 H) 6.52 (s, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.24 (d, J=0.88 Hz, 5 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.45 - 8.48 (m, 1 H) 9.07 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)	
FR-886137		387.5	0.2500	>20	5-(2R,6S)-2,6-디에틸페놀(시)에틸-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.99 - 1.03 (m, 7 H) 1.47 - 1.57 (m, 2 H) 1.59 - 1.66 (m, 2 H) 2.61 (s, 1 H) 2.64 (s, 1 H) 2.67 (s, 1 H) 3.27 (s, 1 H) 3.30 (s, 1 H) 3.71 - 3.77 (m, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.24 - 7.24 (m, 6 H) 7.51 (dd, J=8.50, 4.10 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.45 - 8.48 (m, 1 H) 9.07 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
FR-886211		295.4	2.7795	>20	5-(2R,6S)-2-에틸-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 0.88 (3 H, t) 1.25 (3 H, d) 1.28 - 1.35 (3 H, m) 1.39 - 1.53 (2 H, m) 1.54 - 1.65 (1 H, m) 2.60 - 2.69 (2 H, m) 2.73 - 2.83 (2 H, m) 3.19 - 3.33 (2 H, m) 3.76 - 3.88 (1 H, m) 3.93 - 4.06 (1 H, m) 7.00 - 7.14 (1 H, m) 7.48 - 7.61 (1 H, m) 7.98 - 8.10 (1 H, m) 8.38 - 8.56 (1 H, m) 9.00 - 9.13 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O (M+H) ⁺ 324.4 실측치 324.5
FR-886212		323.4	0.2410	>20	5-(2R,6S)-2-에틸-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나트염		

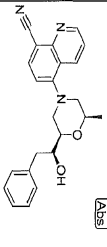
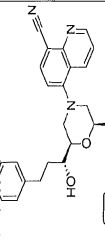
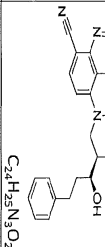
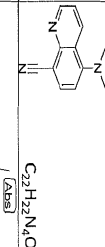
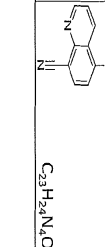
도면6h

ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$ (Abs)	281.3	0.1860	>10.0	5-((2R,6R)-2-포르말-6-에틸모르폴린-8-카르보닐)트렐	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) 1.35 (3 H, d) 2.65 - 2.85 (2 H, m) 3.24 (1 H, d) 3.58 (1 H, d) 4.09 - 4.014 (1 H, m) 4.50 (1 H, d) 7.11 (1 H, d) 7.53 (1 H, d) 8.05 (1 H, d) 8.53 (1 H, d) 9.08 (1 H, s) 9.75 (1 H, s)	
ER-886250	 $C_{16}H_{15}N_3O_2$ (Abs)	309.4	0.1670	>20	5-((2R,6R)-2-포르말-6-에틸모르폴린-8-카르보닐)트렐	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.37 (d, 3 H) 2.64 - 2.88 (m, 2 H) 3.23 (dt, J=1.96, 2.14 Hz, 1 H) 3.56 (dt, J=1.96, 2.46 Hz, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 4.40 (dd, J=10.79, 2.88 Hz, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 1 H) 8.00 - 8.14 (m, 1 H) 8.46 (dd, J=8.65, 1.82 Hz, 1 H) 9.05 - 9.15 (m, 1 H) 9.73 (s, 1 H)	
ER-886355	 $C_{24}H_{25}N_3O_2$ (Abs)	387.5	0.0250	>20	5-((2R,6R)-2-(에틸헥소키아제일)-6-에틸모르폴린-8-카르보닐)트렐	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.97 - 1.01 (s, 3 H) 1.52 - 1.58 (m, 2 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 3.25 - 3.27 (s, 1 H) 3.51 (dd, J=9.96, 5.86 Hz, 2 H) 3.64 (dd, J=10.25, 4.98 Hz, 2 H) 4.57 (s, 5 H) 5.28 (s, 3 H) 7.05 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 19 H) 7.29 - 7.33 (m, 8 H) 7.49 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.44 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 2 H) 9.05 - 9.06 (m, 1 H)	
ER-886360	 $C_{25}H_{26}N_4O_2$ (Abs)	414.5	0.3710	>20	N-((2S,6R)-4-(8-시아노헵탈렌-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)-6-에틸포르폴린-8-카르보닐)트렐	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.15 - 1.18 (m, 4 H) 1.43 (dd, J=7.03, 3.81 Hz, 1 H) 1.51 - 1.57 (m, 5 H) 2.42 (s, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 2.55 (s, 1 H) 2.58 (s, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 3.62 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 12 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 8.02 - 8.05 (m, 1 H) 8.39 - 8.42 (m, 1 H) 9.07 - 9.09 (m, 1 H)	
ER-886418	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (Abs)	387.5	0.2770	>20	5-((2R,6R)-2-(1-히드록시알릴)-6-에틸모르폴린-8-카르보닐)트렐	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.90 (d, 3 H) 2.57 - 2.72 (m, 1 H) 2.80 (J=11.32 Hz, 1 H) 3.30 (d, 2 H) 3.77 - 3.90 (m, 1 H) 4.02 - 4.19 (m, 2 H) 5.23 - 5.34 (m, 1 H) 5.35 - 5.47 (m, 1 H) 5.83 - 5.99 (m, 1 H) 7.09 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 1 H) 8.00 - 8.12 (m, 1 H) 8.43 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 9.09 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치: C18H19N3O2 (M+H+): 310.15, 실험치: 310.16
ER-886431	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (Abs)	387.5	0.2070	>20	5-((2R,6R)-2-(S)-1-히드록시알릴)-6-에틸모르폴린-8-카르보닐)트렐		

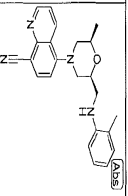
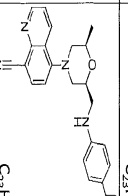
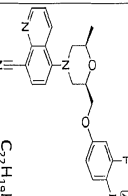
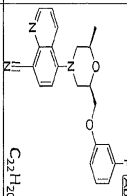
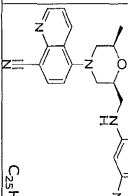
도면6i

ER-886432	 $C_{27}H_{28}N_4O_2$ (Abs)	440.5	0.3050	>20	N-((2S,6R)-4-(8-시아노케롤린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)에틸-1-케닐시클로부탄카르복시아이드	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 0.81 - 0.88 (m, 1 H) 1.10 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.22 - 1.29 (m, 2 H) 1.62 (xt, s, 1 H) 1.84 - 1.93 (m, 1 H) 2.02 - 2.16 (m, 1 H) 2.31 - 2.39 (m, 2 H) 2.35 (m, 2 H) 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 3.07 - 3.14 (m, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.37 - 3.44 (m, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 2 H) 5.57 - 5.62 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.28 - 7.37 (m, 4 H) 7.47 (dd, J=8.50, 4.10 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.35 (dd, J=8.50, 1.46 Hz, 1 H) 9.04 (dd, J=4.10, 1.46 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (M+H): 310.15, 실측치: 310.14
ER-886480	 $C_{18}H_{19}N_3O_2$ (Abs)	309.4	0.2070	>20	5-((2R,6S)-2-((R)-1-히드록시알릴)-6-에틸모르폴린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.29 (d, 3 H) 2.23 (d, J=3.85 Hz, 1 H) 2.65 (dd, J=1.75, 10.25 Hz, 1 H) 2.91 (dd, J=11.96, 10.47 Hz, 1 H) 3.23 - 3.39 (m, 2 H) 3.94 (ddd, J=10.47, 4.27, 2.35 Hz, 1 H) 4.02 - 4.13 (m, 1 H) 4.28 - 4.41 (m, 1 H) 5.27 (d, J=10.68, 1.50 Hz, 1 H) 5.41 (xt, s, 1 H) 5.57 (m, 1 H) 5.59 (dd, J=11.96, 10.47 Hz, 1 H) 5.74 (xt, s, 1 H) 7.09 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 1 H) 8.05 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.44 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 9.08 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)	
ER-886507	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336.4	0.0750	13.287	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((에틸리딘-1-일)에틸)모르폴린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.28 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.99 - 2.07 (m, 2 H) 2.15 (d, J=4.10 Hz, 2 H) 2.65 - 2.79 (m, 2 H) 3.12 - 3.25 (m, 3 H) 3.30 - 3.42 (m, 5 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 4.11 - 4.17 (m, 1 H) 4.29 - 4.35 (m, 1 H) 4.83 - 4.86 (m, 6 H) 7.24 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 1 H) 8.13 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.96 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-886508	 $C_{20}H_{26}N_4O$	338.5	0.1200	14.481	5-((2S,6R)-2-((다에릴아리노)에틸)-6-에틸모르폴린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.24 - 1.36 (m, 21 H) 2.65 - 2.75 (m, 3 H) 3.29 - 3.41 (m, 14 H) 4.81 - 4.85 (m, 12 H) 7.25 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.62 (dd, J=8.50, 4.10 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.62 - 8.65 (m, 1 H) 8.93 - 8.97 (m, 2 H)	
ER-886509	 $C_{23}H_{24}N_4O$	372.5	0.0440	3.94	5-((2S,6R)-2-((에틸아리노)에틸)-6-에틸모르폴린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.28 (d, J=6.45 Hz, 4 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 2.74 - 2.79 (m, 1 H) 3.07 - 3.13 (m, 1 H) 3.22 (d, J=2.93 Hz, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 4.09 - 4.13 (m, 1 H) 4.22 - 4.30 (m, 3 H) 4.82 - 4.85 (m, 9 H) 7.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 5 H) 7.61 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.57 - 8.61 (m, 1 H) 8.94 - 8.96 (m, 1 H)	

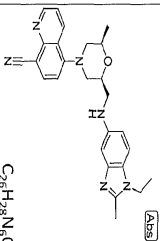
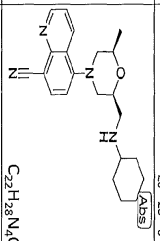
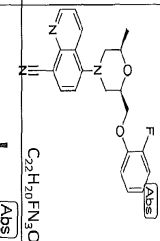
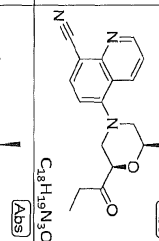
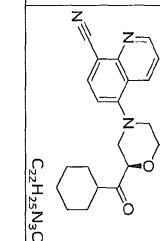
도면61

ER-886565		373.5	0.0490	> 2	5-((2R,6R)-2-((S)-1-히드록시-3-에틸프로펠)-6-에틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.30 (d, J=6.41 Hz, 3 H) 2.38 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 2.85 (dd, J=11.96, 10.25 Hz, 1 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 2.94 - 3.06 (m, 2 H) 3.15 - 3.33 (m, 2 H) 3.73 - 3.93 (m, 2 H) 3.95 - 4.12 (m, 1 H) 7.06 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 3 H) 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=8.55, 4.06 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 9.06 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C23H23N3O2 (M+H+): 374.18, 실측치: 374.14
ER-886567		387.5	0.0225	>20	5-((2R,6R)-2-((R)-1-히드록시-3-에틸프로펠)-6-에틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27 (d, 4 H) 1.72 - 1.93 (m, 2 H) 2.07 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 2.56 - 2.79 (m, 2 H) 2.85 - 2.99 (m, 2 H) 3.21 - 3.39 (m, 2 H) 3.75 - 3.95 (m, 2 H) 4.12 (m, 1 H) 7.06 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 3 H) 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=8.55, 4.06 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 9.06 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C24H25N3O2 (M+H+): 388.20, 실측치: 388.17
ER-886568		387.5	0.0540	>20	5-((2R,6R)-2-((S)-1-히드록시-3-에틸프로펠)-6-에틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27 (d, 4 H) 1.70 - 1.99 (m, 2 H) 2.46 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 2.63 (dd, J=11.86, 10.15 Hz, 1 H) 2.75 (dd, J=13.62, 9.24 Hz, 1 H) 2.82 - 3.00 (m, 2 H) 3.26 (dd, J=13.08, 11.72, 2.08, 2.08 Hz, 2 H) 3.51 - 3.65 (m, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 4.05 (ddd, J=10.15, 6.20, 2.24 Hz, 1 H) 7.01 - 7.14 (m, 1 H) 7.15 - 7.34 (m, 5 H) 7.47 - 7.59 (m, 1 H) 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.38 - 8.48 (m, 1 H) 9.03 - 9.14 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C24H25N3O2 (M+H+): 388.20, 실측치: 388.16
ER-886601		358.4	0.0115	>20	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((에틸아미노)에틸)모르폴리노)카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.24 (d, J=6.15 Hz, 5 H) 2.62 (s, 1 H) 2.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 3.24 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 2.74 (s, 1 H) 2.77 (s, 1 H) 3.46 (s, 1 H) 3.48 (s, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.57 (s, 1 H) 3.46 (s, 1 H) 3.48 (s, 1 H) 4.12 (s, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 3 H) 7.09 (dd, J=8.79, 7.32 Hz, 2 H) 7.20 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.52 - 8.55 (m, 1 H) 8.92 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-886602		372.5	0.1850	>20	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((m-phenyleneamino)에틸)모르폴리노)카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.32 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 2.39 (s, 3 H) 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.49 - 3.56 (m, 2 H) 4.06 - 4.18 (m, 2 H) 7.19 - 7.27 (m, 4 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H) 7.56 - 7.60 (m, 1 H) 8.12 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.55 - 8.58 (m, 1 H) 8.94 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	

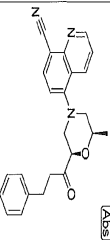

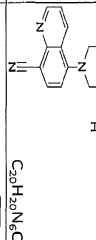
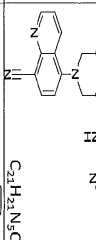

도면6m

ER-886603		372.5	0.0110	>20	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((O-클로라이노)에틸)모르폴리노)카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.32 (d, J=5.57 Hz, 4 H) 2.39 (s, 3 H) 2.68 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 2.74 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 2.85 (s, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.53 (d, J=5.22 Hz, 1 H) 3.57 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 4.17 (s, 1 H) 4.85 (s, 9 H) 7.20 - 7.25 (m, 3 H) 7.28 - 7.33 (m, 2 H) 7.57 - 7.60 (m, 1 H) 8.12 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 8.94 (d, J=4.39 Hz, 1 H)	
ER-886604		372.5	0.0860	>20	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((O-클로라이노)에틸)모르폴리노)카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.33 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 2.38 (s, 4 H) 2.66 - 2.80 (m, 3 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.47 - 3.57 (m, 3 H) 4.04 - 4.16 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 4 H) 7.56 - 7.60 (m, 1 H) 8.11 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.92 - 8.94 (m, 1 H)	
ER-886605		395.4	0.0220		5-((2R,6R)-2-((3,4-디플루오로페녹시)에틸)-6-메틸모르폴리노)카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.23 (d, J=6.45 Hz, 4 H) 2.66 (dd, J=11.72, 10.25 Hz, 1 H) 2.88 (dd, J=11.72, 10.55 Hz, 1 H) 3.39 (s, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.49 (s, 1 H) 3.46 (s, 1 H) 3.99 - 4.13 (m, 4 H) 4.25 - 4.31 (m, 1 H) 4.82 - 4.86 (m, 4 H) 6.58 - 6.74 (m, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 1 H) 7.08 - 7.09 (m, 1 H) 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.61 - 8.65 (m, 1 H) 8.94 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-886606		377.4	0.0030	>20	5-((2R,6R)-2-((3-플루오로페녹시)에틸)-6-메틸모르폴리노)카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.24 (3 H, d) 2.68 (1 H, t) 2.86 (1 H, t) 3.38 (1 H, d) 3.49 (1 H, d) 3.99 - 4.14 (3 H, m) 4.25 - 4.36 (1 H, m) 6.59 - 6.80 (3 H, m) 7.17 - 7.30 (2 H, m) 7.58 - 7.65 (1 H, m) 8.08 - 8.18 (1 H, m) 8.58 - 8.69 (1 H, m) 8.90 - 8.99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C22H20FN3 O2 (M-H+) 378.4, 실측치 378.5
ER-886608		426.5	0.0130	3.366	5-((2S,6R)-2-((1,2-디에틸-1H-에조[4,1]이미다졸-5-일)아미노)에틸)-6-메틸모르폴리노)카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.24 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 2.62 - 2.68 (m, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 2.77 - 2.84 (m, 1 H) 3.29 - 3.39 (m, 4 H) 3.46 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.08 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 4.16 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 4.80 (s, 1 H) 6.78 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 6.95 - 6.98 (m, 1 H) 7.22 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.55 - 7.58 (m, 1 H) 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.56 - 8.59 (m, 1 H) 8.92 - 8.94 (m, 1 H)	

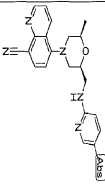
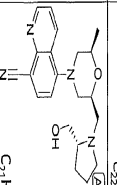
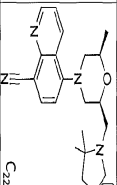
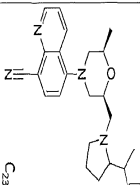
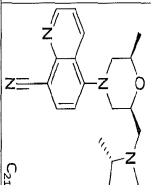
도면6n

ER-886609		440.6	0.0120	6.929	5-((2S,6R)-2-(((1-에틸-2-메틸-1H-페놀(D)아미다를-5-일)아미노)에틸)-6-메틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.26 - 1.28 (m, 3 H), 1.31 - 1.40 (m, 4 H), 1.70 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.87 (d, J=8.20 Hz, 2 H), 2.11 (br s, 2 H), 2.64 - 2.71 (m, 1 H), 2.73 - 2.77 (m, 1 H), 3.07 - 3.15 (m, 2 H), 3.22 (br s, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 3.38 (s, 1 H), 4.09 - 4.13 (m, 1 H), 4.22 (t, J=9.96 Hz, 1 H), 4.84 - 4.85 (m, 3 H), 7.24 (dd, J=7.91, 2.34 Hz, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 1 H), 8.12 - 8.15 (m, 1 H), 8.59 - 8.63 (m, 1 H), 8.95 - 8.97 (m, 1 H).	
ER-886611		364.5	0.1070	8.112	5-((2R,6R)-2-((2-환우오르페노시)에틸)-6-메틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.24 (dd, J=6.15, 0.88 Hz, 3 H), 2.67 (d, J=10.84 Hz, 1 H), 2.87 - 2.90 (m, 3 H), 2.92 (s, 4.06, 4.10, 1 H), 3.46 (s, 4.20, 1 H), 4.83 - 4.85 (m, 17 H), 7.03 - 7.11 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.60 - 7.63 (m, 1 H), 8.12 (d, J=0.88 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=0.88 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.94 - 8.96 (m, 1 H).	
ER-886624		377.4	0.0027	>20	5-((2R,6R)-2-((2-환우오르페노시)에틸)-6-메틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.02 - 1.16 (m, 3 H), 1.33 (d, J=6.20 Hz, 3 H), 2.58 - 2.86 (m, 5 H), 3.30 (d, J=11.96, 2.14 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=12.02, 2.43 Hz, 1 H), 4.01 - 4.16 (m, 1 H), 4.37 (d, J=10.58, 2.67 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.65, 4.17 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=8.65, 1.82 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=4.06, 1.71 Hz, 1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 310.15, 실측치: 310.14
ER-886625		309.4	0.1570	>20	5-((2R,6R)-2-((2-환우오르페노시)에틸)-6-메틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.15 - 1.44 (m, 3 H), 1.71 (d, J=6.15, 0.88 Hz, 1 H), 1.75 - 1.80 (m, 2 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H), 2.68 (dd, J=11.96, 10.25 Hz, 1 H), 2.79 (dd, J=12.03, 10.68 Hz, 1 H), 2.90 - 3.11 (m, 1 H), 3.31 (d, J=11.91, 2.06 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=12.07, 2.30 Hz, 1 H), 4.08 (ddd, J=10.15, 6.30, 2.14 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J=10.58, 2.67 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.65, 4.27 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=8.65, 1.71 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 364.20, 실측치: 365.32
ER-886626		363.5	0.0730	>20	5-((2R,6R)-2-((시클로헥산카르보닐)-6-메틸모르폴리노)카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.15 - 1.44 (m, 3 H), 1.71 (d, J=6.15, 0.88 Hz, 1 H), 1.75 - 1.80 (m, 2 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H), 2.68 (dd, J=11.96, 10.25 Hz, 1 H), 2.79 (dd, J=12.03, 10.68 Hz, 1 H), 2.90 - 3.11 (m, 1 H), 3.31 (d, J=11.91, 2.06 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=12.07, 2.30 Hz, 1 H), 4.08 (ddd, J=10.15, 6.30, 2.14 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J=10.58, 2.67 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.65, 4.27 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=8.65, 1.71 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ : 364.20, 실측치: 365.32

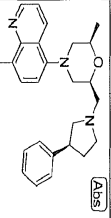
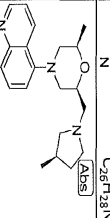
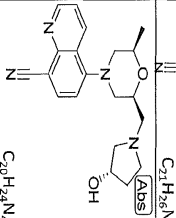
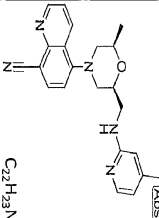
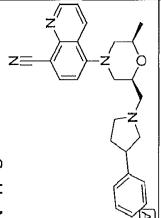
도면60

ER-886629	 $C_{24}H_{23}N_3O_2$	385.5	0.1930	>20	5-((2R,6R)-2-에틸-6-((3-페닐프로판노일)옥시메틸)-8-카트보니트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.32 (d, J=6.41 Hz, 3 H) 2.56 - 2.79 (m, 2 H) 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 2 H) 3.29 (dt, J=1.96, 2.14 Hz, 1 H) 3.58 (dt, J=1.96, 2.55 Hz, 1 H) 3.97 - 4.15 (m, 1 H) 4.95 (dd, J=4.44, 5.17 Hz, 1 H) 5.97 - 6.20 (m, 1 H) 6.44 - 6.54 (m, 1 H) 7.25 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.44 (dd, J=8.65, 1.82 Hz, 1 H) 9.09 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ (M+H ⁺): 386.18, 실측치 : 386.15
ER-886786	 $C_{23}H_{23}N_3O_2$	373.5	0.0090	>2.0	5-((2R,6R)-2-에틸-6-((3-페닐프로판노일)옥시메틸)-8-카트보니트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.29 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.99 (s, 1 H) 2.03 - 2.13 (m, 2 H) 2.17 (s, 4 H) 2.72 (dd, J=1.72, 10.25 Hz, 1 H) 2.82 - 2.88 (m, 1 H) 3.30 - 3.34 (m, 1 H) 3.61 - 3.65 (m, 1 H) 3.93 - 3.98 (m, 1 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 4.44 - 4.54 (m, 1 H) 5.97 - 6.20 (m, 1 H) 6.48 - 6.58 (m, 2 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 8.04 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.48 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 9.07 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-886787	 $C_{20}H_{20}N_6O$	360.4	0.0229	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-((에리미딘-2-일)아미노)에틸)프로폴리노)퀴놀린-8-카트보니트릴		
ER-886788	 $C_{22}H_{21}N_5O$	359.4	0.0060	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-((에리미딘-2-일)아미노)에틸)프로폴리노)퀴놀린-8-카트보니트릴		
ER-886789	 $C_{22}H_{22}N_5O$	373.5	0.0070	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-((에리미딘-2-일)아미노)에틸)프로폴리노)퀴놀린-8-카트보니트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메틸용-d) δ ppm 1.15 (d, J=6.15 Hz, 7 H) 2.56 - 2.71 (m, 9 H) 2.94 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 3.31 (s, 1 H) 4.84 - 4.89 (m, 6 H) 6.83 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.97 (d, J=2.64 Hz, 1 H)	

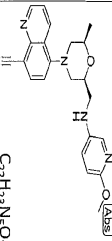
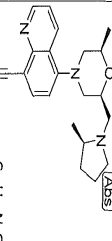
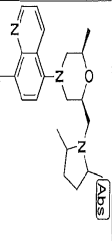
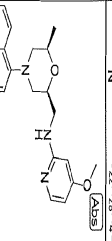
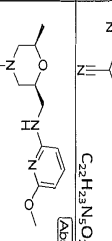
도면6p

ER-886790		373.5	0.0085	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((5S)-에틸피롤리딘-2-일)피리디노)에틸모르폴리노 카놀린-8-카프로나이드릴	
ER-886814		366.5	0.0720	>2.0	5-((2S,6R)-2-((R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노 카놀린-8-카프로나이드릴	
ER-886815		364.5	0.3950	>2.0	5-((2R,6R)-2-((2,2-다메틸피롤리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카프로나이드릴	
ER-886816		378.5	0.1970	>2.0	5-((2S,6R)-2-((2-이소프로필피롤리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카프로나이드릴	
ER-886817		350.5	0.0600	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((S)-2-에틸피롤리딘-2-일)피리디노)에틸모르폴리노 카놀린-8-카프로나이드릴	

도면69

ER-886818	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412.5	0.0800	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((S)-3-페닐피롤리딘-1-일)에틸)포르폴리노퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) d ppm 1.08 - 1.25 (m, 4 H) 1.30 (d, $J=6.15$ Hz, 4 H) 1.73 - 1.78 (m, 1 H) 2.66 - 2.82 (m, 3 H) 3.32 - 3.48 (m, 6 H) 4.02 - 4.24 (m, 1 H) 4.24 - 4.40 (m, 1 H) 7.26 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=8.50$, 4.39 Hz, 1 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H) 8.57 - 8.73 (m, 1 H) 8.97 (dd, $J=4.39$, 1.76 Hz, 1 H)
ER-886819	 $C_{21}H_{26}N_4O$	350.5	0.0360	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((R)-3-에틸피롤리딘-1-일)에틸)포르폴리노퀴놀린-8-카르보나트릴	
ER-886820	 $C_{20}H_{24}N_4O_2$	352.4	0.0626	>2.0	5-((2S,6R)-2-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) d ppm 1.28 (d, $J=6.15$ Hz, 4 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.12 (d, $J=4.39$ Hz, 1 H) 2.32 (t, $J=8.20$ Hz, 1 H) 2.64 - 2.79 (m, 4 H) 3.20 (d, $J=12.31$ Hz, 1 H) 3.29 - 3.54 (m, 7 H) 3.58 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H) 3.75 - 3.89 (m, 2 H) 4.09 - 4.17 (m, 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 4.55 (d, $J=13.23$ Hz, 1 H) 4.81 - 4.87 (m, 7 H) 7.22 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.82 (m, 1 H) 8.11 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=6.50$ Hz, 1 H) 8.91 - 8.95 (m, 1 H)
ER-886853	 $C_{22}H_{23}N_5O$	373.5	0.0040	>2	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-포르폴리노-2-일)아미노)에틸)포르폴리노퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) d ppm 1.13 - 1.21 (m, 3 H) 2.34 - 2.39 (m, 3 H) 2.67 (dd, $J=12.01$, 10.25 Hz, 1 H) 2.76 - 2.83 (m, 1 H) 3.36 (d, $J=12.01$ Hz, 1 H) 3.53 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H) 3.99 (ddd, $J=10.25$, 6.15, 2.34 Hz, 1 H) 4.21 - 4.37 (m, 3 H) 4.82 - 4.86 (m, 5 H) 6.76 (dd, $J=7.03$, 1.76 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 8.10 - 8.14 (m, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.92 - 8.96 (m, 1 H)
ER-886854	 $C_{26}H_{28}N_4O$	412.5	0.0190	>2	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3-페닐피롤리딘-1-일)에틸)포르폴리노퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) d ppm 1.25 - 1.31 (m, 4 H) 2.50 - 2.55 (m, 1 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 3.24 (br. s., 1 H) 3.29 - 3.32 (m, 1 H) 3.41 (s, 1 H) 3.38 (s, 1 H) 3.44 - 3.54 (m, 3 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.73 (br. s., 1 H) 3.82 - 3.96 (m, 1 H) 3.99 - 4.09 (m, 1 H) 4.15 (br. s., 1 H) 4.23 - 4.37 (m, 1 H) 4.83 (m, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.57 (m, 4 H) 7.61 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.60 - 8.65 (m, 1 H) 8.95 (br. s., 1 H)

도면6r

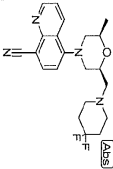
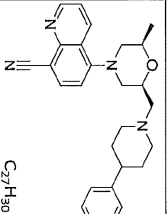
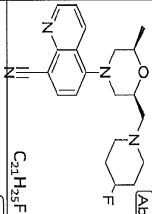
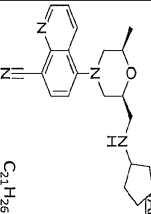
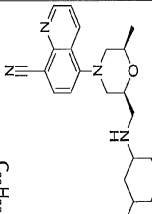
ER-8868555		389.5	0.0260	>2	5-((2S,6R)-2-((6S-에폭시피리딘-3-일)아미노)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.21 - 1.26 (m, 3 H) 2.60 - 2.67 (m, 1 H) 2.76 - 2.83 (m, 1 H) 3.29 - 3.43 (m, 5 H) 3.99 - 4.17 (m, 5 H) 4.83 - 4.87 (m, 5 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 7.59 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.76 - 7.81 (m, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 8.56 - 8.61 (m, 1 H) 8.86 - 8.99 (m, 1 H)	
ER-8868556		350.5	0.0760	>2	5-((2S,6R)-2-((2S-에틸포르폴리딘-1-일)에틸)-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.19 - 1.37 (m, 4 H) 1.37 - 1.53 (m, 3 H) 1.67 - 1.85 (m, 1 H) 2.01 - 2.20 (m, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 1 H) 2.58 - 2.86 (m, 3 H) 3.14 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 3.33 - 3.59 (m, 5 H) 3.69 - 3.90 (m, 1 H) 4.04 - 4.22 (m, 1 H) 4.34 (t, J=10.23 Hz, 1 H) 7.14 - 7.30 (m, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 8.20 - 8.88 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=8.50, 1.46 Hz, 1 H) 8.86 - 9.07 (m, 1 H)	
ER-886857		364.5	0.1030	>2	5-((2S,6R)-2-((2S-에틸포르폴리딘-1-일)에틸)-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.21 - 1.30 (m, 4 H) 1.37 - 1.53 (m, 3 H) 1.67 - 1.85 (m, 1 H) 2.01 - 2.20 (m, 2 H) 2.20 - 2.39 (m, 1 H) 2.58 - 2.86 (m, 3 H) 3.14 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 3.33 - 3.59 (m, 5 H) 3.69 - 3.90 (m, 1 H) 4.04 - 4.22 (m, 1 H) 4.34 (t, J=10.23 Hz, 1 H) 7.14 - 7.30 (m, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 8.20 - 8.88 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=8.50, 1.46 Hz, 1 H) 8.86 - 9.07 (m, 1 H)	
ER-886858		389.5	0.0080	>2	5-((2S,6R)-2-((4-에폭시피리딘-2-일)아미노)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.15 - 1.22 (m, 3 H) 2.65 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.69 (s, 1 H) 2.75 - 2.82 (m, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.52 (d, J=1.43 Hz, 1 H) 3.92 - 4.02 (m, 4 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 4.26 - 4.34 (m, 2 H) 4.43 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 4.53 - 4.56 (m, 5 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 8.11 - 8.15 (m, 1 H) 8.61 - 8.65 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-886859		389.5	0.0810	>2	5-((2S,6R)-2-((6S-에폭시피리딘-3-일)아미노)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.21 - 1.25 (m, 3 H) 2.66 (dd, J=12.01, 10.25 Hz, 1 H) 2.76 - 2.82 (m, 1 H) 3.34 - 3.51 (m, 3 H) 3.56 (d, J=3.81 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=3.81 Hz, 1 H) 3.92 - 4.02 (m, 4 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 4.26 - 4.34 (m, 2 H) 4.43 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 4.53 - 4.56 (m, 5 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.95 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)	

도면6t

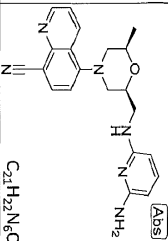
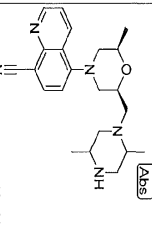
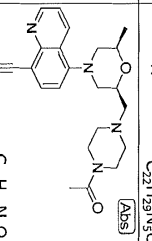
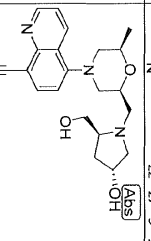
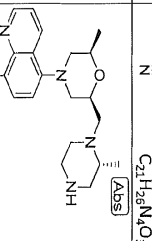
ER-886912		440.6	0.6480		5-((2R,6R)-2-에틸-6-((R)-3-옥소-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-일)프로판)모르폴리노 카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.21 - 1.32 (m, 5 H) 1.72 (d, J=5.77 Hz, 4 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 2.59 (m, 6 H) 3.28 (d, J=12.18 Hz, 1 H) 3.46 - 3.55 (m, 1 H) 3.93 (br s, 2 H) 4.07 (d, J=7.16 Hz, 1 H) 7.14 - 7.34 (m, 1 H) 8.45 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.03 - 9.11 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 (C28H32N4O (M+H+): 441.26, 실험치 : 441.33
ER-886913		440.6	1.8930		5-((2R,6R)-2-((R)-3-에틸-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-일)프로판)모르폴리노 카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.16 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 2.67 (dd, J=12.01, 10.25 Hz, 1 H) 2.78 - 2.95 (m, 1 H) 3.36 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 3.96 - 4.03 (m, 5 H) 4.34 - 4.43 (m, 3 H) 4.82 - 4.86 (m, 7 H) 6.82 - 6.86 (m, 1 H) 7.52 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 (dd, J=8.50, 4.10 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.64 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-886948		389.5	0.0030		5-((2S,6R)-2-((R)-3-에틸-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-일)프로판)모르폴리노 카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.23 - 1.29 (m, 4 H) 1.69 (br s, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 3 H) 3.50 - 3.53 (m, 4 H) 3.78 (br s, 1 H) 3.16 - 3.28 (m, 3 H) 3.50 - 3.53 (m, 4 H) 3.78 (br s, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 7 H) 7.24 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 8.96 (d, J=4.39 Hz, 1 H)	
ER-886949		366.5	0.1450		5-((2S,6R)-2-((R)-3-에틸-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-일)프로판)모르폴리노 카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.23 - 1.28 (m, 3 H) 1.34 - 1.36 (m, 2 H) 1.38 - 1.42 (m, 3 H) 1.47 (d, J=4.57 Hz, 1 H) 1.61 - 1.63 (m, 1 H) 1.80 (s, 1 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 3 H) 3.50 - 3.53 (m, 4 H) 3.78 (br s, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 7 H) 7.24 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 8.96 (d, J=4.39 Hz, 1 H)	
ER-886950		378.5	0.7360		5-((2S,6R)-2-((2R,6S)-2,6-디에틸피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노 카놀린-8-카르보나트염	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.23 - 1.28 (m, 3 H) 1.34 - 1.36 (m, 2 H) 1.38 - 1.42 (m, 3 H) 1.47 (d, J=4.57 Hz, 1 H) 1.61 - 1.63 (m, 1 H) 1.80 (s, 1 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 3 H) 3.50 - 3.53 (m, 4 H) 3.78 (br s, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 7 H) 7.24 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 8.96 (d, J=4.39 Hz, 1 H)	

면도6a

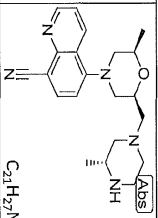
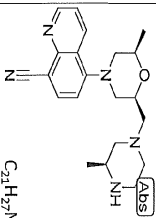
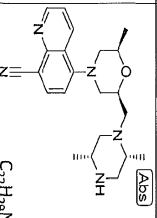
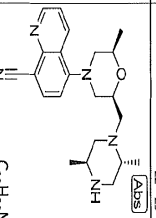
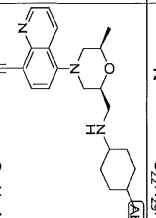
ER-887137		379.5	0.0157	> 10 < 20.9	5-((2S,6R)-2-((2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)methyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-8-yl)carbamoyl derivative	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.22 - 1.41 (m, 11 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.05 - 3.11 (m, 1 H) 3.33 - 3.46 (m, 4 H) 3.52 (s, 1 H) 3.72 - 3.77 (m, 1 H) 4.07 - 4.12 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.59 - 8.64 (m, 1 H) 8.95 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-887138		359.4	0.0440	> 2.0	5-((2R,6S)-2-((2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)methyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-8-yl)carbamoyl derivative	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.18 - 1.23 (m, 3 H) 2.63 - 2.69 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 3.36 (d, J=10.84 Hz, 1 H) 3.53 (d, J=10.84 Hz, 1 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 4.33 - 4.40 (m, 1 H) 4.43 - 4.49 (m, 1 H) 4.68 (d, J=13.48 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=1.17 Hz, 4 H) 7.23 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 3 H) 8.02 - 8.05 (m, 1 H) 8.07 - 8.13 (m, 2 H) 8.61 - 8.66 (m, 1 H) 8.96 (dt, J=4.10, 1.46 Hz, 1 H)	
ER-887139		359.4	0.0080	> 2.0	5-((2R,6S)-2-((2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)methyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-8-yl)carbamoyl derivative	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.19 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 3.35 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.47 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 3.96 - 4.03 (m, 1 H) 4.14 - 4.20 (m, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 1 H) 4.34 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 4.38 (s, 1 H) 4.85 - 4.87 (m, 5 H) 6.80 - 6.83 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.05 - 8.09 (m, 2 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.61 - 8.65 (m, 1 H) 8.95 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-887140		404.4	0.3086	> 2.0	5-((2R,6S)-2-((2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)methyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-8-yl)carbamoyl derivative	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.20 - 1.25 (m, 4 H) 2.64 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 2.75 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.79 (s, 1 H) 3.09 (s, 1 H) 3.15 - 3.19 (m, 1 H) 3.30 - 3.40 (m, 4 H) 4.08 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 4.80 - 4.86 (m, 9 H) 7.22 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.62 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.93 - 8.96 (m, 1 H)	
ER-887141		364.5	0.0630	> 2.0	5-((2R,6S)-2-((2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)methyl)-6-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-8-yl)carbamoyl derivative	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.99 (3 H, d) 1.27 (3 H, d) 1.40 - 1.50 (2 H, m) 1.83 - 1.76 (1 H, m) 1.83 - 2.03 (2 H, m) 2.60 - 2.77 (2 H, m) 2.96 - 3.09 (2 H, m) 3.23 - 3.26 (2 H, m) 3.32 - 3.46 (2 H, m) 3.60 - 3.72 (2 H, m) 4.03 - 4.24 (1 H, m) 4.33 - 4.48 (1 H, m) 7.19 - 7.26 (1 H, m) 7.66 (s, 1 H) 8.08 - 8.17 (1 H, m) 8.56 - 8.66 (1 H, m) 8.90 - 8.99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C22 H28 N4 O (M+H+) 365.4, 실험치 365.2

ER-887142	 <chem>C21H24F2N4O</chem>	386.4	0.1060	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4,4-디플루오로페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.28 (d, J=5.57 Hz, 3 H), 1.33 (s, 1 H), 2.39 (br. s., 3 H), 2.45 (br. s., 1 H), 2.66-2.76 (m, 2 H), 3.33-3.43 (m, 4 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 4.41-4.48 (m, 1 H), 7.22 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H), 8.61 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.93-8.95 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 427.5, 실측치 427.6
ER-887143	 <chem>C27H30N4O</chem>	426.6	0.0430	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-페닐피페리딘-1-일)에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.29 (3 H, d), 1.37-2.20 (5 H, m), 2.63-2.80 (2 H, m), 2.83-2.95 (1 H, m), 3.14-3.29 (4 H, m), 3.43-3.54 (2 H, m), 3.72-3.86 (2 H, m), 4.08-4.25 (1 H, m), 4.38-4.56 (1 H, m), 7.14-7.38 (5 H, m), 7.55-7.66 (1 H, m), 8.05-8.16 (1 H, m), 8.57-8.66 (1 H, m), 8.88-8.99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O (M+H) ⁺ 427.5, 실측치 427.6
ER-887144	 <chem>C21H25FN4O</chem>	368.5	0.0760	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.28 (3 H, d), 1.95-2.39 (5 H, m), 2.62-2.83 (2 H, m), 3.27-3.39 (2 H, m), 3.51-3.77 (2 H, m), 4.05-4.21 (2 H, m), 4.35-4.55 (3 H, m), 4.99-5.08 (1 H, m), 7.23 (1 H, d), 7.55-7.67 (1 H, m), 8.06-8.17 (1 H, m), 8.62 (1 H, d), 8.87-8.98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₁ H ₂₅ F N ₄ O (M+H) ⁺ 369.4, 실측치 369.2
ER-887145	 <chem>C21H26N4O</chem>	350.5	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-에틸피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.28 (3 H, d), 1.61-1.71 (m, 4 H), 1.81 (br. s., 2 H), 2.09-2.16 (m, 2 H), 2.65-2.77 (m, 2 H), 3.07-3.14 (m, 1 H), 3.22-3.26 (m, 1 H), 3.37-3.42 (m, 2 H), 3.58 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 4.07-4.15 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 1 H), 4.85-4.87 (m, 5 H), 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.50-7.64 (m, 1 H), 8.13 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.60-8.63 (m, 1 H), 8.94-8.97 (m, 1 H)	
ER-887146	 <chem>C23H30N4O</chem>	378.5	0.0680	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((3-에틸시클로헥실)아미노)에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 0.86-1.10 (m, 5 H), 1.25-1.40 (m, 4 H), 1.47-1.54 (m, 1 H), 1.62 (s, 1 H), 1.67-1.76 (m, 1 H), 1.85-1.91 (m, 1 H), 2.09 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 2.64-2.77 (m, 2 H), 3.09-3.17 (m, 2 H), 3.22-3.26 (m, 1 H), 3.37-3.43 (m, 2 H), 4.07-4.15 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 1 H), 4.88 (br. s., 1 H), 7.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H), 8.95 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	

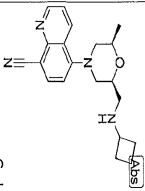
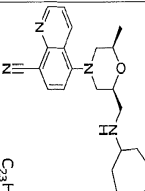
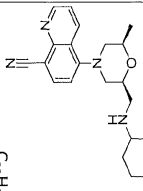
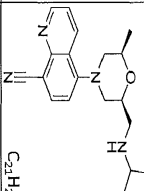
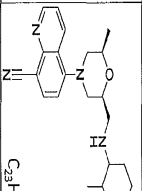
도면6y

ER-887259	 $C_{21}H_{27}N_5O_2$ [Abs] > 2.0	374.4	0.0019	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((6S)-2-((2R,6S)-2-ethyl-6-((R)-2-ethylpiperidin-1-yl)ethyl)propanoate)carbamoyl)-8-carboxyethyl)amino	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.20 - 1.24 (m, 4 H) 2.61 - 2.68 (m, 1 H) 2.77 - 2.84 (m, 1 H) 3.34 - 3.43 (m, 4 H) 3.47 - 3.52 (m, 1 H) 4.05 - 4.19 (m, 2 H) 4.84 - 4.87 (m, 6 H) 5.96 - 6.04 (m, 2 H) 7.22 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 8.11 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 8.59 - 8.63 (m, 1 H) 8.92 - 8.95 (m, 1 H)	
ER-887260	 $C_{22}H_{29}N_5O_2$ [Abs] > 2.0	379.5	0.0901	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2S)-2-ethyl-6-((R)-2-ethylpiperidin-1-yl)ethyl)propanoate)carbamoyl)-8-carboxyethyl)amino	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.28 (d, J =6.15 Hz, 4 H) 1.61 - 1.71 (m, 4 H) 1.81 (br s, 2 H) 2.09 - 2.16 (m, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.07 - 3.14 (m, 1 H) 3.22 - 3.26 (m, 1 H) 3.37 - 3.42 (m, 2 H) 3.58 (t, J =7.32 Hz, 1 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 4.20 - 4.27 (m, 1 H) 4.85 - 4.87 (m, 5 H) 7.24 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 8.13 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 8.60 - 8.63 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-887261	 $C_{22}H_{29}N_5O_2$ [Abs] > 2.0	393.5	0.0917	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4S)-2-ethyl-6-((R)-2-ethylpiperidin-1-yl)ethyl)propanoate)carbamoyl)-8-carboxyethyl)amino		
ER-887262	 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ [Abs] > 2.0	382.5	0.2720	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2S,4R)-4-ethyl-6-((R)-2-ethylpiperidin-1-yl)ethyl)propanoate)carbamoyl)-8-carboxyethyl)amino	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.25 - 1.34 (m, 3 H) 1.98 - 2.05 (m, 1 H) 2.07 - 2.16 (m, 2 H) 2.30 - 2.34 (m, 1 H) 2.66 - 2.79 (m, 3 H) 3.31 (s, 1 H) 3.36 - 3.44 (m, 5 H) 3.64 - 3.68 (m, 1 H) 3.70 (s, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 2 H) 3.95 (d, J =3.81 Hz, 1 H) 3.97 - 4.02 (m, 1 H) 4.11 - 4.15 (m, 1 H) 4.34 - 4.40 (m, 1 H) 4.53 (br s, 1 H) 7.25 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.13 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 8.63 - 8.66 (m, 1 H) 8.96 (dd, J =4.10, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-887268	 $C_{21}H_{27}N_5O$ [Abs] > 2.0	365.5	0.0360	> 2.0	5-((2R,6S)-2-ethyl-6-((R)-2-ethylpiperidin-1-yl)ethyl)propanoate)carbamoyl)-8-carboxyethyl)amino	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.23 - 1.27 (m, 3 H) 1.34 - 1.44 (m, 4 H) 1.98 - 2.04 (m, 1 H) 2.30 - 2.34 (m, 1 H) 2.64 - 2.71 (m, 1 H) 2.74 - 2.80 (m, 2 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.36 - 3.51 (m, 6 H) 3.55 - 3.63 (m, 3 H) 3.81 - 3.86 (m, 1 H) 4.08 - 4.14 (m, 1 H) 4.35 - 4.41 (m, 1 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) 7.61 (dd, J =8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.13 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 8.61 - 8.64 (m, 1 H) 8.95 (dd, J =4.10, 1.76 Hz, 1 H)	

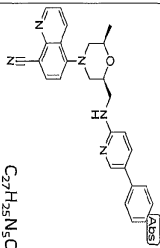
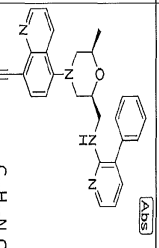
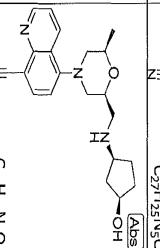
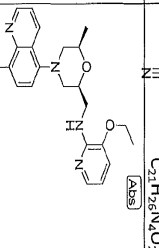
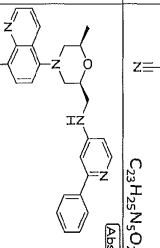
도면6z

ER-887269	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0195	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((R)-3-에틸피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.23 (3 H, d) 1.35 (3 H, d) 2.58 - 2.76 (2 H, m) 2.77 - 2.93 (1 H, m) 3.12 (3 H, d) 3.38 (3 H, br. s.) 3.50 - 3.71 (4 H, m) 4.02 - 4.15 (1 H, m) 4.28 - 4.40 (1 H, m) 7.17 - 7.29 (1 H, m) 7.55 - 7.66 (1 H, m) 8.08 - 8.17 (1 H, m) 8.55 - 8.68 (1 H, m) 8.89 - 8.99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O (M+H) ⁺ 366.4, 실측치 366.5
ER-887270	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0120	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((S)-3-에틸피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.25 (3 H, d) 1.36 (3 H, d) 2.60 - 2.79 (2 H, m) 3.00 - 3.14 (1 H, m) 3.35 - 3.56 (5 H, m) 3.58 - 3.85 (5 H, m) 4.02 - 4.19 (1 H, m) 4.33 - 4.49 (1 H, m) 7.09 - 7.28 (1 H, m) 7.53 - 7.71 (1 H, m) 8.05 - 8.15 (1 H, m) 8.55 - 8.67 (1 H, m) 8.87 - 9.02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O (M+H) ⁺ 366.4, 실측치 366.5
ER-887271	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379.5	0.0150	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2R,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.20 - 1.28 (3 H, d) 1.33-1.40 (6 H, m) 2.62 - 2.77 (2 H, m) 3.03 - 3.18 (4 H, m) 3.31 - 3.50 (4 H, m) 3.55 - 3.70 (2 H, m) 4.02 - 4.14 (1 H, m) 4.23 - 4.34 (1 H, m) 7.19 - 7.28 (1 H, m) 7.57 - 7.64 (1 H, m) 8.08 - 8.18 (1 H, m) 8.58 - 8.65 (1 H, m) 8.92 - 8.98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O (M+H) ⁺ 380.5, 실측치 380.7
ER-887272	 $C_{22}H_{29}N_5O$	379.5	0.0340	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카놀린-8-카르보나이트릴		
ER-887442	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378.5	0.1487	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((4S)-에틸사플로리노)아미노)-8-카르보나이트릴		

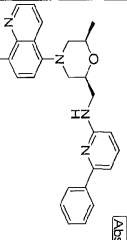
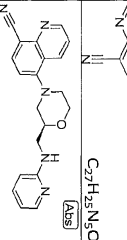
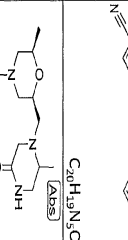
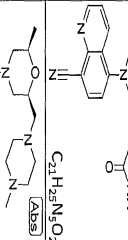
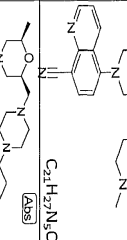
도면6aa

ER-887443	 $C_{20}H_{24}N_4O$	336.4	0.1250	>2.0	5-((2S,6R)-2-((4S)-4-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-6-(cyclopropylmethyl)pyridin-8-yl)pyridin-5-yl)methyl	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.28 (d, $J=6.15$ Hz, 4 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.33 (d, $J=9.38$ Hz, 2 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.95 - 3.01 (m, 1 H) 3.09 - 3.15 (m, 1 H) 3.40 (s, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 4.09 (d, $J=6.15$ Hz, 1 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 4.85 - 4.86 Hz, 6 H) 7.23 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.61 (dd, $J=8.50$, 4.38 Hz, 1 H) 8.12 (dt, $J=7.91$, 0.98 Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-887444	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378.5	0.1007	>2.0	5-((2S,6R)-2-((4S)-4-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-6-(cyclopropylmethyl)pyridin-8-yl)pyridin-5-yl)methyl	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.25 - 1.29 (m, 4 H) 1.55 (br. s., 4 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.83 - 1.71 (m, 3 H) 1.78 (br. s., 2 H) 2.08 (d, $J=6.86$ Hz, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 3.08 - 3.15 (m, 1 H) 3.23 (d, $J=4.65$ Hz, 1 H) 3.29 (br. s., 1 H) 3.40 (s, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 4.11 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 4.18 - 4.25 (m, 1 H) 4.85 - 4.87 (m, 6 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H) 8.10 - 8.14 (m, 1 H) 8.58 - 8.63 (m, 1 H) 8.93 - 8.96 (m, 1 H)
ER-887526	 $C_{21}H_{28}N_4O_2$	380.5	0.1190	>2.0	5-((2S,6R)-2-((4S)-4-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-6-(cyclopropylmethyl)pyridin-8-yl)pyridin-5-yl)methyl	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 6 H) 1.40 - 1.54 (m, 2 H) 2.04 (s, 1 H) 2.01 (s, 1 H) 2.09 - 2.17 (m, 2 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 3.06 - 3.15 (m, 2 H) 3.21 - 3.25 (m, 1 H) 3.40 (s, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 4.07 - 4.14 (m, 1 H) 4.19 - 4.26 (m, 1 H) 4.80 - 4.85 (m, 7 H) 7.23 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.61 (dd, $J=8.50$, 4.39 Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.60 (dd, $J=8.79$, 1.76 Hz, 1 H) 8.95 (dd, $J=4.39$, 1.76 Hz, 1 H)
ER-887528	 $C_{21}H_{28}N_4O_2$	366.5	>2.0	>2.0	5-((2S,6R)-2-((4S)-4-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-6-(cyclopropylmethyl)pyridin-8-yl)pyridin-5-yl)methyl	
ER-887538	 $C_{23}H_{30}N_4O$	378.5	0.0400	>2.0	5-((2R,6S)-2-((4S)-4-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-6-(cyclopropylmethyl)pyridin-8-yl)pyridin-5-yl)methyl	

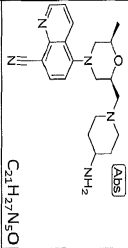
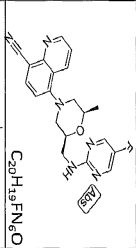
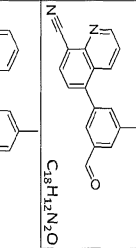
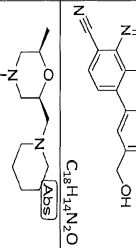
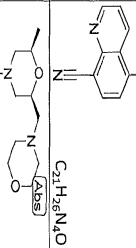
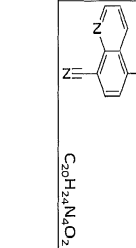
도면6ab

ER-887539		435.5	0.0020	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((5S)-4-에틸피리딘-2-일)아미노)에틸)모르폴리노 카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.19 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 2.72 (dd, J=12.01, 10.25 Hz, 1 H) 2.83 - 2.89 (m, 1 H) 3.37 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 4.00 - 4.05 (m, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 4 H) 4.80 - 4.86 (m, 1 H) 7.18 (d, J=9.38 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 3 H) 7.57 - 7.64 (m, 4 H) 8.14 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 2 H) 8.64 - 8.68 (m, 1 H) 8.96 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)
ER-887540		435.5	0.0060	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((5S)-4-에틸피리딘-2-일)아미노)에틸)모르폴리노 카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.17 - 1.21 (m, 4 H) 2.67 - 2.73 (m, 1 H) 2.84 - 2.90 (m, 1 H) 3.38 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.59 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 4.02 - 4.08 (m, 1 H) 4.41 - 4.53 (m, 3 H) 4.83 - 4.87 (m, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 1 H) 7.28 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.44 - 7.64 (m, 6 H) 7.78 (dd, J=7.32, 1.17 Hz, 1 H) 7.99 - 8.03 (m, 1 H) 8.14 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.63 - 8.67 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-887586		366.5	0.0060	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((1S,3R)-3-히드록시시클로에틸)아미노)에틸)-6-에틸모르폴리노 카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.23 - 1.29 (m, 4 H) 1.80 - 1.87 (m, 3 H) 1.93 - 2.04 (m, 3 H) 2.12 - 2.19 (m, 2 H) 2.29 - 2.34 (m, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 5 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 3.24 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 3.36 - 3.43 (m, 4 H) 3.64 - 3.70 (m, 1 H) 4.08 - 4.13 (m, 1 H) 4.20 - 4.26 (m, 1 H) 4.30 - 4.34 (m, 1 H) 4.82 - 4.86 (m, 7 H) 7.24 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.13 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.59 - 8.63 (m, 1 H) 8.94 - 8.96 (m, 1 H)
ER-887587		403.5	0.0020	>2.0	5-((2S,6R)-2-(((3S)-에폭시피리딘-2-일)아미노)에틸)-6-에틸모르폴리노 카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.14 - 1.18 (m, 4 H) 1.45 - 1.50 (m, 4 H) 2.63 - 2.70 (m, 1 H) 2.80 - 2.87 (m, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 3.54 (d, J=11.43 Hz, 1 H) 3.97 - 4.03 (m, 1 H) 4.24 (q, J=7.03 Hz, 3 H) 4.35 - 4.43 (m, 3 H) 4.81 - 4.85 (m, 7 H) 6.80 - 6.86 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.51 - 7.54 (m, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 8.12 - 8.15 (m, 1 H) 8.60 - 8.66 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H)
ER-887588		435.5	0.0030	>2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((2S)-4-에틸피리딘-4-일)아미노)에틸)모르폴리노 카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.18 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 2.82 (s, 1 H) 2.57 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 2.79 (s, 1 H) 3.03 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 3.39 - 3.43 (m, 1 H) 4.05 - 4.10 (m, 1 H) 4.20 - 4.23 (m, 1 H) 4.81 - 4.86 (m, 2 H) 6.73 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.87 - 6.88 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 6 H) 8.08 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.93 - 8.95 (m, 1 H)

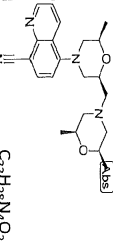
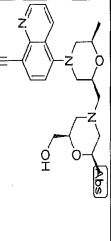
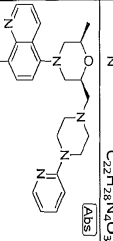
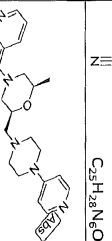
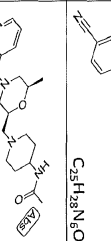
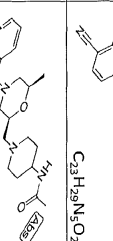
도면6ac

ER-887589	 [Abs] $C_{27}H_{25}N_5O$	435.5	0.1730	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((6-페닐피리딘-2-일)아미노)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.06 (br. s., 1 H), 1.97 - 2.02 (m, 1 H), 2.30 - 2.32 (m, 1 H), 2.64 (d, <i>J</i> =9.96 Hz, 1 H), 2.79 (s, 1 H), 2.85 - 2.88 (m, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.36 - 3.41 (m, 1 H), 3.43 (d, <i>J</i> =4.98 Hz, 1 H), 3.47 (s, 1 H), 3.76 - 3.79 (m, 1 H), 4.61 - 4.65 (m, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> =9.38 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =7.28 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =6.20 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.94 - 8.96 (m, 1 H)	
ER-887612	 [Abs] $C_{26}H_{19}N_5O$	345.4	0.6110	> 2.0	(S)-5-((2-((피리딘-2-일)아미노)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) δ ppm 2.64 - 2.78 (m, 1 H), 3.04 (dd, <i>J</i> =11.80, 3.10 Hz, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 3.79 - 4.09 (m, 4 H), 4.95 (t, <i>J</i> =9.51 Hz, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 6.52 (br. s., 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 3 H), 8.00 (d, <i>J</i> =7.90 Hz, 1 H), 8.41 - 8.52 (m, 1 H), 9.01 (dd, <i>J</i> =4.27, 1.71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C20H19N5O (M+H+): 346.16, 실측치: 346.33
ER-887722	 [Abs] $C_{21}H_{25}N_5O_2$	379.5	0.0170	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((2-에틸-5-옥소피페라진-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴		LCMS (ESI+) 계산치 C21H27N5O (M+H+): 366.4, 실측치: 366.6
ER-887723	 [Abs] $C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0160	>10 & < 30	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-에틸피페라진-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.25 (3 H, d), 2.57 - 2.75 (2 H, m), 2.93 (3 H, s), 3.11 - 3.22 (2 H, m), 3.31 - 3.42 (3 H, m), 3.44 - 3.60 (7 H, m), 4.04 - 4.18 (1 H, m), 4.29 - 4.43 (1 H, m), 7.16 - 7.27 (1 H, m), 7.54 - 7.64 (1 H, m), 8.06 - 8.14 (1 H, m), 8.57 - 8.65 (1 H, m), 8.90 - 8.98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C21H27N5O (M+H+): 366.4, 실측치: 366.6
ER-887724	 [Abs] $C_{23}H_{31}N_5O$	393.5	0.0150	> 30	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-포르폴피페라진-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 0.99 (3 H, t), 1.23 (3 H, d), 1.65 - 1.78 (2 H, m), 2.56 - 2.66 (1 H, m), 2.66 - 2.77 (1 H, m), 2.91 - 3.00 (2 H, m), 3.02 - 3.16 (2 H, m), 3.27 (4 H, d), 3.34 - 3.49 (6 H, m), 3.98 - 4.23 (1 H, m), 4.21 - 4.37 (1 H, m), 7.16 - 7.27 (1 H, m), 7.57 - 7.69 (1 H, m), 8.07 - 8.17 (1 H, m), 8.54 - 8.65 (1 H, m), 8.90 - 8.98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C23H31N5O (M+H+): 394.6, 실측치: 394.6

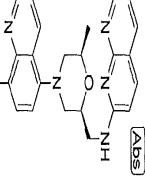
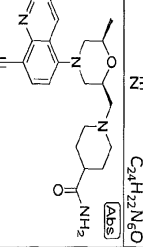
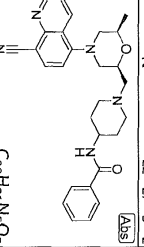
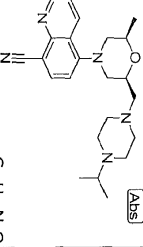
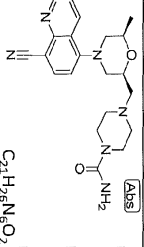
도면6ae

ER-888070		365.5	0.0215	0.352	5-((2S,6R)-2-((4-아미노피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.26 (3 H, d) 1.95 - 2.10 (2 H, m) 2.18 - 2.32 (2 H, m) 2.63 - 2.74 (2 H, m) 3.32 - 3.39 (5 H, m) 3.41 - 3.54 (2H, m) 3.72 - 3.92 (2 H, m) 4.08 - 4.18 (1 H, m) 4.36 - 4.52 (1 H, m) 7.19 - 7.27 (1 H, m) 7.54 - 7.64 (1 H, m) 8.04 - 8.17 (1 H, m) 8.54 - 8.66 (1 H, m) 8.89 - 9.02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C21 H27 N5 O (M+H) ⁺ 366.4, 실측치 366.2
ER-888137		378.4	0.1860	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((5-플루오로피페리딘-2-일)아미노)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.20 - 1.27 (m, 7 H) 2.61 (d, J=11.72 Hz, 1 H) 2.65 - 2.71 (m, 1 H) 3.33 (s, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.40 (s, 1 H) 3.43 (s, 1 H) 3.47 - 3.50 (m, 2 H) 4.81 - 4.90 (m, 1.8 H) 7.19 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.56 - 7.59 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.38 (br s, 1 H) 8.56 - 8.59 (m, 1 H) 8.92 - 8.94 (m, 1 H)	
ER-888200		272.306	0.8530	> 2.0	5-(3-포르틸-5-에틸에틸)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.85 (d, J=0.85 Hz, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 2 H) 9.15 (dd, J=4.17, 1.60 Hz, 1 H) 10.10 (s, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C18H12N2O (M+H) ⁺ 273.10, 실측치 273.26
ER-888201		272.322	0.1240	> 2.0	5-(3-(히드록시에틸)-5-에틸에틸)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 2.47 (d, J=0.64 Hz, 3 H) 4.79 (s, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.51 (dd, J=8.65, 4.17 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=6.76, 1.71 Hz, 1 H) 9.10 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C18H12N2O (M+H) ⁺ 275.11, 실측치 275.24
ER-888202		350.5	0.0670	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(피페리딘-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.27 (d, J=6.45 Hz, 4 H) 1.75 - 1.99 (m, 5 H) 2.65 - 2.75 (m, 3 H) 2.98 - 3.07 (m, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 3.33 - 3.41 (m, 3 H) 3.62 (s, 1 H) 3.59 (s, 1 H) 4.11 - 4.16 (m, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 4.80 - 4.84 (m, 3 H) 7.24 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.63 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.96 (dd, J=4.10, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-888203		350.5	0.2060	> 2.0	5-((2S,6S)-2-에틸-6-(포르폴리노)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.24 - 1.29 (m, 4 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 3.26 - 3.40 (m, 6 H) 4.09 - 4.16 (m, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 4.80 - 4.86 (m, 1.8 H) 4.90 (s, 1 H) 7.23 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 1 H) 8.92 - 8.96 (m, 1 H)	

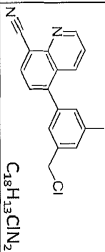
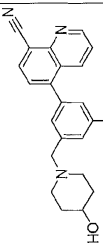
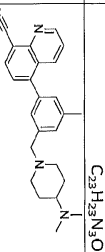
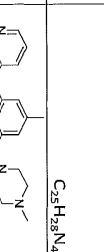
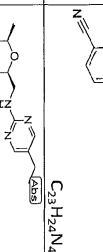
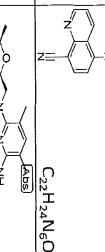
도면6af

ER-888204	 $C_{22}H_{28}N_4O_2$	380.5	0.3350	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2S,6R)-2,6-디에틸모르폴리노)-에틸)-6-에틸모르폴리노-카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.19 - 1.29 (m, 11 H), 2.66 - 2.80 (m, 5 H), 3.29 - 3.41 (m, 4 H), 3.53 (dd, <i>J</i> =18.16, 12.89 Hz, 2 H), 4.12 - 4.18 (m, 1 H), 4.48 (brs, 1 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H), 7.82 (dd, <i>J</i> =8.50 (m, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 8.62 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.76 Hz, 1 H), 8.94 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-888205	 $C_{22}H_{28}N_4O_3$	396.5	0.3550	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((2R,6R)-2-(히드록시메틸)-6-에틸모르폴리노)-에틸)-6-에틸모르폴리노-카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.26 (dd, <i>J</i> =12.89, 6.15 Hz, 8 H), 2.66 - 2.84 (m, 4 H), 2.98 (t, <i>J</i> =1.72 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 5 H), 3.56 (d, <i>J</i> =12.01 Hz, 1 H), 3.60 - 3.66 (m, 4 H), 3.83 (d, <i>J</i> =10.25 Hz, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 4.80 - 4.87 (m, 12 H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 8.61 - 8.64 (m, 1 H), 8.94 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-888285	 $C_{25}H_{28}N_6O$	428.5	0.1200	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)-에틸)모르폴리노-카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.29 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 4 H), 2.67 - 2.78 (d, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 5 H), 3.53 (br. s, 2 H), 4.419 (m, 1 H), 4.47 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 6.26 - 6.90 (m, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.79 Hz, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.62 (dd, <i>J</i> =8.50, 4.39 Hz, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 8.12 - 8.15 (m, 2 H), 8.61 - 8.65 (m, 1 H), 8.95 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-888286	 $C_{25}H_{28}N_6O$	428.5	1.3700	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)-에틸)모르폴리노-카놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.22 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 2 H), 2.60 - 2.80 (m, 2 H), 3.29 - 3.49 (m, 5 H), 3.56 (s, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.94 - 4.13 (m, 2 H), 4.18 - 4.42 (m, 2 H), 4.43 - 4.66 (m, 1 H), 4.83 - 5.07 (m, 5 H), 7.25 - 7.48 (m, 2 H), 7.59 - 7.75 (m, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> =7.62 Hz, 2 H), 8.63 - 8.77 (m, 1 H), 8.99 - 9.03 (m, 1 H)	
ER-888288	 $C_{23}H_{28}N_5O_2$	407.5	0.0220	> 10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(6-시아노레놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)-에틸)피페라진-4-일)-아세트아미드	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.27 (d, <i>J</i> =6.45 Hz, 3 H), 1.72 - 1.85 (m, 1 H), 1.90 - 1.96 (m, 3 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.64 - 2.75 (m, 2 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 3.29 - 3.41 (m, 3 H), 3.73 (s, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 1 H), 4.09 - 4.16 (m, 1 H), 4.41 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H), 4.81 - 4.86 (m, 8 H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.47 Hz, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 8.61 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.47 Hz, 1 H), 8.95 (dd, <i>J</i> =4.10, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-888288	 $C_{23}H_{28}N_5O_2$	407.5	0.0050	> 10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(6-시아노레놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)-에틸)피페라진-4-일)-아세트아미드	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.27 (3 H, d), 1.69 - 1.86 (2 H, m), 1.93 (3 H, s), 2.04 - 2.20 (3 H, m), 2.60 - 2.79 (3 H, m), 3.07 - 3.22 (2 H, m), 3.36 - 3.42 (2 H, m), 3.67 - 3.76 (2 H, m), 3.82 - 3.94 (1 H, m), 4.08 - 4.18 (1 H, m), 4.35 - 4.46 (1 H, m), 7.15 - 7.28 (1 H, m), 7.54 - 7.66 (1 H, m), 8.05 - 8.17 (1 H, m), 8.56 - 8.65 (1 H, m), 8.89 - 8.99 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 408.5, 실측치 408.6

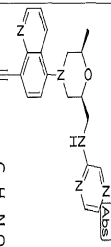
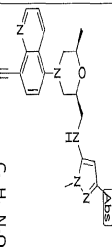
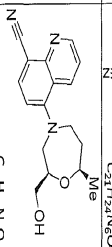
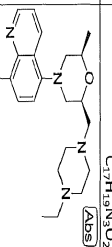
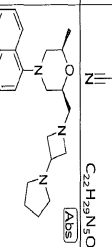
도면6ag

ER-888329		410.5	0.0740	> 2.0	5-((2S,6R)-2-(((1,8-나프티리딘-2-일)아미노)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르복시나이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.17 (d, J=6.15 Hz, 3 H), 1.94 (s, 1 H), 2.64 (dd, J=12.01, 10.25 Hz, 2 H), 2.86 - 2.98 (m, 1 H), 3.29 - 3.48 (m, 3 H), 3.64 (s, 1 H), 3.61 (s, 1 H), 3.80 - 4.05 (m, 2 H), 4.37 - 4.57 (m, 1 H), 4.66 (dd, J=13.18, 8.20 Hz, 1 H), 4.78 - 4.96 (m, 6 H), 5.37 (dd, J=13.18, 8.20 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.31 Hz, 1 H), 7.42 - 7.58 (m, 1 H), 7.68 (dd, J=8.50, 4.70 Hz, 2 H), 8.04 - 8.29 (m, 2 H), 8.56 - 8.73 (m, 2 H), 8.76 - 8.90 (m, 1 H), 8.91 - 9.09 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C22 H27 N5 O2 (M+H+) 394.4, 실측치 394.5
ER-888320		393.5	0.0520	> 2.0	1-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴리노-2-일)에틸 피페리딘-4-카르복시나이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.25 (3 H, d) 2.05 - 2.28 (3 H, m) 2.35 - 2.47 (2 H, m) 2.61 - 2.77 (2 H, m) 3.10 - 3.21 (3 H, m) 3.31 - 3.42 (2 H, m) 3.68 (1 H, br, s) 3.74 - 3.94 (2 H, m) 4.08 - 4.21 (1 H, m) 4.38 - 4.50 (1 H, m) 7.17 - 7.27 (1 H, m) 7.54 - 7.66 (1 H, m) 8.09 - 8.16 (1 H, m) 8.57 - 8.66 (1 H, m) 8.89 - 8.98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C28 H31 N5 O2 (M+H+) 470.5, 실측치 470.6
ER-888321		469.6	0.0072	> 2.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴리노-2-일)에틸) 피페리딘-4-일)벤즈아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.27 (3 H, d) 1.85 - 2.08 (2 H, m) 2.10 - 2.35 (3 H, m) 2.59 - 2.82 (2 H, m) 3.24 - 3.31 (2 H, m) 3.33 - 3.43 (3 H, m) 3.72 - 3.82 (2 H, m) 4.09 - 4.21 (2 H, m) 4.35 - 4.50 (1 H, m) 7.21 - 7.27 (1 H, m) 7.39 - 7.48 (2 H, m) 7.49 - 7.54 (1 H, m) 7.58 - 7.66 (1 H, m) 7.72 - 7.86 (2 H, m) 8.08 - 8.19 (1 H, m) 8.57 - 8.69 (1 H, m) 8.90 - 9.02 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C28 H31 N5 O2 (M+H+) 470.5, 실측치 470.6
ER-888322		393.5	0.0630	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-이소프로필피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르복시나이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.22 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.31 - 1.36 (m, 8 H) 2.63 (dd, J=12.31, 10.25 Hz, 1 H) 2.72 (dd, J=12.01, 10.25 Hz, 1 H) 2.81 - 2.87 (m, 2 H) 3.29 - 3.41 (m, 6 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 4.04 - 4.09 (m, 1 H) 4.19 - 4.25 (m, 1 H) 7.22 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.95 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-888330		394.5	0.4570	> 2.0	4-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴리노-2-일)에틸 피페리딘-1-카르복시나이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.25 (br, s, 1 H) 1.33 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 2.67 - 2.84 (m, 2 H) 3.23 (br, s, 2 H) 3.27 - 3.49 (m, 6 H) 4.19 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 4.47 (br, s, 2 H) 4.84 - 5.07 (m, 6 H) 7.30 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.49 - 7.77 (m, 2 H) 8.18 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.67 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.85 - 9.06 (m, 1 H)	

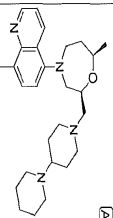
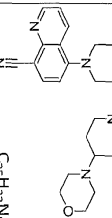
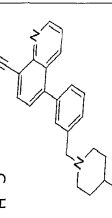
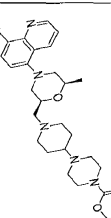
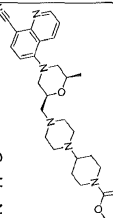
도면6ai

ER-888644		$C_{18}H_{13}ClN_2$	292.768	1.0940	> 2.0	5-(3-(4-(4-클로로페닐)-5-에틸페닐)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.48 (s, 3 H) 4.65 (s, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.27-7.31 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.65, 4.17$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.29 (dd, $J=8.55, 1.71$ Hz, 1 H) 9.14 (dd, $J=4.27, 1.71$ Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O (M+H) ⁺ 293.08, 실측치: 293.26
ER-888645		$C_{23}H_{23}N_3O$	357.455	0.3220	> 2.0	5-(3-(4-(4-하이드록시페닐)-1-에틸페닐)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.52 - 1.78 (m, 2 H) 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 2.21 (t, $J=9.61$ Hz, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.70 - 2.88 (m, 2 H) 3.56 (s, 2 H) 3.65 - 3.85 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.51 (dd, $J=8.55, 4.06$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.33 (dd, $J=8.55, 1.71$ Hz, 1 H) 9.12 (dd, $J=4.27, 1.71$ Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O (M+H) ⁺ 358.19, 실측치: 358.41
ER-888646		$C_{25}H_{28}N_4$	386.524	0.1380	0.4850	5-(3-(4-(4-(1-에틸피리디리노)-1-에틸페닐)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.51 - 1.68 (m, 2 H) 1.70 - 1.97 (m, 2 H) 1.99 - 2.11 (m, 2 H) 2.25 - 2.40 (m, 4 H) 2.45 (s, 3 H) 3.00 (d, 2 H) 3.56 (s, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.55, 4.27$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.33 (dd, $J=8.76, 1.71$ Hz, 1 H) 9.12 (dd, $J=4.27, 1.71$ Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₅ H ₂₈ N ₄ (M+H) ⁺ 385.23, 실측치: 385.46
ER-888647		$C_{23}H_{24}N_4$	356.471	0.2300	> 2.0	5-(3-(4-(4-(1-에틸피리디리노)-1-에틸페닐)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 2.36 - 2.65 (m, 1 H) 3.59 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.65, 4.17$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=7.48$ Hz, 1 H) 8.32 (dd, $J=8.55, 1.71$ Hz, 1 H) 9.12 (dd, $J=4.27, 1.71$ Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₃ H ₂₄ N ₄ (M+H) ⁺ 357.20, 실측치: 357.43
ER-888701		$C_{22}H_{24}N_6O$	388.5	0.0710	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((6-에틸피리디리노)-2-에틸)아미노)-6-에틸모르폴리노)-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.22 (3 H, d) 1.96 (3 H, s) 1.98 (3 H, s) 2.57 - 2.69 (1 H, m) 2.72 - 2.85 (1 H, m) 3.30 - 3.44 (2 H, m) 3.45 - 3.63 (2 H, m) 4.03 - 4.10 (1 H, m) 4.13 - 4.25 (1 H, m) 7.13 (1 H, s) 7.16 - 7.24 (1 H, m) 7.51 - 7.63 (1 H, m) 8.03 - 8.15 (1 H, m) 8.52 - 8.61 (1 H, m) 8.86 - 8.96 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O (M+H) ⁺ 403.4, 실측치: 403.6
ER-888838		$C_{23}H_{12}N_6O$	402.5	0.0020	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((6-에틸피리디리노)-2-에틸)아미노)-3,5-디에틸피리디리노)-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.22 (3 H, d) 1.96 (3 H, s) 1.98 (3 H, s) 2.57 - 2.69 (1 H, m) 2.72 - 2.85 (1 H, m) 3.30 - 3.44 (2 H, m) 3.45 - 3.63 (2 H, m) 4.03 - 4.10 (1 H, m) 4.13 - 4.25 (1 H, m) 7.13 (1 H, s) 7.16 - 7.24 (1 H, m) 7.51 - 7.63 (1 H, m) 8.03 - 8.15 (1 H, m) 8.52 - 8.61 (1 H, m) 8.86 - 8.96 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₃ H ₁₂ N ₆ O (M+H) ⁺ 403.4, 실측치: 403.6

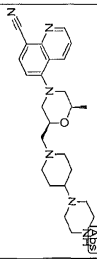
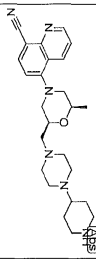
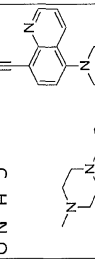

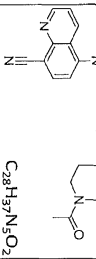
도면6aj

ER-888896		360.4	0.2100	> 30	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((피라진-2-일)아미노)에틸)피로졸리노 카롤린-8-카르보나이트릴	
ER-888977		376.5	0.2100	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((1,3-디에틸-1H-피라졸-5-일)아미노)에틸)-6-에틸피로졸리노 카롤린-8-카르보나이트릴	
ER-889363		297.4			5-((2R,7R)-2-(에틸피페라진-1-일)에틸)-6-에틸피로졸리노 카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.17 (br. s., 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.17 (br. s., 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.83 (m, 2 H), 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.28 (br. s., 1 H), 8.60 (d, J=6.79 Hz, 1 H), 8.90 - 9.18 (m, 1 H).
ER-889448		379.5	0.0210	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-에틸피페라진-1-일)에틸)-6-에틸피로졸리노) 카롤린-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.15 Hz, 2 H), 1.58 - 2.44 (m, 3 H), 2.81 (s, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 7.07 - 7.29 (m, 2 H), 7.55 - 7.72 (m, 2 H), 7.99 - 8.23 (m, 2 H), 8.52 - 8.72 (m, 1 H), 8.78 - 9.01 (m, 1 H).
ER-889469		391.5	0.0160	4.969	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3-에틸피페라진-1-일)아세트아미드-8-카르보나이트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₃) δ ppm 1.22 (d, J=6.15 Hz, 2 H), 1.58 - 2.44 (m, 3 H), 2.81 (s, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 7.07 - 7.29 (m, 2 H), 7.55 - 7.72 (m, 2 H), 7.99 - 8.23 (m, 2 H), 8.52 - 8.72 (m, 1 H), 8.78 - 9.01 (m, 1 H).

도면6an

ER-898922	 $C_{27}H_{27}N_5O$	447.6	0.1470	0.155	5-(2S,7R)-2-((1,4'-비페페리딘)-1'-일메틸)-7-메틸-1,4'-옥사제핀-4-일)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.30 (3 H), 1.58 (5 H), 1.77 (3 H), 1.9 (3 H), 2.02 (2 H), 2.20 (2 H), 2.35 (1 H), 2.49 (2 H), 2.67 (3 H), 2.84 (1 H), 3.04 (1 H), 3.28 (1 H), 3.49 (2 H), 3.63 (1 H), 3.96 (1 H), 4.06 (1 H), 7.12 (1 H), 7.48 (1 H), 7.99 (1 H), 8.50 (1 H), 9.05 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C27H27N5O (M+H) ⁺ 448.6, 실측치 448.5
ER-890093	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	435.6	0.0400	> 2.0	5-((2R,6S)-2-메틸-6-((4-포르톨리노페리딘-1-일)메틸)포르톨리노)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (3 H), 1.71 (1 H), 1.99 (1 H), 2.42 (1 H), 2.68 (6 H), 3.06 (1 H), 3.21 (1 H), 3.32 (6 H), 3.40 (2 H), 3.66 (4 H), 4.03 (1 H), 4.36 (1 H), 7.25 (1 H), 7.70 (1 H), 8.28 (1 H), 8.60 (1 H), 9.07 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C25H33N5O2 (M+H) ⁺ 436.27, 실측치 436.41
ER-890094	 $C_{27}H_{30}N_4$	410.562	0.7930	0.3870	5-(3-((1,4'-비페페리딘)-1'-일메틸)메틸)퀴놀린-8-카르보나트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₁) δ ppm 1.56 (2 H), 1.81 (6 H), 2.06 (4 H), 2.78 (4 H), 3.04 (3 H), 3.61 (2 H), 7.35 (1 H), 7.47 (4 H), 7.58 (1 H), 8.18 (1 H), 8.30 (1 H), 9.13 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C27H30N4 (M+H) ⁺ 411.25, 실측치 411.39
ER-890104	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534.7	0.2880	2.845	tert-부틸 4-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸포르톨린-2-일)메틸)페페리딘-4-일)페페리딘-1-카르복실레이트		
ER-890105	 $C_{30}H_{42}N_6O_3$	534.7	0.1020	7.002	tert-부틸 4-(4-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸포르톨린-2-일)메틸)페페리딘-1-일)페페리딘-1-카르복실레이트	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₁) δ ppm 1.27 (d, J=6.41 Hz, 4 H), 1.40 (m, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.80 (m, 2 H), 2.35 (m, 1 H), 2.50 - 2.74 (m, 12 H), 3.24 - 3.35 (m, 1 H), 3.41 (d, J=11.75 Hz, 1 H), 3.67 - 4.13 (m, 2 H), 7.09 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 8.05 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H), 9.08 (dd, J=4.06, 1.71 Hz, 1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C30H42N6O3 (M+H) ⁺ 535.34, 실측치 535.49

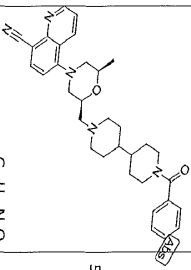
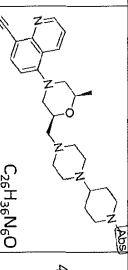
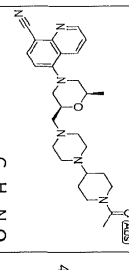
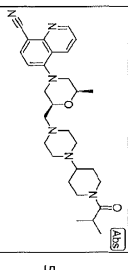
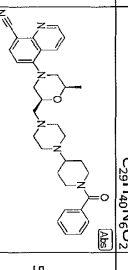
도면 6a0

ER-890106	 $C_{25}H_{32}N_6O$	434.6	0.0209	0.0973	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-(피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (d, $J=6.20$ Hz, 3 H) 1.44 - 1.62 (m, 2 H) 1.62 - 1.88 (m, 4 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H) 2.08 - 2.26 (m, 2 H) 2.38 - 2.47 (m, 1 H) 2.47 - 2.59 (m, 4 H) 2.59 - 2.72 (m, 2 H) 2.81 - 2.95 (m, 4 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 3.23 - 3.33 (m, 1 H) 3.33 - 3.50 (m, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 7.00 - 7.14 (m, 1 H) 7.50 (dd, $J=8.55, 4.27$ Hz, 1 H) 7.97 - 8.08 (m, 1 H) 8.45 (dd, $J=8.55, 1.71$ Hz, 1 H) 9.00 - 9.12 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O (M+H) ⁺ 435.28, 실측치 435.41
ER-890107	 $C_{25}H_{32}N_6O$	434.6	0.2173	0.7285	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-(피페리딘-4-일)피페리딘-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (d, $J=6.20$ Hz, 3 H) 1.39 (dd, $J=12.03, 4.06$ Hz, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.32 (tt, $J=11.43, 3.63$ Hz, 1 H) 2.48 (d, $J=6.20$ Hz, 1 H) 2.44 - 2.77 (m, 5 H) 3.13 - 3.16 (m, 2 H) 3.29 (dd, $J=11.70, 1.95$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.48 (m, 1 H) 3.95 - 4.15 (m, 2 H) 7.09 (d, $J=7.90$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.55, 4.27$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=7.90$ Hz, 1 H) 8.46 (dd, $J=8.55, 1.71$ Hz, 1 H) 9.08 (dd, $J=4.06, 1.71$ Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O (M+H) ⁺ 435.28, 실측치 435.41
ER-890108	 $C_{24}H_{32}N_6O$	420.6	0.1570	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3-(4-에틸피페리딘-1-일)아세트산-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.11 - 1.30 (m, 3 H) 1.35 - 1.46 (m, 1 H) 2.04 (s, 1 H) 2.45 (br s, 1 H) 2.55 - 2.81 (m, 3 H) 2.87 - 3.03 (m, 6 H) 3.05 - 3.15 (m, 1 H) 3.20 (br s, 1 H) 3.29 - 3.41 (m, 3 H) 3.42 - 3.67 (m, 3 H) 4.07 (br s, 1 H) 4.10 - 4.23 (m, 1 H) 4.90 (br s, 1 H) 7.23 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.61 (dd, $J=8.50, 4.10$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.34 (br s, 2 H) 8.55 - 8.78 (m, 1 H) 8.90 - 9.04 (m, 1 H)	
ER-890112	 $C_{26}H_{33}N_6O$	433.6	0.0290	0.103	5-((2S,6R)-2-((1,4'-비피페리딘]-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 디클로로메탄-d) δ ppm 1.19 - 1.41 (m, 6 H) 1.47 - 1.62 (m, 4 H) 1.76 - 1.89 (m, 5 H) 2.42 - 2.54 (m, 2 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 3 H) 2.90 - 2.96 (m, 1 H) 3.24 - 3.40 (m, 6 H) 3.61 (d, $J=12.01$ Hz, 1 H) 3.98 - 4.06 (m, 1 H) 4.36 (dd, $J=9.96, 7.62$ Hz, 1 H) 5.30 - 5.31 (m, 1 H) 7.05 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.52 (dd, $J=8.50, 4.10$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 3 H) 8.47 (dd, $J=8.50, 1.46$ Hz, 1 H) 9.00 - 9.02 (m, 1 H)	
ER-890113	 $C_{28}H_{37}N_6O_2$	475.6	0.1200	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((1'-아세틸-[4,4'-비피페리딘]-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴		

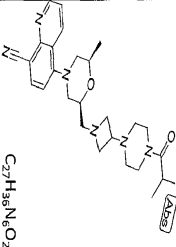
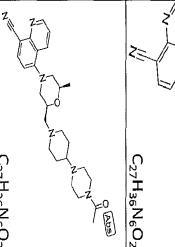
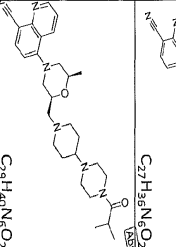
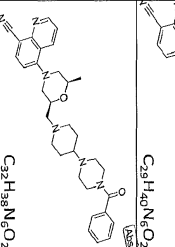
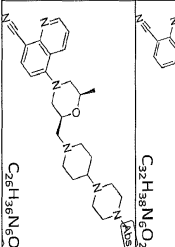
도면6ap

ER-890114		447.6	0.0045	0.0655	5-(<i>(2S,6R)</i> -2-에틸-6-((1'-에틸-4,4'-비페페리딘)-1-일)에틸)포르폴리노카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.27 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 3 H), 1.49 (br s, 3 H), 1.53 (s, 2 H), 1.59 (s, 1 H), 1.86 (s, 2 H), 2.30-3.08 (m, 3 H), 3.10-3.26 (m, 2 H), 3.26-3.33 (m, 2 H), 3.39 (d, <i>J</i> =12.60 Hz, 2 H), 3.50 (d, <i>J</i> =10.84 Hz, 2 H), 3.57-3.78 (m, 2 H), 4.12 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 1 H), 4.43 (br s, 2 H), 5.52-4.63 (m, 1 H), 4.71-5.03 (m, 6 H), 7.16-7.43 (m, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> =12.60 Hz, 2 H), 8.64 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.47 Hz, 2 H), 8.97 (dd, <i>J</i> =4.39, 1.46 Hz, 2 H).
ER-890119		406.5	0.0110	0.141	5-(<i>(2R,6S)</i> -2-에틸-6-((3-(피페라진-1-일)아세티딘-1-일)에틸)포르폴리노카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.25 (d, <i>J</i> =6.45 Hz, 3 H), 2.52-2.78 (m, 6 H), 3.01-3.25 (m, 4 H), 3.29-3.53 (m, 5 H), 3.97-4.16 (m, 3 H), 4.16-4.44 (m, 4 H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> =8.50, 4.59 Hz, 2 H), 8.58-8.71 (m, 2 H), 8.60 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.76 Hz, 2 H), 8.98-9.11 (m, 1 H).
ER-890120		448.6	0.1340	> 2.0	5-(<i>(2S,6R)</i> -2-((3-(4-아세틸피페라진-1-일)아세티딘-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.24 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 3 H), 1.24-1.48 (br s, 3 H), 1.48 (br s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 3.21-3.25 (m, 1 H), 3.29-3.38 (m, 3 H), 3.52-3.60 (m, 4 H), 3.89-3.98 (m, 2 H), 4.04-4.09 (m, 1 H), 4.14-4.22 (m, 3 H), 4.85 (s, 5 H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> =8.50, 4.59 Hz, 1 H), 7.72 (dd, <i>J</i> =8.50, 1.76 Hz, 1 H), 8.58-8.62 (m, 2 H), 8.98-9.02 (m, 1 H), 9.09 (dd, <i>J</i> =4.10, 1.76 Hz, 1 H).
ER-890121		503.7	0.2420	> 2.0	5-(<i>(2S,6R)</i> -2-((1'-이소부티릴-4,4'-비페페리딘-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 0.98-1.24 (m, 6 H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 2 H), 1.48 (br s, 1 H), 1.51-1.69 (m, 2 H), 1.70-1.95 (m, 2 H), 1.95-2.18 (m, 2 H), 2.33 (s, 1 H), 2.43-2.63 (m, 1 H), 2.63-2.83 (m, 2 H), 2.87-3.13 (m, 3 H), 3.17-3.46 (m, 3 H), 3.43-3.53 (m, 1 H), 4.59 (d, <i>J</i> =12.31 Hz, 1 H), 4.87 (s, 3 H), 7.15-7.43 (m, 2 H), 7.58-7.81 (m, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.59-8.69 (m, 1 H), 8.94-9.16 (m, 1 H).
ER-890122		510.6	0.0600	5.11	5-(<i>(2S,6R)</i> -2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)아세티딘-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노카롤린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.26 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 3 H), 2.34 (br s, 2 H), 2.46 (br s, 2 H), 2.54-2.80 (m, 2 H), 2.94-3.22 (m, 2 H), 3.23-3.44 (m, 4 H), 3.48 (br s, 2 H), 3.61-3.88 (m, 4 H), 4.00-4.22 (m, 3 H), 4.82-5.05 (m, 3 H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1 H), 7.35-7.55 (m, 3 H), 7.55-7.79 (m, 2 H), 8.02-8.28 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.52-8.80 (m, 2 H), 8.92-9.11 (m, 1 H).

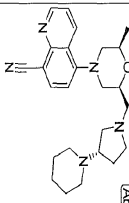
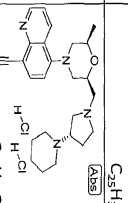
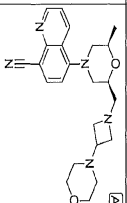
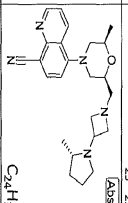
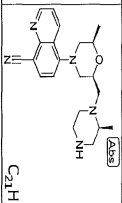
도면 6a9

ER-890142		537.7	0.0880	1.271	5-((2S,6R)-2-((1-phenyl-6-ethylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-8-carboxynaphthalene	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.21 (br. s., 2 H) 1.24 - 1.37 (m, 3 H) 1.40 - 1.67 (m, 4 H) 1.71 (d, J=13.48 Hz, 1 H) 1.88 (br. s., 1 H) 1.93 - 2.15 (m, 2 H) 2.31 (s, 1 H) 2.62 - 2.89 (m, 3 H) 2.90 - 3.14 (m, 3 H) 3.15 - 3.32 (m, 3 H) 3.33 - 3.59 (m, 2 H) 3.55 - 3.81 (m, 3 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 4.29 - 4.56 (m, 1 H) 4.68 (d, J=9.67 Hz, 1 H) 4.87 (d, J=0.59 Hz, 2 H) 7.09 - 7.31 (m, 2 H) 7.33 - 7.49 (m, 4 H) 7.51 - 7.69 (m, 2 H) 7.84 - 8.06 (m, 1 H) 8.13 (dd, J=7.91, 0.88 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 8.49 - 8.70 (m, 1 H) 8.90 - 8.99 (m, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C26H36N6O (M+H) ⁺ 449.30, 실험치: 449.4
ER-890186		448.6	0.0135	1.3615	5-((2R,6S)-2-((1-phenyl-6-ethylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-8-carboxynaphthalene	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (d, J=6.20 Hz, 3 H) 1.31 - 1.50 (m, 2 H) 1.79 - 1.95 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.42 - 2.71 (m, 12 H) 2.95 - 3.12 (m, 1 H) 3.29 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J=11.96, 2.14 Hz, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 1 H) 3.94 - 4.16 (m, 2 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 7.09 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.45 (dd, J=8.55, 1.71 Hz, 1 H) 9.08 (dd, J=4.17, 1.60 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C27H36N6O2 (M+H) ⁺ 477.29, 실험치: 477.39
ER-890187		476.6	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-phenyl-6-ethylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-6-ethylpiperidin-8-carboxynaphthalene	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.05 - 1.20 (m, 5 H) 1.26 (d, J=6.20 Hz, 3 H) 1.32 - 1.52 (m, 2 H) 1.89 (t, J=14.31 Hz, 2 H) 2.41 - 2.71 (m, 12 H) 2.74 - 2.88 (m, 1 H) 3.02 (t, J=12.39 Hz, 1 H) 3.29 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 3.41 (d, J=11.96 Hz, 1 H) 3.90 - 4.18 (m, 3 H) 4.67 (d, J=12.60 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.55, 4.06 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.45 (dd, J=8.55, 1.50 Hz, 1 H) 9.08 (dd, J=4.06, 1.50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C29H40N6O2 (M+H) ⁺ 505.32, 실험치: 505.44
ER-890188		504.7	0.0870	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-phenyl-6-ethylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-6-ethylpiperidin-8-carboxynaphthalene	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (d, J=6.20 Hz, 3 H) 1.32 - 1.53 (m, 2 H) 1.80 - 1.96 (m, 2 H) 2.03 (s, 1 H) 2.36 - 2.74 (m, 12 H) 2.79 (m, 1 H) 3.00 (m, 1 H) 3.29 (d, J=12.75 Hz, 1 H) 3.41 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 3.80 (br. s., 1 H) 3.94 - 4.18 (m, 2 H) 4.74 (br. s., 1 H) 7.09 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.51 - 7.45 (m, 5 H) 7.51 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=8.55, 1.50 Hz, 1 H) 9.08 (dd, J=4.27, 1.50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C32H38N6O2 (M+H) ⁺ 539.31, 실험치: 539.42
ER-890189		536.7	0.1100	> 2.0	5-((2S,6R)-2-((4-(1-phenyl-6-ethylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)ethyl)-6-ethylpiperidin-8-carboxynaphthalene	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (d, J=6.20 Hz, 3 H) 1.32 - 1.53 (m, 2 H) 1.80 - 1.96 (m, 2 H) 2.03 (s, 1 H) 2.36 - 2.74 (m, 12 H) 2.79 (m, 1 H) 3.00 (m, 1 H) 3.29 (d, J=12.75 Hz, 1 H) 3.41 (d, J=11.75 Hz, 1 H) 3.80 (br. s., 1 H) 3.94 - 4.18 (m, 2 H) 4.74 (br. s., 1 H) 7.09 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.51 - 7.45 (m, 5 H) 7.51 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.90 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=8.55, 1.50 Hz, 1 H) 9.08 (dd, J=4.27, 1.50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C32H38N6O2 (M+H) ⁺ 539.31, 실험치: 539.42

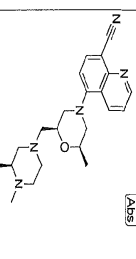
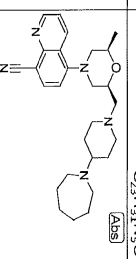
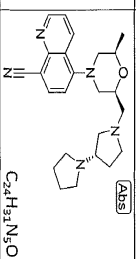
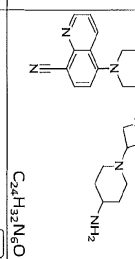
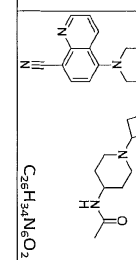
도면6ar

ER-890190	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476.6	0.2150	> 30	5-((2S,6R)-2-((3-(4-이소부틸릴피페리딘-1-일)아세트산-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) δ ppm 1.27 (3 H), 1.67 (3 H), 1.86 (3 H), 2.09 (3 H), 2.59 (10 H), 3.28 (2 H), 3.47 (4 H), 3.64 (2 H), 4.07 (1 H), 7.08 (1 H), 7.54 (1 H), 8.03 (1 H), 8.50 (1 H), 9.08 (1 H).	
ER-890219	 $C_{27}H_{36}N_6O_2$	476.6	0.1110	6.44	5-((2S,6R)-2-((4-(4-아세틸피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) δ ppm 1.12 (6 H), 1.26 (3 H), 1.72 (2 H), 1.85 (2 H), 2.35 (3 H), 2.55 (4 H), 2.64 (4 H), 2.78 (1 H), 3.06 (1 H), 3.28 (2 H), 3.43 (1 H), 3.53 (2 H), 3.64 (2 H), 4.05 (1 H), 4.25 (1 H), 7.07 (1 H), 7.52 (1 H), 8.03 (1 H), 8.48 (1 H), 9.07 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C29H40N6O2 (M+H+) 505.32, 실험치 505.49
ER-890221	 $C_{28}H_{40}N_6O_2$	504.7	0.1240	3.82	5-((2S,6R)-2-((4-(4-이소부틸릴피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) δ ppm 1.22 (3 H), 1.57 (2 H), 1.86 (2 H), 2.12 (2 H), 2.31 (1 H), 2.45 (1 H), 2.55 (2 H), 2.64 (4 H), 2.72 (1 H), 3.17 (1 H), 3.33 (4 H), 3.53 (2 H), 3.64 (2 H), 4.07 (1 H), 4.25 (1 H), 7.07 (1 H), 7.52 (1 H), 8.03 (1 H), 8.48 (1 H), 9.07 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C32H38N6O2 (M+H+) 539.31, 실험치 539.32
ER-890222	 $C_{32}H_{38}N_6O_2$	538.7	0.1130	3.05	5-((2S,6R)-2-((4-(4-이소부틸릴피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모르폴리노)카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) δ ppm 1.24 (3 H), 1.58 (2 H), 1.83 (2 H), 2.07 (1 H), 2.18 (1 H), 2.36 (4 H), 2.47 (1 H), 2.64 (1 H), 2.95 (1 H), 3.13 (1 H), 3.27 (1 H), 3.41 (1 H), 4.01 (1 H), 4.07 (1 H), 7.06 (1 H), 7.49 (1 H), 8.02 (1 H), 8.44 (1 H), 9.05 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C28H36N6O2 (M+H+) 449.30, 실험치 449.41
ER-890223	 $C_{25}H_{32}N_6O$	448.6	0.0137	0.181	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((4-(4-에틸피페리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)모르폴리노)카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) δ ppm 1.24 (3 H), 1.58 (2 H), 1.83 (2 H), 2.07 (1 H), 2.18 (1 H), 2.36 (4 H), 2.47 (1 H), 2.64 (1 H), 2.95 (1 H), 3.13 (1 H), 3.27 (1 H), 3.41 (1 H), 4.01 (1 H), 4.07 (1 H), 7.06 (1 H), 7.49 (1 H), 8.02 (1 H), 8.44 (1 H), 9.05 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C28H36N6O2 (M+H+) 449.30, 실험치 449.41

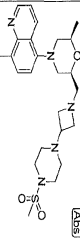

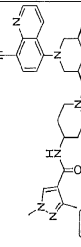
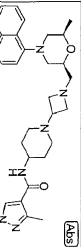
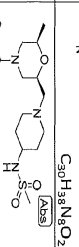
도면6at

ER-890311	 $C_{25}H_{33}N_5O$	439.6	0.1409	> 10.07 4.736	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((S)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일)에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.21 - 1.49 (m, 3 H) 1.66 (br s, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 2 H) 1.94 (br s, 1 H) 2.07 - 2.25 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.55 - 2.78 (m, 2 H) 2.83 - 2.98 (m, 2 H) 3.06 (s, 1 H) 3.19 (d, J =6.45 Hz, 3 H) 3.25 - 3.35 (m, 2 H) 3.37 (s, 1 H) 4.38 (br s, 1 H) 4.81 - 5.07 (m, 2 H) 5.94 - 4.15 (m, 1 H) 4.18 Hz, 2 H) 7.56 - 7.80 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.15 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 8.42 - 8.67 (m, 1 H) 8.83 - 9.10 (m, 1 H)	
ER-890311	 $C_{25}H_{33}Cl_2N_5O$	492.6	0.0218	6.541	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((S)-3-(피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일)에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴		
ER-890342	 $C_{25}H_{33}N_5O_2$	407.5	0.0710	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3S)-3-모르폴리노)에틸-6-((3S)-3-에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.25 (d, J =6.15 Hz, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 2.38 (br s, 4 H) 2.82 - 2.74 (m, 2 H) 3.29 - 3.39 (m, 5 H) 3.65 - 3.70 (m, 5 H) 3.99 - 4.09 (m, 3 H) 4.20 - 4.27 (m, 2 H) 4.81 - 4.85 (m, 7 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.67 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 8.12 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 8.19 (br s, 1 H) 8.61 (dd, J =8.50, 1.47 Hz, 1 H) 8.94 - 8.96 (m, 1 H)	
ER-890343	 $C_{24}H_{31}N_5O$	405.5	0.0082	5.241	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3S)-3-2-에틸피롤리딘-1-일)아세트-1-일)에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴		
ER-890344	 $C_{21}H_{27}N_5O$	365.5	0.0180	> 2.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((S)-3-에틸피페리딘-1-일)에틸)모르폴리노)퀴놀린-8-카르보나이트릴		

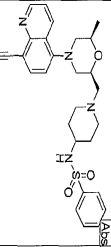
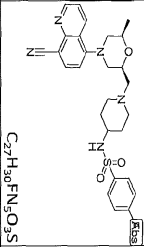
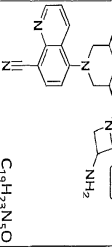
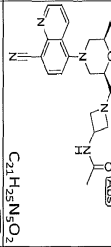
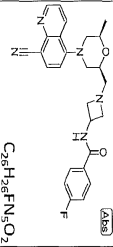
도면6av

ER-890964	 $C_{23}H_{31}N_5O_2$	393.5	0.0009	> 10.0	5-((2S,6R)-2-((S)-3-에틸-4-에틸피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모로폴리노카롤린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ ppm 0.86 (t, J =7.62 Hz, 2 H) 1.18 - 1.40 (m, 4 H) 1.48 - 1.76 (m, 2 H) 1.82 - 2.10 (m, 2 H) 2.15 (s, 1 H) 2.19 - 2.39 (m, 4 H) 2.44 (dd, J =12.89, 6.45 Hz, 1 H) 2.54 (dd, J =12.89, 5.57 Hz, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 3 H) 2.83 - 3.06 (m, 1 H) 3.26 (dt, J =11.72, 2.05 Hz, 1 H) 3.34 - 3.56 (m, 2 H) 3.89 - 4.13 (m, 2 H) 7.06 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.48 (dd, J =8.50, 4.89 Hz, 1 H) 8.02 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 8.32 - 8.49 (m, 1 H) 9.05 (dd, J =4.10, 1.76 Hz, 1 H)
ER-891084	 $C_{27}H_{37}N_5O_2$	447.6	0.0034	0.0362	5-((2S,6R)-2-((4-(4-에틸-1-일)피페리딘-1-일)에틸)-6-에틸모로폴리노카롤린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ ppm 1.16 - 1.31 (m, 3 H) 1.71 (br. s, 4 H) 1.74 - 1.85 (m, 2 H) 1.88 (br. s, 3 H) 2.02 (d, J =9.38 Hz, 2 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 2.35 (s, 1 H) 2.45 - 2.74 (m, 4 H) 3.12 - 3.41 (m, 9 H) 3.99 - 4.23 (m, 2 H) 4.87 (s, 4 H) 7.17 - 7.42 (m, 2 H) 7.57 - 7.84 (m, 2 H) 8.13 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.57 - 8.79 (m, 2 H) 8.82 - 9.07 (m, 2 H)
ER-891090	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	405.5	0.0081	1.262	5-((2S,6R)-2-((S)-[1,3'-비피롤리딘]-1'-일)에틸)-6-에틸모로폴리노카롤린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ ppm 1.16 - 1.31 (m, 3 H) 1.71 (br. s, 4 H) 1.74 - 1.85 (m, 2 H) 1.88 (br. s, 3 H) 2.02 (d, J =9.38 Hz, 2 H) 2.10 - 2.30 (m, 2 H) 2.35 (s, 1 H) 2.45 - 2.74 (m, 4 H) 3.12 - 3.41 (m, 9 H) 3.99 - 4.23 (m, 2 H) 4.87 (s, 4 H) 7.17 - 7.42 (m, 2 H) 7.57 - 7.84 (m, 2 H) 8.13 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.57 - 8.79 (m, 2 H) 8.82 - 9.07 (m, 2 H)
ER-892253	 $C_{24}H_{32}N_6O_2$	420.6	0.0664	> 10.0	5-((2S,6R)-2-((3-(4-아미노피페리딘-1-일)아세트아미드)-6-에틸모로폴리노카롤린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ ppm 1.27 (d, J =6.45 Hz, 2 H) 1.57 - 1.77 (m, 2 H) 2.03 (br. s, 3 H) 2.59 - 2.82 (m, 2 H) 2.92 (d, J =9.99 Hz, 2 H) 3.12 (d, J =12.01 Hz, 1 H) 3.25-3.49 (m, 5 H) 4.00 - 4.17 (m, 2 H) 4.17 - 4.30 (m, 1 H) 4.34 (d, J =7.03 Hz, 2 H) 4.23 (d, J =7.91 Hz, 1 H) 7.58 (s, 4 H) 7.84 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.15 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J =8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.95 - 9.07 (m, 1 H)
ER-892254	 $C_{28}H_{34}N_6O_2$	462.6	0.0696	> 10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노피페리딘-5-일)-6-에틸모로폴리노카롤린-2-일)에틸)-아세트아미드	1H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i>) δ ppm 1.24 (d, J =6.15 Hz, 2 H) 1.35 - 1.58 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 1.95 - 2.19 (m, 2 H) 2.51 - 2.76 (m, 2 H) 2.82 (s, 1 H) 2.79 (s, 1 H) 3.22 (br. s, 2 H) 3.29 - 3.49 (m, 3 H) 3.50 - 3.76 (m, 2 H) 3.23 (d, J =7.81 Hz, 1 H) 7.56 - 7.76 (m, 1 H) 8.12 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 8.26 (br. s, 1 H) 8.61 (dd, J =8.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.95 (dd, J =4.10, 1.47 Hz, 1 H)

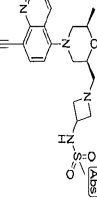
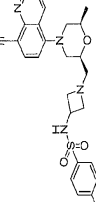
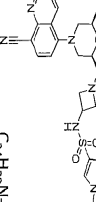
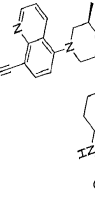
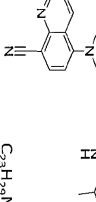
도면6aw

ER-892256	 $C_{24}H_{22}N_6O_5S$	484.6	0.3116	> 10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3-(4-(에틸술폰포일)피페리딘-1-일)아세트아미드)-1-일)에틸)포르폴리노)카놀린-8-카르보나이트	
ER-893881	 $C_{23}H_{22}N_6O_5$	407.5	0.0055	> 10.0	5-((2S,6R)-2-((3-(S)-3-히드록시피롤리딘-1-일)아세트아미드)-1-일)에틸-6-에틸포르폴리노)카놀린-8-카르보나이트	
ER-893926	 $C_{27}H_{23}N_7O_2$	487.6	0.0123	5.9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노피롤린-6-일)-6-에틸포르폴린-2-일)에틸)피페리딘-3-일)피페리딘-4-일-1,3-디에틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드	
ER-893927	 $C_{30}H_{23}N_8O_2$	542.7	0.0910	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노피롤린-6-일)-6-에틸포르폴린-2-일)에틸)아세트아미드)-1,3-디에틸-1H-피라졸-4-카르복스아미드	
ER-893948	 $C_{22}H_{29}N_5O_3S$	443.6	0.0995	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노피롤린-6-일)-6-에틸포르폴린-2-일)에틸)피페리딘-3-일)에틸술폰아미드	

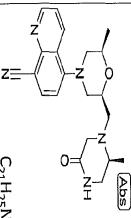
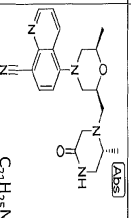
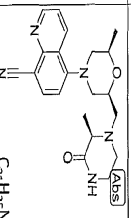
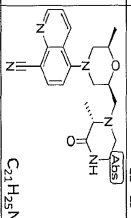
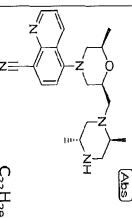
도면6ax

ER-894149		505.6	0.1130	9.9	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)페닐)에테르인-3-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.23 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 1.58 - 1.86 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 2.04 (s, 1 H) 2.54 - 2.72 (m, 2 H) 2.88 (s, 1 H) 3.02 (s, 1 H) 2.98 (s, 1 H) 3.05 - 3.25 (m, 2 H) 3.29 - 3.52 (m, 4 H) 3.96 - 4.16 (m, 1 H) 4.31 (br, s, 1 H) 7.21 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 1 H) 7.51 - 7.69 (m, 3 H) 7.70 - 7.82 (m, 1 H) 7.92 - 7.93 (m, 1 H) 8.11 (d, J=6.20 Hz, 1 H) 8.23 (br, s, 1 H) 8.59 (m, J=8.50) 11.76 Hz, 1 H) 8.89 - 9.11 (m, 1 H)	
ER-894150		523.6	0.1275	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)페닐)에테르인-3-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.26 (d, J=6.45 Hz, 2 H) 1.64 - 1.90 (m, 2 H) 1.90 - 2.11 (m, 2 H) 2.54 - 2.74 (m, 2 H) 2.90 (br, s, 1 H) 2.99 - 3.24 (m, 3 H) 3.25 - 3.53 (m, 4 H) 3.96 - 4.22 (m, 1 H) 4.24 - 4.42 (m, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.23 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 1 H) 7.61 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 7.73 - 7.88 (m, 1 H) 7.89 - 8.03 (m, 1 H) 8.13 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.23 (br, s, 1 H) 8.62 (dd, J=8.73, 1.47 Hz, 1 H) 8.93 - 9.11 (m, 1 H)	
ER-894151		337.4	0.0052	11.46	5-((2S,6R)-2-((3-아미노아세트아미드-1-일)에틸)-6-에틸모르폴린-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.08 - 1.30 (m, 4 H) 1.43 - 1.86 (m, 3 H) 2.03 - 3.20 (m, 2 H) 3.19 (br, s, 1 H) 3.21 - 3.43 (m, 3 H) 3.44 - 3.69 (m, 2 H) 3.83 (br, s, 1 H) 3.79 - 3.99 (m, 2 H) 4.00 - 4.11 (m, 2 H) 4.14 - 4.52 - 4.67 (m, 1 H) 4.75 - 4.90 (m, 5 H) 7.17 - 7.31 (m, 1 H) 7.44 - 7.68 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.15 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.41 (s, 2 H) 8.51 - 8.80 (m, 2 H) 8.81 - 9.04 (m, 1 H)	
ER-894152		379.5	0.0740	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)페닐)에테르인-3-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.03 - 1.30 (m, 3 H) 1.94 (s, 2 H) 2.57 - 2.79 (m, 2 H) 3.00 - 3.25 (m, 2 H) 3.29 - 3.57 (m, 2 H) 3.79 (br, s, 2 H) 4.05 (br, s, 1 H) 4.17 (d, J=8.73 Hz, 2 H) 4.49 (s, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 7.22 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.51 - 7.69 (m, 3 H) 8.50 (d, J=8.50 Hz, 2 H) 8.56 (d, J=2.64 Hz, 1 H)	
ER-894153		459.5	0.1210	>10.0	N-(1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-일)페닐)에테르인-3-일)아세트아미드		

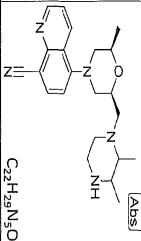
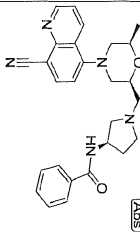
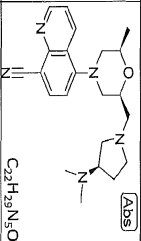
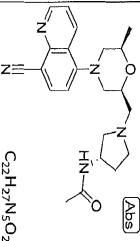
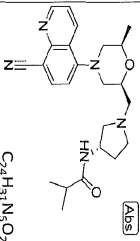
도면6ay

ER-894154		415.5	0.1710	>10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸포르폴린-2-일)에틸)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.27 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 2.52 - 2.78 (m, 2 H) 2.96 (s, 2 H) 3.01 - 3.21 (m, 2 H) 3.23 - 3.42 (m, 4 H) 3.55 - 3.77 (m, 2 H) 3.91 - 4.17 (m, 2 H) 4.17 - 4.40 (m, 3 H) 4.88 (s, 3 H) 7.25 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.57 - 7.84 (m, 1 H) 8.15 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.50 - 8.17 (m, 1 H) 8.64 (dd, J=6.50, 1.76 Hz, 1 H) 8.50 - 8.17 (m, 1 H)	
ER-894155		495.6	0.2820	>10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸포르폴린-2-일)에틸)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.09 - 1.33 (m, 2 H) 1.44 (s, 1 H) 2.02 (s, 1 H) 2.54 - 2.76 (m, 1 H) 2.95 - 3.23 (m, 1 H) 3.23 - 3.50 (m, 2 H) 3.62 - 3.80 (m, 1 H) 3.97 - 4.24 (m, 3 H) 6.94 - 7.16 (m, 1 H) 7.20 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.26 - 7.46 (m, 1 H) 7.50 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 7.73 - 8.01 (m, 1 H) 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 8.50 - 8.65 (m, 1 H) 8.95 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-894159		495.6	0.1780	>10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸포르폴린-2-일)에틸)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.20 (d, J=6.45 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.45 (s, 1 H) 2.52 - 2.71 (m, 2 H) 2.93 - 3.14 (m, 2 H) 3.29 - 3.46 (m, 2 H) 3.60 (br. s., 2 H) 3.69 - 3.89 (m, 3 H) 3.91 - 4.12 (m, 4 H) 7.20 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.46 - 7.69 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.10 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.26 (br. s., 2 H) 8.43 - 8.63 (m, 1 H) 8.77 - 8.97 (m, 1 H)	
ER-894160		523.7	0.1990	>10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸포르폴린-2-일)에틸)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.14 - 1.41 (m, 4 H) 1.73 - 1.95 (m, 2 H) 1.95 - 2.17 (m, 3 H) 2.20 - 2.37 (m, 4 H) 2.44 (d, J=18.75 Hz, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 3 H) 2.97 (s, 1 H) 3.06 - 3.25 (m, 4 H) 3.29 - 3.44 (m, 3 H) 3.50 (br. s., 2 H) 3.57 - 3.75 (m, 3 H) 3.77 - 3.88 (m, 3 H) 3.94 (s, 1 H) 3.98 - 4.23 (m, 2 H) 4.24 - 4.45 (m, 2 H) 7.22 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.83 - 8.02 (m, 1 H) 8.08 - 8.25 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.49 - 8.78 (m, 2 H) 8.95 (dd, J=4.39, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-894206		407.5	0.0197	>10.0	N-(1-((2S,6R)-4-(8-시아노로플린-6-일)-6-메틸포르폴린-2-일)에틸)아세트아미드		

도면6az

ER-894472	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.5	0.1210	>10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((S)-2-에틸-5-옥소피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)피롤린-8-카르보나트염	
ER-894473	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.5	0.4060	>10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((R)-2-에틸-5-옥소피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)피롤린-8-카르보나트염	
ER-894483	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.5	0.1350	>10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((R)-2-에틸-3-옥소피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)피롤린-8-카르보나트염	¹ H NMR (CD3OD) δ ppm 8.93 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.39-3.07 (중첩 다중선 6H), 2.28-2.57 (중첩 다중선 5H), 1.32 (d, 3H), 1.21 (d, 3H)
ER-894484	 <chem>C21H25N5O2</chem>	379.5	0.1470	>10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-(((S)-2-에틸-3-옥소피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)피롤린-8-카르보나트염	¹ H NMR (CD3OD) δ ppm 8.92 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.45-3.13 (중첩 m, 6H), 2.28-2.57 (중첩 다중선 5H), 1.21 (d, 3H)
ER-894504	 <chem>C21H29N5O</chem>	393.5	0.0170	>10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((2,4,5-트리에틸피페라진-1-일)에틸)모르폴리노)피롤린-8-카르보나트염	¹ H NMR (CD3OD) δ ppm 8.92 (dd, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.00-2.77 (중첩 다중선 2H), 2.72-2.54 (중첩 다중선, 2H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.24 (d, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.03 (m, 6H)

도면6ba

ER-894505	 $C_{22}H_{25}N_5O$	393.5	0.0040	>10.0	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((2,3,4-트리메틸페라진-1-일)에틸)포르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ ppm 8.93 (dd, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.45-3.31 (중첩 m, 4H), 3.04-2.57 (2.35 (중첩 다중선 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.21 (m, 6H)	LCMS (ESI+): 계산치 : C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O (M+H+): 394.3, 실험치 394.4
ER-894544	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	455.6	0.0430	6.2	N-((R)-1-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴리노)에틸)퀴놀린-3-일)벤즈아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₁) δ ppm 1.26 (3 H), 2.37 (2 H), 2.70 (6 H), 3.07 (1 H), 3.28 (1 H), 3.39 (1 H), 3.46 (1 H), 4.04 (2 H), 4.66 (1 H), 6.70 (1 H), 7.07 (1 H), 7.39 (2 H), 7.49 (2 H), 7.75 (2 H), 8.04 (1 H), 8.45 (1 H), 9.03 (1 H)	LCMS (ESI+): 계산치 : C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₂ (M+H+): 456.24, 실험치 456.39
ER-894545	 $C_{27}H_{29}N_5O_2$	379.5	0.0050	>10.0	5-((2S,6R)-2-((R)-3-(다에틸아미노)퀴놀린-1-일)에틸)-6-에틸포르폴리노)퀴놀린-8-카르보니트릴	¹ H NMR (400 MHz, 에탄올-d ₄) δ ppm 1.25 (3 H), 1.91 (1 H), 2.18 (1 H), 2.57 (6 H), 2.65 (1 H), 2.75 (2 H), 2.85 (1 H), 2.97 (1 H), 3.35 (2 H), 3.4 (3 H), 4.11 (2 H), 7.23 (1 H), 7.63 (1 H), 8.14 (1 H), 8.52 (1 H), 8.64 (1 H), 8.97 (1 H)	LCMS (ESI+): 계산치 : C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₂ (M+H+): 380.24, 실험치 380.25
ER-894546	 $C_{27}H_{27}N_5O_2$	393.5	0.0222	>10.0	N-((S)-1-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴리노)에틸)퀴놀린-3-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₁) δ ppm 1.25 (3 H), 1.80 (1 H), 1.94 (2 H), 1.99 (1 H), 2.35 (1 H), 2.65 (3 H), 2.78 (1 H), 2.84 (1 H), 2.92 (1 H), 3.13 (1 H), 3.27 (1 H), 3.37 (1 H), 4.04 (1 H), 4.22 (1 H), 4.59 (1 H), 8.64 (1 H), 7.05 (1 H), 7.50 (1 H), 7.59 (1 H), 8.43 (1 H), 9.03 (1 H)	LCMS (ESI+): 계산치 : C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₂ (M+H+): 394.22, 실험치 394.27
ER-894547	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421.5	0.0272	>10.0	N-((S)-1-((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴리노)에틸)퀴놀린-3-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₁) δ ppm 1.09 (6 H), 1.24 (3 H), 1.60 (1 H), 2.28 (2 H), 2.36 (1 H), 2.66 (6 H), 3.01 (1 H), 3.27 (1 H), 3.37 (1 H), 4.03 (2 H), 4.42 (1 H), 6.02 (1 H), 7.05 (1 H), 7.50 (1 H), 7.96 (1 H), 8.45 (1 H), 9.02 (1 H)	LCMS (ESI+): 계산치 : C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₂ (M+H+): 422.25, 실험치 422.28

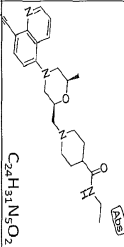
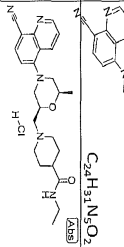
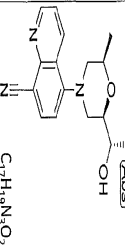
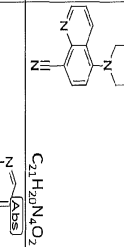
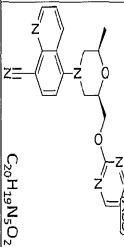
도면6bb

ER-894548		[Abs]	455.6	0.0213	4.33	N-((S)-1-(((2S,6R)-2-((S)-3-(4-methylpyridin-5-yl)-6-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)-2-methylpyridin-8-yl)acetamide)	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d ₃) δ ppm 1.26 (3 H), 2.37 (2 H), 2.70 (6 H), 3.07 (1 H), 3.28 (1 H), 3.39 (1 H), 3.46 (1 H), 4.04 (2 H), 4.66 (1 H), 6.70 (1 H), 7.07 (1 H), 7.39 (2 H), 7.49 (2 H), 7.75 (2 H), 8.04 (1 H), 8.45 (1 H), 9.03 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₂ 456.24, 실측치 456.18
ER-894549		[Abs]	379.5	0.0044	3.9	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-yl)-N-에틸-6-에틸피롤리딘-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.25 (3 H), 1.91 (1 H), 2.18 (1 H), 2.57 (6 H), 2.65 (1 H), 2.75 (2 H), 2.85 (1 H), 2.97 (1 H), 3.35 (2 H), 3.4 (3 H), 4.11 (2 H), 7.23 (1 H), 7.53 (1 H), 8.14 (1 H), 8.52 (1 H), 8.64 (1 H), 8.97 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O (M+H) ⁺ : 380.24, 실측치 380.26
ER-894550		[Abs]	324.38	0.0347	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-yl)-N-에틸-6-에틸피롤리딘-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.10 (2 H), 1.29 (3 H), 2.71 (2 H), 3.23 (3 H), 3.35 (1 H), 3.67 (1 H), 4.11 (1 H), 4.42 (1 H), 7.23 (1 H), 7.62 (1 H), 8.12 (1 H), 8.64 (1 H), 8.95 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ : 325.16; 실측치: 325.27
ER-894551		[Abs]	338.41	0.0350	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-yl)-N-에틸-6-에틸피롤리딘-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.15 (6 H), 1.3 (3 H), 2.71 (2 H), 3.35 (1 H), 3.65 (1 H), 4.07 (2 H), 4.40 (1 H), 7.22 (1 H), 7.47 (1 H), 7.61 (1 H), 8.10 (1 H), 8.62 (1 H), 8.94 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O (M+H) ⁺ : 339.18; 실측치: 339.17
ER-894552		[Abs]	361.4	0.1010	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-yl)-N-에틸-6-에틸피롤리딘-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.31 (3 H), 2.73 (1 H), 2.93 (1 H), 3.33 (1 H), 3.46 (1 H), 4.13 (1 H), 4.34 (1 H), 4.43 (1 H), 4.52 (1 H), 7.13 (1 H), 7.54 (1 H), 8.07 (1 H), 8.09 (1 H), 8.16 (1 H), 8.30 (1 H), 8.49 (1 H), 9.09 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ : 362.4, 실측치 362.3

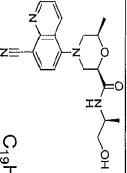
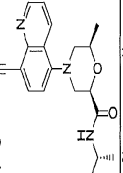
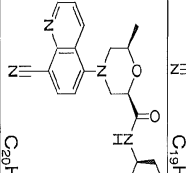
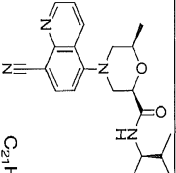
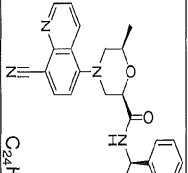
도면 6bc

ER-894594		441.5	0.0690	>10.0	N-((2S,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-6-에틸피롤리딘-2-일)-에틸아세트산-3-일)-메즈아마이드	
ER-894655		452.4	0.0010	14.72	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3,4-트리메틸피페라진-1-일)-에틸)-6-에틸피롤리딘-8-카르보나트릴 디하이드로클로라이드	LOMAS (ESI+) 계산치 : C28H37N5O (M+H+): 393.3; 질량치 393.4
ER-894656		466.5	0.0008	10.63	5-((2R,6S)-2-에틸-6-((3,4-트리메틸피페라진-1-일)-에틸)-6-에틸피롤리딘-8-카르보나트릴 디하이드로클로라이드	
ER-895194		297.30	> 10.0	> 10.0	5-((2R,6R)-2-포르밀-6-에틸피롤리딘-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 1.34 (3 H, d) 2.71 - 2.77 (1 H, m) 2.85 - 2.91 (1 H, m) 3.24 (1 H, d) 3.74 (1 H, d) 4.04 - 4.09 (1 H, m) 4.50 (1 H, d) 7.08 (1 H, d) 7.53 (1 H, d) 8.01 (1 H, d) 8.51 (1 H, d) 9.05 (1 H, s)
ER-895200		297.4	0.1772	> 10.0	5-((2R,6R)-2-((R)-1-히드록시에틸)-6-에틸피롤리딘-8-카르보나트릴	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 9 H) 1.59 (br. s, 4 H) 2.04 (br. s, 1 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.28 (s, 1 H) 3.25 (s, 1 H) 3.38 (s, 1 H) 3.35 (s, 1 H) 3.78 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 3.94 (br. s, 1 H) 4.04 (d, J=6.45 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.49 (dd, J=8.79, 4.10 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 9.05 (d, J=2.64 Hz, 1 H)

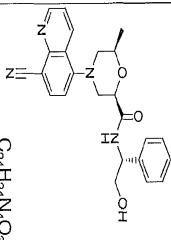
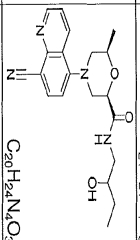
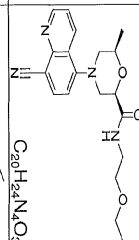
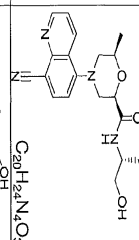
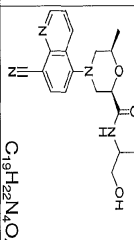
699면도

ER-895204	 $C_{24}H_{31}N_5O_2$	421.5	0.0017	> 10.0	1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸포르폴린-2-일)에틸)-N-에틸피페리딘-4-카르복스아미드	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.00 - 1.18 (m, 2 H) 1.26 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 1.96 (br. s., 3 H) 2.32 (s, 2 H) 2.42 (br. s., 1 H) 2.53 - 2.82 (m, 2 H) 2.89 (br. s., 2 H) 3.03 - 3.25 (m, 3 H) 3.19 - 3.49 (m, 2 H) 3.55 (t, 1 H) 3.72 (s, 1 H) 4.22 - 4.41 (m, 2 H) 4.56 - 4.83 (br. s., 1 H) 4.89 (br. s., 1 H) 7.13 - 7.41 (m, 2 H) 7.56 - 7.72 (m, 2 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H) 8.48 - 8.74 (m, 1 H) 8.95 (dd, J=5.10, 1.76 Hz, 1 H)	
ER-895204	 $C_{24}H_{32}ClN_5O_2$	458.0	0.0270	> 10.0	1-(((2S,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸포르폴린-2-일)에틸)-N-에틸피페리딘-4-카르복스아미드 히드록시드라이드		
ER-895310	 $C_{27}H_{30}N_5O_2$	297.4	0.3940	> 10.0	5-(((2R,6R)-2-(S)-1-히드록시에틸)-6-에틸포르폴린-2-일)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 1.29 (3 H, d) 2.63 - 2.75 (1 H, m) 2.80 - 2.94 (1 H, m) 3.22 - 3.36 (1 H, m) 3.40 - 3.50 (1 H, m) 4.01 - 4.14 (1 H, m) 4.27 - 4.40 (2 H, m) 4.44 - 4.56 (1 H, m) 6.73 - 6.80 (1 H, m) 6.83 - 6.91 (1 H, m) 7.08 (1 H, d) 7.41 - 7.52 (1 H, m) 7.53 - 7.61 (1 H, m) 7.98 - 8.06 (1 H, m) 8.08 - 8.16 (1 H, m) 8.39 - 8.53 (1 H, m) 8.99 - 9.11 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 361.4, 실측치 361.5
ER-895324	 $C_{21}H_{20}N_4O_2$	360.4	0.0280	> 10.0	5-(((2R,6R)-2-에틸-6-((에리딘-2-일옥시)에틸)포르폴린-2-일)퀴놀린-8-카르보나이트릴	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 1.19 - 1.33 (3 H, d) 2.65 - 2.74 (1 H, m) 2.89 - 2.99 (1 H, m) 3.26 - 3.33 (1 H, m) 3.45 - 3.52 (1 H, m) 4.04 - 4.13 (1 H, m) 4.30 - 4.37 (1 H, m) 4.37 - 4.44 (1 H, m) 4.48 - 4.59 (1 H, m) 6.88 - 7.00 (1 H, m) 7.05 - 7.15 (1 H, m) 7.45 - 7.54 (1 H, m) 7.97 - 8.08 (1 H, m) 8.42 - 8.57 (3 H, m) 8.99 - 9.12 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 362.4, 실측치 362.0
ER-895325	 $C_{20}H_{19}N_5O_2$	361.4	0.0345	5.351	5-(((2R,6R)-2-에틸-6-((에리딘-2-일옥시)에틸)포르폴린-2-일)퀴놀린-8-카르보나이트릴		LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ 362.4, 실측치 362.0

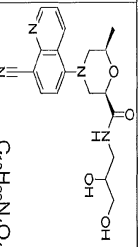
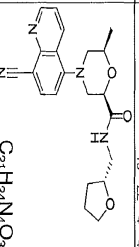
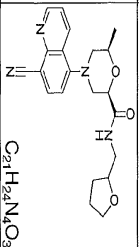
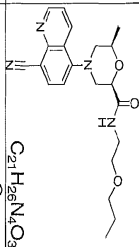
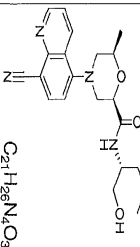
도면6bh

ER-897446		354.41	0.0255	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노에틸렌-5-에틸)-N-(S)-1-히드록시프로판-2-일)-6-메틸포르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 1.22 (3 H, d) 1.31 (3 H, d) 1.32 (2.28 (1 H, bs) 2.61 (2.71 (1 H, m) 2.72 (2.84 (1 H, m) 3.73 (1 H, m) 3.84 (1 H, m) 4.03 (4.17 (2 H, m) 4.35 (4.46 (1 H, m) 5.69 (6.85 (1 H, m) 6.98 (7.13 (1 H, m) 7.45 (7.57 (1 H, m) 7.94 (8.07 (1 H, m) 8.37 (8.50 (1 H, m) 8.93 (9.16 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C19 H22 N4 O3 (M+H+) 355.4, 실험치 355.2
ER-897447		354.41	0.0920	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노에틸렌-5-에틸)-N-(R)-1-히드록시프로판-2-일)-6-메틸포르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.12 (3 H, s) 1.30 (3 H, d) 2.62 (2.82 (3 H, m) 3.34 (1 H, d) 3.61 (3.72 (1 H, m) 3.92 (4.17 (3 H, m) 4.44 (1 H, dd) 7.14 (7.29 (1 H, m) 7.56 (7.66 (1 H, m) 8.00 (8.15 (1 H, m) 8.55 (8.66 (1 H, m) 8.86 (8.98 (1 H, m)	LCMS (ESI+) 계산치 C19 H22 N4 O3 (M+H+) 355.4, 실험치 355.2
ER-897827		368.43	0.0200	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노에틸렌-5-에틸)-N-(S)-1-히드록시부탄-2-일)-6-메틸포르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.99 (1.12 (m, 1 H) 1.17 (1.74 (7.47 Hz, 4 H) 1.39 (1.48 (m, 2 H) 1.52 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.66 (1.92 (m, 3 H) 2.80 (3.04 (m, 3 H) 3.48 (dt, J=11.94, 2.09 Hz, 1 H) 3.81 (dd, J=11.13, 6.15 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=11.13, 3.52 Hz, 1 H) 3.96 (dt, J=12.01, 2.34 Hz, 1 H) 4.02 (4.13 (m, 1 H) 4.21 (4.36 (m, 2 H) 4.63 (dd, J=10.84, 2.64 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.71 (dd, J=8.64, 4.25 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.66 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 9.24 (dd, J=4.25, 1.61 Hz, 1 H)	
ER-897828		382.46	0.0190	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노에틸렌-5-에틸)-N-(S)-1-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-6-메틸포르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.79 (0.87 (m, 1 H) 0.95 (dd, J=10.40, 6.89 Hz, 7 H) 1.16 (1.27 (m, 2 H) 1.30 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 1.85 (2.03 (m, 2 H) 2.65 (dd, J=12.01, 10.25 Hz, 1 H) 2.75 (dd, J=12.01, 10.84 Hz, 2 H) 3.25 (dt, J=12.01, 2.05 Hz, 1 H) 3.55 (3.80 (m, 5 H) 3.98 (4.15 (m, 1 H) 4.43 (dd, J=10.55, 2.64 Hz, 1 H) 5.82 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.64, 4.28 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.43 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 9.01 (dd, J=4.39, 1.70 Hz, 1 H)	
ER-897829		416.48	0.0550	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노에틸렌-5-에틸)-N-(S)-2-히드록시-1-페닐에틸)-6-메틸포르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.76 (0.89 (m, 1 H) 1.14 (1.41 (m, 6 H) 2.68 (dd, J=11.87, 10.40 Hz, 1 H) 2.79 (2.86 (m, 1 H) 3.23 (3.31 (m, 1 H) 3.76 (3.82 (m, 1 H) 3.89 (d, J=4.98 Hz, 2 H) 4.03 (4.13 (m, 1 H) 4.43 (dd, J=10.84, 2.64 Hz, 1 H) 5.07 (dd, J=7.47, 5.05 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.21 (7.39 (m, 7 H) 7.48 (dd, J=8.64, 4.25 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.43 (dd, J=8.64, 1.61 Hz, 1 H) 9.01 (dd, J=4.25, 1.61 Hz, 1 H)	

도면6bi

ER-897830		416.48	0.1050	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노레플린-5-일)-N-(R)-2-히드록시-1-페닐에틸-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.79 - 0.88 (m, 1 H) 1.15 - 1.37 (m, 6 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 3.28 (dt, J=12.01, 2.05 Hz, 1 H) 3.76 (dt, J=12.01, 2.20 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=4.98 Hz, 3 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 4.49 (dd, J=10.55, 2.64 Hz, 1 H) 5.09 (dt, J=7.62, 4.98 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 7 H) 7.50 (dd, J=8.50, 4.39 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.45 (dd, J=8.50, 1.76 Hz, 1 H) 9.03 (dd, J=4.25, 1.61 Hz, 1 H)	LCMS (ESI+) 계산치 C20H24N4O3 (M+H+): 369.19, 실측치: 369.18
ER-897922		368.43	0.0280	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노레플린-5-일)-N-(2-에톡시에틸)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C20H24N4O3 (M+H+): 369.19, 실측치: 369.18	
ER-897923		368.43	0.0520	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노레플린-5-일)-N-(R)-1-히드록시부틸-2-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C20H24N4O3 (M+H+): 369.19, 실측치: 369.18	
ER-897924		368.43	0.0880	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노레플린-5-일)-N-(R)-1-히드록시부틸-2-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C20H24N4O3 (M+H+): 369.19, 실측치: 369.18	
ER-897925		370.41	0.1780	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노레플린-5-일)-N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C19H22N4O4 (M+H+): 371.17, 실측치: 371.16	

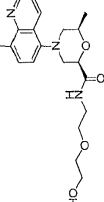
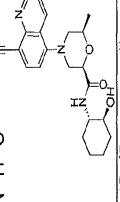
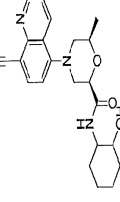
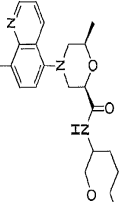
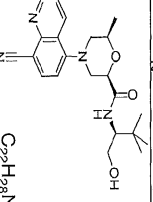
도면6bj

ER-897926	 <chem>C19H22N4O4</chem>	370.41	0.1710	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2,3-디하이드로시프로필)-6-에틸모르폴린-2-카르복사미드	LCMS (ESI+) 계산치 C19H22N4O4 (M+H+): 371.17, 실측치:371.16
ER-897927	 <chem>C21H24N4O3</chem>	380.45	0.0500	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((R)-테트라하드로푸란-2-일)에틸)모르폴린-2-카르복사미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H24N4O3 (M+H+): 381.19; 실측치:381.18
ER-897928	 <chem>C21H24N4O3</chem>	380.45	0.0440	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((테트라하드로푸란-2-일)에틸)모르폴린-2-카르복사미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H24N4O3 (M+H+): 381.19; 실측치:381.18
ER-897929	 <chem>C21H26N4O3</chem>	382.46	0.0800	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(2-프로폭시에틸)모르폴린-2-카르복사미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H26N4O3 (M+H+): 383.20; 실측치:383.2
ER-897930	 <chem>C21H26N4O3</chem>	382.24	0.0810	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-((R)-1-히드록시에틸)-6-에틸모르폴린-2-카르복사미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H26N4O3 (M+H+): 383.20; 실측치:383.2

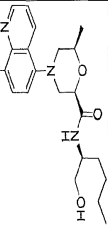
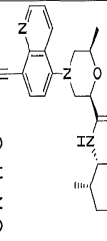
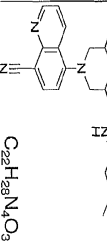
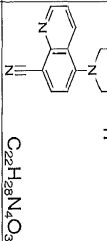
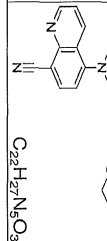
도면6bk

ER-897931		$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382.46	0.0750	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-이소프로폭시에틸)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : 383.20; 실측치: 383.2
ER-897932		$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382.46	0.0220	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(1-메톡시부틸)-2-에틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : 383.20; 실측치: 383.2
ER-897933		$C_{24}H_{23}FN_4O_3$	434.47	0.0560	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-(2-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : 435.18; 실측치: 435.18
ER-897934		$C_{21}H_{26}N_4O_3$	382.46	0.1180	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-((1R)-1-히드록시-3-메틸부틸-2-일)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ (M+H) ⁺ : 383.20; 실측치: 383.2
ER-897935		$C_{20}H_{24}N_4O_4$	384.43	0.0240	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-(2-메톡시에틸)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₄ (M+H) ⁺ : 385.18; 실측치: 385.18

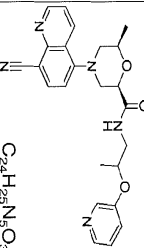
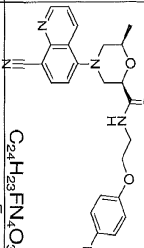
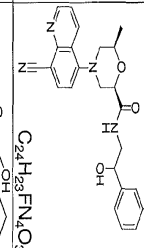
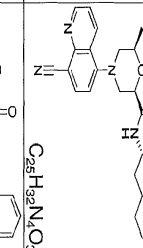
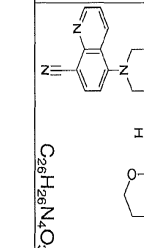
도면6b1

ER-897936		384.43	0.0510	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-에틸모르폴린-2-카르복시아미드)	LCMS (ESI+) 계산치 C20H24N4O4 (M+H+): 385.18; 실측치: 385.18
ER-897937		394.47	0.0520	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-((1S,2S)-2-히드록시플로헨실)-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H26N4O3 (M+H+): 395.20; 실측치: 395.18
ER-897938		394.47	0.0190	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-히드록시플로헨실)-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H26N4O3 (M+H+): 395.20; 실측치: 395.2
ER-897939		396.49	0.0630	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(1-히드록시헨산-2-일)-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H28N4O3 (M+H+): 397.22; 실측치: 397.22
ER-897940		396.49	0.0270	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-((S)-1-히드록시-3,3-디에틸부탄-2-일)-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H28N4O3 (M+H+): 397.22; 실측치: 397.22

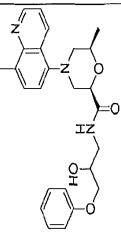
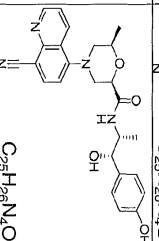
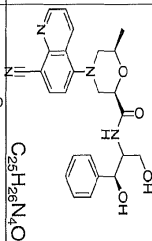
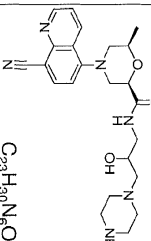
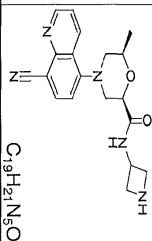
도면6bm

ER-897941	 <chem>C22H28N4O3</chem>	396.49	0.0390	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐-5-yl)-N-((S)-1-히드록시프로판-2-yl)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H28N4O3 (M+H+): 397.22; 실측치: 397.22
ER-897942	 <chem>C22H28N4O3</chem>	396.49	0.0190	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐-5-yl)-N-((2S,3S)-1-히드록시-3-메틸프로판-2-yl)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H28N4O3 (M+H+): 397.22; 실측치: 397.22
ER-897943	 <chem>C22H28N4O3</chem>	396.49	0.0710	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐-5-yl)-N-((S)-1-히드록시-4-메틸프로판-2-yl)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H28N4O3 (M+H+): 397.22; 실측치: 397.22
ER-897944	 <chem>C22H28N4O3</chem>	396.49	0.1390	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐-5-yl)-N-((R)-1-히드록시-4-메틸프로판-2-yl)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H28N4O3 (M+H+): 397.22; 실측치: 397.22
ER-897945	 <chem>C22H27N5O3</chem>	409.49	0.0070	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐-5-yl)-6-메틸-N-((4-메틸모르폴린-2-yl)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C22H27N5O3 (M+H+): 410.21; 실측치: 410.21

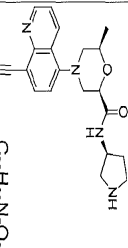
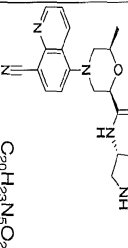
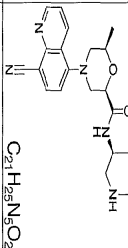
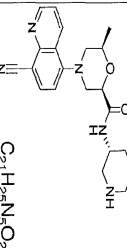
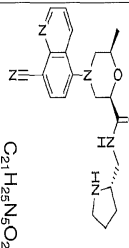
도면6b0

ER-897952		431.49	0.0380	>10.0	(2R,6R)-4-(3-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(2-(4-피리딘-3-일옥시)프로판-2-일)-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C24H25N5O3 (M+H+): 432.2; 실측치: 432.2
ER-897955		434.47	0.3550	9.200	(2R,6R)-4-(3-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-(4-플루오로페닐)-6-에틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C24H23FN4O3 (M+H+): 435.18; 실측치: 435.18
ER-897956		434.47	0.0620	>10.0	(2R,6R)-4-(3-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-6-에틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C24H23FN4O3 (M+H+): 435.18; 실측치: 435.18
ER-897957		436.55	0.0800	>10.0	(2R,6R)-4-(3-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-(4-시클로헥실-3-일옥시프로판-2-일)-6-에틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C25H32N4O3 (M+H+): 437.25; 실측치: 437.25
ER-897958		442.52	0.1330	>10.0	(2R,6R)-4-(3-시아노퀴놀린-5-일)-N-(2-(1-(2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조피루로[3,2-c]피리딘-5-일)에틸)-6-에틸모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C26H26N4O3 (M+H+): 443.20; 실측치: 443.20

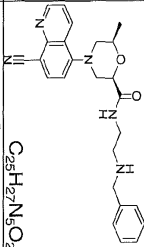
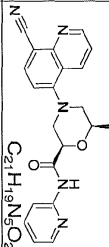
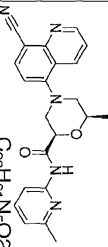
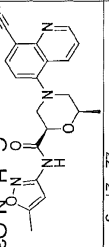
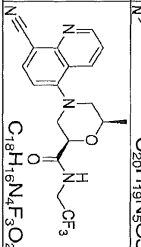
도면6bp

ER-897960		446.50	0.1490	>10.0	(2R,6R)-4-(8-sia-no-phenyl)-5-yl)-N-(2-hydroxy-3-methylpropyl)-6-methylmorpholine-2-carboxamide	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ (M+H ⁺): 447.20; 실측치: 447.2
ER-897961		446.50	0.0280	>10.0	(2R,6R)-4-(8-sia-no-phenyl)-5-yl)-N-(1-(4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-6-methylmorpholine-2-carboxamide	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ (M+H ⁺): 447.20; 실측치: 447.2
ER-897962		446.50	0.0230	>10.0	(2R,6R)-4-(8-sia-no-phenyl)-5-yl)-N-(1-(1,3-dihydroxy-2-phenyl)-6-methylmorpholine-2-carboxamide	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ (M+H ⁺): 447.20; 실측치: 447.2
ER-897963		438.53	0.0330	5.024	(2R,6R)-4-(8-sia-no-phenyl)-5-yl)-N-(2-hydroxy-3-methylmorpholine-2-carboxamide	LCMS (ESI+) 계산치 C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₃ (M+H ⁺): 439.24; 실측치: 439.24
ER-897964		351.41	0.0280	4.526	(2R,6R)-4-(8-sia-no-phenyl)-5-yl)-N-(2-hydroxy-3-methylmorpholine-2-carboxamide	LCMS (ESI+) 계산치 C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂ (M+H ⁺): 352.17; 실측치: 352.17

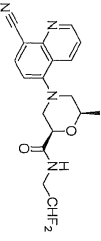
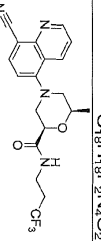
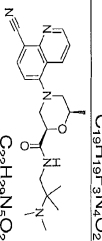
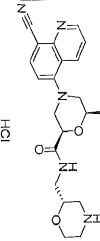
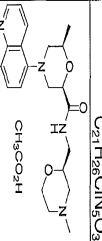
도면6bq

ER-897965		365.43	0.0100	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C20H23N5O2 (M+H+): 366.19; 실측치: 366.19
ER-897966		365.43	0.0370	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C20H23N5O2 (M+H+): 366.19; 실측치: 366.19
ER-897967		379.46	0.0100	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H25N5O2 (M+H+): 380.20; 실측치: 380.2
ER-897968		379.46	0.0095	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((R)-피롤리딘-3-일)모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H25N5O2 (M+H+): 380.20; 실측치: 380.2
ER-897969		379.46	0.0150	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-((S)-피롤리딘-3-일)모르폴린-2-카르복스아미드	LCMS (ESI+) 계산치 C21H25N5O2 (M+H+): 380.20; 실측치: 380.19

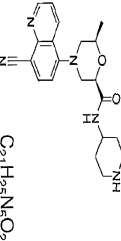
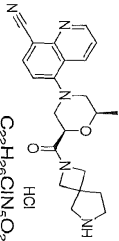
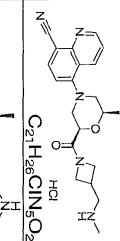
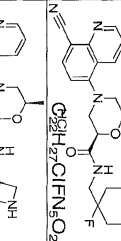
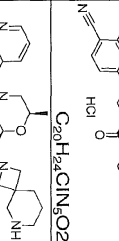
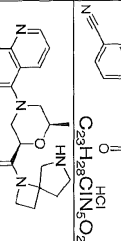
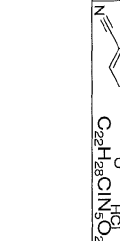
도면6br

ER-897970		429.52	0.0380	> 10.0	(2R,6R)-N-(2-(8-siaia-norbornen-5-yl)-6-methyl-N-(2-ethylpyridin-2-yl)-2-carboxamide)pyridin-2-yl)methyl	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) 1.38 (3 H), 2.76 (1 H), 2.91 (1 H), 3.41 (1 H), 3.77 (1 H), 4.24 (1 H), 4.66 (1 H), 7.15 (1 H), 7.28 (1 H), 7.65 (1 H), 7.8 (1 H), 8.14 (2 H), 8.28 (1 H), 8.68 (1 H), 8.97 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C25H27N5O2 (M+H+): 430.22; 실측치: 430.22
ER-898560		373.41	0.0380	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-siaia-norbornen-5-yl)-6-methyl-N-(2-ethylpyridin-2-yl)-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) 1.39 (3 H), 2.44 (1 H), 2.76 (1 H), 2.90 (1 H), 3.41 (1 H), 3.76 (1 H), 4.23 (1 H), 4.65 (1 H), 7.02 (1 H), 7.28 (1 H), 7.66 (1 H), 7.96 (2 H), 8.13 (1 H), 8.68 (1 H), 8.97 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C24H25N5O2 (M+H+): 374.16; 실측치: 374.16
ER-898561		387.44	0.0530	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-siaia-norbornen-5-yl)-6-methyl-N-(2-ethylpyridin-2-yl)-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) 1.35 (3 H), 2.40 (3 H), 2.71 (1 H), 2.86 (1 H), 3.32 (1 H), 3.80 (1 H), 4.16 (1 H), 4.56 (1 H), 6.66 (1 H), 7.10 (1 H), 7.54 (1 H), 8.04 (1 H), 8.47 (1 H), 8.99 (1 H), 9.09 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C22H21N5O2 (M+H+): 378.15; 실측치: 378.1
ER-898562		377.40	0.1570	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-siaia-norbornen-5-yl)-6-methyl-N-(2-ethylpyridin-2-yl)-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) 1.37 (3 H), 2.76 (2 H), 3.33 (1 H), 3.82 (1 H), 3.99 (2 H), 4.15 (1 H), 4.53 (1 H), 7.00 (1 H), 7.12 (1 H), 7.56 (1 H), 8.07 (1 H), 8.49 (1 H), 9.11 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C20H19N5O3 (M+H+): 378.15; 실측치: 380.3
ER-898563		378.35	0.0180	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-siaia-norbornen-5-yl)-6-methyl-N-(2-ethylpyridin-2-yl)-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) 1.37 (3 H), 2.76 (2 H), 3.33 (1 H), 3.82 (1 H), 3.99 (2 H), 4.15 (1 H), 4.53 (1 H), 7.00 (1 H), 7.12 (1 H), 7.56 (1 H), 8.07 (1 H), 8.49 (1 H), 9.11 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C18H17N5F3O2 (M+H+): 378.15; 실측치: 380.3

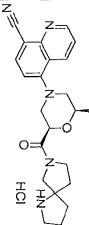
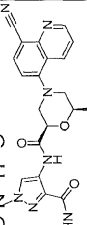
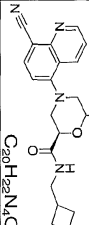
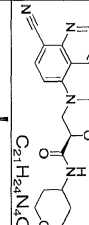
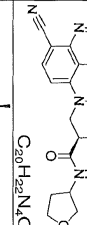
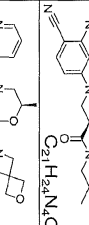
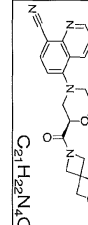
도면6bs

ER-898564		360.36	0.3330	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-(4-시아노피롤리딘-5-일)-N-(2,2-디플루오로에틸)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) □□ppm 1.3 (3 H), 2.38 (2 H), 2.70 (3 H), 3.28 (1 H), 3.56 (2 H), 3.71 (1 H), 4.45 (1 H), 4.46 (1 H), 5.07 (1 H), 7.52 (1 H), 8.03 (1 H), 8.45 (1 H), 9.07 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C18H18F2N4O2 (M+H+): 361.14; 실측치: 361.1
ER-898565		392.38	0.0340	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-(4-시아노피롤리딘-5-일)-N-(2-(4-메틸아미노)-2-에틸프로필)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) □□ppm 1.03 (6 H), 1.35 (3H), 2.24 (6 H), 2.75 (2 H), 3.23 (2 H), 3.31 (1 H), 3.77 (1 H), 3.83 (1 H), 4.11 (1 H), 4.45 (1 H), 7.10 (1 H), 7.54 (1 H), 8.05 (1 H), 8.50 (1 H), 9.09 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C22H29N5O2 (M+H+): 396.24; 실측치: 397.26
ER-898566		395.50	0.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-(4-시아노피롤리딘-5-일)-N-(2-(4-메틸아미노)-2-에틸프로필)-6-메틸모르폴린-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) □□ppm 1.03 (6 H), 1.35 (3H), 2.24 (6 H), 2.75 (2 H), 3.23 (2 H), 3.31 (1 H), 3.77 (1 H), 3.83 (1 H), 4.11 (1 H), 4.45 (1 H), 7.10 (1 H), 7.54 (1 H), 8.05 (1 H), 8.50 (1 H), 9.09 (1 H).	LCMS (ESI+) 계산치 C22H29N5O2 (M+H+): 396.24; 실측치: 397.26
ER-898694		431.92	0.0020	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-(4-시아노피롤리딘-5-일)-6-메틸-N-(S)-4-모르폴린-2-일(에틸) 카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) □□ppm 1.03 (6 H), 1.35 (3H), 2.24 (6 H), 2.75 (2 H), 3.23 (2 H), 3.31 (1 H), 3.77 (1 H), 3.83 (1 H), 4.11 (1 H), 4.45 (1 H), 7.10 (1 H), 7.54 (1 H), 8.05 (1 H), 8.50 (1 H), 9.09 (1 H).	(ESI+) 계산치: C21H25N5O3 (M+H+): 396.4 실측치: 396.4
ER-898707		489.54	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-(4-시아노피롤리딘-5-일)-6-메틸-N-(S)-4-모르폴린-2-일(에틸) 카르복스아미드 아세트산 아세레이트	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름-d1) □□ppm 1.03 (6 H), 1.35 (3H), 2.24 (6 H), 2.75 (2 H), 3.23 (2 H), 3.31 (1 H), 3.77 (1 H), 3.83 (1 H), 4.11 (1 H), 4.45 (1 H), 7.10 (1 H), 7.54 (1 H), 8.05 (1 H), 8.50 (1 H), 9.09 (1 H).	(ESI+) 계산치: C22H27N5O3 (M+H+): 396.4 실측치: 396.4

도면69a

ER-898946		379.46	0.0030	2.110	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(4-피페리딘-4-일)프로폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.30-1.35 (d, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 4H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.35-3.41 (d, 1H), 3.65-3.71 (d, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.43-4.48 (dd, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.63-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.64-8.68 (dd, 1H), 8.96-8.99 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C21H25N5O2 (M+H+): 380.20; 실측치: 380.2
ER-899017		427.93	0.0160	1.070	5-((2R,6R)-2-에틸-6-(2,6-디아자스포로[3,4]옥탄-2-카르보닐)프로폴린)퀴놀린-8-카르보나이트릴 히드록실로라이드	δ 1.15, (d, 3H), 1.22, (t, 2H), 2.10, (m, 2H), 2.61, (m, 1H), 2.84, (m, 1H), 3.08, (m, 2H), 3.12, (m, 1H), 3.40, (d, 1H), 3.79, (dd, 1H), 3.89, (dd, 1H), 3.96, (m, 1H), 4.25, (dd, 1H), 4.33, (dd, 1H), 4.49, (t, 1H), 7.21, (d, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.53, (d, 1H), 8.98, (br s, 2H), 9.01, (d, 1H)	LCMS (ESI+) 계산치 C22H25NO2 (M+H+): 392.40; 실측치: 392.33
ER-899018		415.92	0.0220	>10.0	5-((2R,6R)-2-에틸-6-(3-((에틸아미노)에틸)아세트아미드-1-카르보닐)프로폴린)퀴놀린-8-카르보나이트릴 히드록실로라이드	δ 1.14 (d, 3H), 2.49, (m, 2H), 2.63, (s, 3H), 2.86, (m, 2H), 3.12, (m, 2H), 3.32, (m, 1H), 3.40, (m, 1H), 3.68, (m, 1H), 3.94, (m, 2H), 4.15, (m, 1H), 4.38, (m, 1H), 4.47, (m, 1H), 7.21, (d, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.53, (d, 1H), 8.62, (br s, 2H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899019		447.94	0.0300	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(4-플루오로페닐)-6-에틸프로폴린-2-일)에틸)-6-에틸프로폴린-2-카르복시아미드 히드록실로라이드	δ 1.17, (d, 3H), 1.62, (m, 2H), 1.74, (m, 2H), 2.60, (m, 1H), 2.89, (m, 3H), 3.18, (m, 1H), 3.32, (m, 3H), 3.42, (d, 1H), 3.75, (t, 1H), 3.97, (m, 2H), 4.17, (dd, 1H), 4.49, (t, 1H), 7.21, (d, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.53, (d, 1H), 8.70, (br s, 2H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899020		401.90	0.0290	>10.0	(2R,6R)-N-(4-에틸아미노-3-((에틸-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-에틸프로폴린-2-카르복시아미드 히드록실로라이드	δ 1.21, (d, 3H), 2.63, (t, 1H), 2.76, (t, 1H), 2.87, (m, 1H), 2.99, (m, 1H), 3.28, (m, 2H), 3.33, (d, 1H), 3.54, (m, 1H), 3.68, (m, 2H), 3.85, (m, 1H), 4.01, (m, 1H), 4.38, (m, 2H), 7.23, (d, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (m, 2H), 8.55, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899021		441.96	0.0230	11.800	5-((2R,6R)-2-에틸-6-(2,6-디아자스포로[3,6]노난-2-카르보닐)프로폴린)퀴놀린-8-카르보나이트릴 히드록실로라이드	δ 1.16, (d, 3H), 1.35, (d, 1H), 1.62, (m, 2H), 1.75, (m, 2H), 2.60, (m, 1H), 2.88, (m, 2H), 3.18, (m, 2H), 3.33, (m, 2H), 3.42, (d, 1H), 3.75, (t, 1H), 3.97, (m, 2H), 4.16, (dd, 1H), 4.49, (t, 1H), 7.21, (d, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.53, (d, 1H), 8.70, (br s, 2H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899023		427.93	0.0360	11.250	5-((2R,6R)-2-에틸-6-(1,6-디아자스포로[3,4]옥탄-1-카르보닐)프로폴린)퀴놀린-8-카르보나이트릴 히드록실로라이드	δ 1.15, (d, 3H), 2.08, (m, 1H), 2.30, (m, 1H), 2.44, (m, 1H), 2.61, (t, 1H), 2.87, (m, 1H), 3.19, (m, 2H), 3.33, (m, 2H), 3.41, (m, 2H), 3.81, (m, 1H), 3.96, (m, 1H), 4.18, (m, 2H), 4.46, (dd, 1H), 7.21, (d, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.53, (d, 1H), 8.70, (br s, 2H), 9.01, (d, 1H)	

도면 6b_w

ER-899024		441.96	0.2050	2.190	5-(2R,6R)-2-에틸-6-(1,7-디아자스피로[4.4]노난-7-카르보닐)모르폴린-8-카르보닐트릴 하이드로클로라이드	¹ H 1.15, (d, 3H), 1.87, (m, 4H), 2.63, (m, 1H), 2.95, (m, 1H), 3.09, (m, 2H), 3.23, (m, 2H), 3.35, (m, 4H), 3.60, (m, 1H), 4.00, (m, 2H), 4.58, (t, 1H), 7.23, (d, 1H), 7.63, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.55, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899025		419.44	0.0610	>10.0	(2R,6R)-N-(3-카르바모일-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-4-(8-시아노)퀴놀린-5-일)-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드	¹ H 1.23, (d, 3H), 2.67, (m, 1H), 2.83, (t, 1H), 3.38, (d, 1H), 3.62, (d, 1H), 3.94, (s, 3H), 4.12, (m, 1H), 4.61, (d, 1H), 7.25, (d, 1H), 7.42, (s, 1H), 7.66, (m, 2H), 8.18, (s, 1H), 8.22, (d, 1H), 8.59, (d, 1H), 9.02, (d, 1H), 10.59, (s, 1H)	
ER-899121		366.42	0.0200	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노)퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(4-에틸-3-일)에틸)모르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.28-1.33 (d, 3H), 2.67-2.81 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 1H), CD3OD 의 신호와 중첩, 3.32-3.39 (m, 1H), 3.48-3.53 (d, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 3H), 4.69-4.76 (m, 2H), 7.21-7.25 (d, 1H), 7.60-7.65 (dd, 1H), 8.10-8.14 (d, 1H), 8.51-8.66 (dd, 1H), 8.94-8.97 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) 계산치 C21H24N4O3 (M+H+): 367.17; 실측치: 367.29
ER-899122		360.45	0.0080	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노)퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(4-에틸-3-일)에틸)모르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.28-1.35 (d, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 3H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 3H), 4.69-4.76 (m, 2H), 7.21-7.25 (d, 1H), 7.60-7.65 (dd, 1H), 8.10-8.14 (d, 1H), 8.51-8.66 (dd, 1H), 8.94-8.97 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) 계산치 C21H24N4O3 (M+H+): 367.17; 실측치: 367.3
ER-899123		366.42	0.0655	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노)퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(4-에틸-3-일)에틸)모르폴린-2-카르복시아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.30-1.34 (d, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.67-2.76 (t, 1H), 2.76-2.85 (t, 1H), 3.34-3.41 (d, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.75-3.82 (s, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.90-3.98 (d, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 2H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.62-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.63-8.68 (dd, 1H), 8.96-8.99 (dd, 1H)	LCMS (ESI+) 계산치 C20H22N4O3 (M+H+): 367.17; 실측치: 367.25
ER-899131		366.42	0.0423	>10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노)퀴놀린-5-일)-6-에틸-N-(4-에틸-3-일)에틸)모르폴린-2-카르복시아미드	¹ H 1.14, (s, 3H), 1.21, (d, 3H), 2.64, (t, 1H), 2.75, (t, 3H), 3.11, (d, 2H), 3.34, (d, 1H), 3.52, (d, 1H), 4.05, (m, 1H), 4.09, (d, 2H), 4.36, (d, 2H), 4.41, (d, 1H), 7.22, (d, 1H), 7.66, (dd, 1H), 8.00, (t, 1H), 8.20, (d, 1H), 8.56, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899132		378.43	0.1470	>10.0	5-(2R,6R)-2-에틸-6-(2-아미노-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르보닐)모르폴린-8-카르보닐트릴	¹ H 1.16, (d, 3H), 2.59, (t, 1H), 2.83, (t, 1H), 3.31, (d, 1H), 3.59, (d, 1H), 3.95, (m, 1H), 4.07, (s, 2H), 4.44, (m, 1H), 4.45, (s, 2H), 4.62, (m, 4H), 7.21, (d, 1H), 7.64, (dd, 1H), 8.20, (d, 1H), 8.52, (d, 1H), 9.00, (d, 1H)	

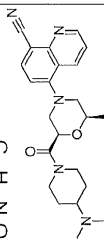
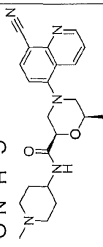
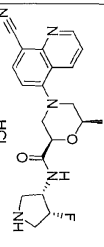
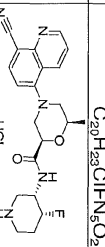
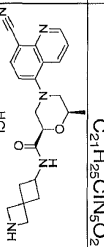
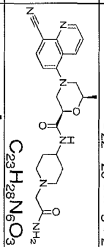
도면6by

ER-899154		367.45	0.0150	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-N-(2-(디에틸아미노)에틸)-6-에틸피롤리딘-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.28-1.35 (d, 3H), 2.65-2.72 (t, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.03-3.18 (t, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.35-3.53 (m, 1H), 3.59-3.83 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.45-4.53 (dd, 1H), 7.00-7.26 (d, 1H), 7.60-7.85 (dd, 1H), 8.06-8.15 (d, 1H), 8.60-8.66 (dd, 1H), 8.94-8.98 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C20H25N5O4 (M+H+): 368.20; 실측치: 368.27
ER-899159		422.40	0.0360	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-6-에틸-N-(S)-4,4-트리플루오로-3-히드록시부틸)피롤리딘-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.37 (d, 3H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.45-4.52 (dd, 1H), 7.25-7.30 (d, 1H), 7.64-7.70 (dd, 1H), 8.13-8.19 (d, 1H), 8.66-8.70 (dd, 1H), 8.97-9.01 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C20H21F3N4O3 (M+H+): 423.16; 실측치: 423.19
ER-899160		422.40	0.0290	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-6-에틸-N-(R)-4,4-트리플루오로-3-히드록시부틸)피롤리딘-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.37 (d, 3H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.35-3.53 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.45-4.52 (dd, 1H), 7.25-7.30 (d, 1H), 7.63-7.69 (dd, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.65-8.70 (dd, 1H), 8.97-9.01 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C20H21F3N4O3 (M+H+): 423.16; 실측치: 423.2
ER-899161		421.42	0.0350	> 10.0	(2R,6R)-N-(3-아미노-4,4,4-트리플루오로부틸)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-6-에틸피롤리딘-2-카르복스아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.36 (d, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.67-3.74 (d, 1H), 4.08-4.19 (m, 1H), 4.46-4.51 (dd, 1H), 7.25-7.29 (dd, 1H), 7.63-7.68 (dd, 1H), 8.13-8.17 (d, 1H), 8.65-8.70 (dd, 1H), 8.97-9.00 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C20H22F3N5O2 (M+H+): 422.18; 실측치: 422.21
ER-899162		354.36	0.4280	> 10.0	2-(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-6-에틸피롤리딘-2-아세트산	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.30-1.35 (d, 3H), 2.68-2.76 (dd, 1H), 2.79-2.88 (dd, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.49-4.55 (dd, 1H), 7.23-7.28 (d, 1H), 7.62-7.67 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.64-8.69 (dd, 1H), 8.95-8.99 (dd, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C18H18N4O4 (M+H+): 355.14; 실측치: 355.22
ER-899191		379.42	0.0920	> 10.0	1-(2R,6R)-4-(8-시아노피롤리딘-5-일)-6-에틸피롤리딘-2-아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.36 (d, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.67-3.74 (d, 1H), 4.08-4.19 (m, 1H), 4.46-4.51 (dd, 1H), 7.25-7.29 (dd, 1H), 7.63-7.68 (dd, 1H), 8.13-8.17 (d, 1H), 8.65-8.70 (dd, 1H), 8.97-9.00 (dd, 1H).	
ER-899192		379.42	0.0780	0.365	5-(2R,6R)-2-에틸-6-(2,7-디아자스피로[5.5]undecan-2-카르보닐)피롤리딘-8-카르보나이트릴 히드록살로라이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.37 (d, 3H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.45-4.52 (dd, 1H), 7.25-7.30 (d, 1H), 7.64-7.70 (dd, 1H), 8.13-8.19 (d, 1H), 8.66-8.70 (dd, 1H), 8.97-9.01 (dd, 1H).	
ER-899193		470.01	0.0192	0.087	5-(2R,6R)-2-에틸-6-(3,9-디아자스피로[5.5]undecan-3-카르보닐)피롤리딘-8-카르보나이트릴 히드록살로라이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.28-1.35 (d, 3H), 2.65-2.72 (t, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.03-3.18 (t, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.35-3.53 (m, 1H), 3.59-3.83 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.45-4.53 (dd, 1H), 7.00-7.26 (d, 1H), 7.60-7.85 (dd, 1H), 8.06-8.15 (d, 1H), 8.60-8.66 (dd, 1H), 8.94-8.98 (dd, 1H).	

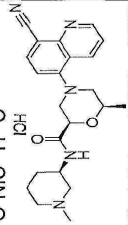
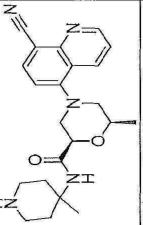
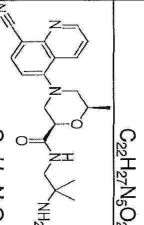
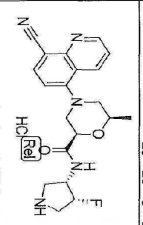
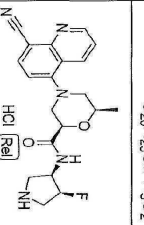
도면6ca

ER-899288		376.42	0.1460	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.25, (d, 3H), 2.66, (t, 1H), 2.86, (t, 1H), 3.37, (d, 1H), 3.58, (d, 1H), 4.07, (m, 1H), 4.50, (d, 1H), 7.24, (d, 1H), 7.67, (dd, 1H), 7.72, (m, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.58, (d, 1H), 9.01, (d, 1H), 9.80, (s, 1H), 12.55, (s, 1H)	
ER-899289		455.44	0.0480	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.23, (d, 3H), 2.67, (t, 1H), 2.80, (t, 1H), 3.37, (d, 1H), 3.56, (d, 1H), 4.07, (m, 1H), 4.49, (d, 1H), 4.57, (m, 2H), 7.23, (d, 1H), 7.51, (m, 1H), 7.66, (dd, 1H), 8.13, (d, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.28, (t, 1H), 8.58, (d, 1H), 8.78, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899290		401.47	0.0550	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.22, (d, 3H), 1.35, (d, 3H), 2.67, (t, 1H), 2.78, (m, 1H), 3.34, (m, 1H), 3.53, (t, 1H), 4.05, (m, 1H), 4.44, (t, 1H), 4.98, (t, 1H), 7.23, (m, 2H), 7.34, (t, 1H), 7.65, (dd, 1H), 7.73, (t, 1H), 8.15, (m, 1H), 8.20, (t, 1H), 8.49, (d, 1H), 8.56, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899291		387.44	0.0530	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.22, (d, 3H), 2.66, (t, 1H), 2.80, (t, 1H), 3.36, (d, 1H), 3.57, (d, 1H), 4.06, (m, 1H), 4.37, (d, 2H), 4.47, (d, 1H), 7.23, (m, 3H), 7.66, (dd, 1H), 7.71, (t, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.40, (t, 1H), 8.45, (d, 1H), 8.57, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899292		401.47	0.1060	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.22, (d, 3H), 2.39, (s, 3H), 2.66, (t, 1H), 2.80, (t, 1H), 3.36, (d, 1H), 3.57, (d, 1H), 3.57, (d, 1H), 4.05, (m, 1H), 4.32, (d, 2H), 4.47, (d, 1H), 7.01, (d, 1H), 7.07, (d, 1H), 7.24, (d, 1H), 7.59, (t, 1H), 7.65, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.42, (t, 1H), 8.57, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899293		407.52	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.13, (m, 2H), 1.20, (d, 3H), 1.33, (m, 1H), 1.45, (m, 2H), 1.59, (m, 1H), 1.92, (m, 2H), 2.14, (s, 3H), 2.62, (m, 1H), 2.70, (m, 2H), 3.07, (m, 2H), 3.34, (d, 1H), 3.52, (d, 1H), 4.02, (m, 1H), 4.38, (d, 1H), 7.22, (d, 1H), 7.48, (br t, 1H), 7.66, (dd, 1H), 8.20, (d, 1H), 8.56, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899294		401.47	0.1960	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-4-일)-6-에틸-N-((3-에틸페리딘-2-일)에틸)포르폴린-2-카르복시아미드	δ 1.23, (d, 3H), 2.23, (s, 3H), 2.67, (t, 1H), 2.79, (t, 1H), 3.37, (d, 1H), 3.58, (d, 1H), 4.07, (m, 1H), 4.38, (m, 2H), 4.48, (d, 1H), 7.19, (dd, 1H), 7.23, (d, 1H), 7.55, (d, 1H), 7.66, (dd, 1H), 8.21, (d, 1H), 8.28, (t, 1H), 8.33, (d, 1H), 8.58, (d, 1H), 9.01, (d, 1H)	
ER-899295		387.40	0.0320	> 10.0	(2R,6R)-N-(4-시아노-1H-페라놀-3-일)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸포르폴린-2-카르복시아미드		

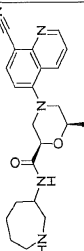
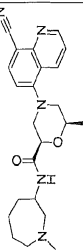
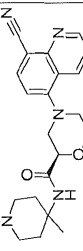
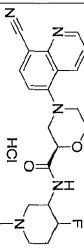
도면6cd

ER-899459		407.52	0.0560	> 10.0	5-((2R,6R)-2-(4-(4-메틸아미노)피페리딘-1-에틸모르폴린-8-카르복사이드)에틸-2-카르복사이드)에틸-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.23-1.65 (m, 5H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.30-2.35 (d, 6H), 2.45-2.75 (m, 3H), 3.04-3.23 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 1H), 7.26-7.32 (d, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.63-8.70 (m, 1H), 8.94-9.00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C23H29N5O2 (M+H+): 408.24; 실측치: 408.37
ER-899464		393.49	0.0048	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸-N-(1-에틸피페리딘-4-일)모르폴린-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.36 (d, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.93 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.62-7.68 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.96-8.99 (m, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C22H27N5O2 (M+H+): 394.22; 실측치: 394.3
ER-899476		419.89	0.0050	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-6-에틸모르폴린-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.36 (d, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.93 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.62-7.68 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.96-8.99 (m, 1H).	
ER-899477		433.91	0.0160	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-N-((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)-6-에틸모르폴린-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.36 (d, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.68-2.93 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.24-7.28 (d, 1H), 7.62-7.68 (dd, 1H), 8.12-8.16 (d, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.96-8.99 (m, 1H).	
ER-899479		427.93	0.0070	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-6-일)-6-에틸-N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)모르폴린-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.31-1.37 (d, 3H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.15-3.22 (s, 2H), 3.27-3.35 (d, 1H), 3.76-3.84 (d, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.40-4.45 (dd, 1H), 4.73-4.85 (m, 1H), 7.26-7.32 (d, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 8.13-8.18 (d, 1H), 8.63-8.70 (m, 1H), 8.94-9.00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C23H29N5O2 (M+H+): 437.23; 실측치: 437.34
ER-899588		379.46	0.1170	1.376	5-((2R,6R)-2-(4-(4-아미노피페리딘-1-카르복사이드)-에틸모르폴린-8-카르복사이드)에틸-2-카르복사이드)에틸-2-카르복사이드	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.20-1.60 (m, 5H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.95-3.25 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.35-4.55 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.25-7.32 (d, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.13-8.19 (d, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H), 8.95-9.00 (m, 1H).	LCMS (ESI+) 계산치 C21H25N5O2 (M+H+): 380.20; 실측치: 380.33

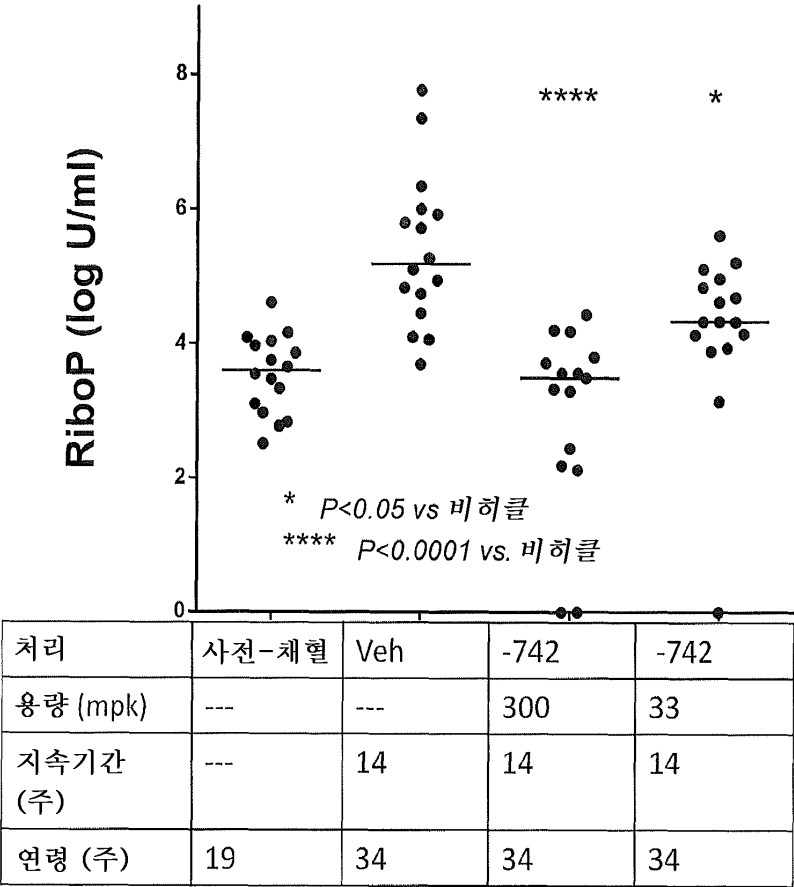
면6cf

ER-899688		393.49	0.0082	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸-N-(4-메틸피페리딘-4-일)피로졸린-2-카르복사마이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.34 (d, J=6.20 Hz, 3 H), 1.38 - 1.52 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.85 (m, 2 H), 2.19 (br s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.58 (br s, 1 H), 2.67 - 2.87 (m, 3 H), 3.40 (d, J=12.07 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=11.96, 2.24 Hz, 1 H), 3.93 - 4.06 (m, 1 H), 4.07 - 4.23 (m, 1 H), 4.47 (dd, J=10.79, 2.67 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.90 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 8.67 (dd, J=8.55, 1.50 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J=4.27, 1.50 Hz, 1 H)	LCMS (ESI ⁺) 계산치 C22H27N5O2 (M ⁺ +): 394.22; 실측치: 394.28
ER-899718		393.49	0.0030	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸-N-(4-메틸피페리딘-4-일)피로졸린-2-카르복사마이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.20 - 1.37 (m, 5 H), 1.46 (s, 3 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 2.39 (d, J=12.51 Hz, 2 H), 2.55 - 2.80 (m, 2 H), 2.97 - 3.15 (m, 3 H), 3.17 - 3.33 (m, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 3.75 (d, J=12.02 Hz, 1 H), 4.04 - 4.16 (m, 1 H), 4.35 (dd, J=10.72, 2.56 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.10 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=8.55, 4.23 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=7.97 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=8.56, 1.52 Hz, 1 H), 9.06 (dd, J=4.20, 1.60 Hz, 1 H)	LCMS (ESI ⁺) 계산치 C22H27N5O2 (M ⁺ +): 394.22; 실측치: 393.9
ER-899722		367.45	0.0040	> 10.0	(2R,6R)-N-(2-아미노-2-메틸피로필-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-6-메틸피로졸린-2-카르복사마이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.07 (d, 7 H), 1.25 - 1.36 (m, 3 H), 2.64 - 2.86 (m, 3 H), 3.18 (d, 2 H), 3.36 (dt, 1 H), 3.68 (dt, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.82 (dd, 1 H), 11 (d, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 8.94 (dd, 1 H)	LCMS (ESI ⁺) 계산치 C20H25N5O2 (M ⁺ +): 368.20; 실측치: 368.2
ER-899742		419.89	0.0059	> 10.0	rel-(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(3S,4R)-4-플루오로피로졸린-3-일)-6-메틸피로졸린-2-카르복사마이드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.36 (d, 4 H), 2.59 - 2.80 (m, 1 H), 2.86 (t, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 1 H), 3.65 - 3.86 (m, 5 H), 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 5.23 (t, 1 H), 5.37 (t, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 9.01 (dd, 1 H)	LCMS (ESI ⁺) 계산치 C20H23FN5O2 (M ⁺ +): 384.15; 실측치: 384.03
ER-899745		419.89	0.0061	> 10.0	rel-(2R,6R)-4-(8-시아노퀴놀린-5-일)-N-(3R,4S)-4-플루오로피로졸린-3-일)-6-메틸피로졸린-2-카르복사마이드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ ppm 1.35 (d, 4 H), 2.75 (t, 1 H), 2.86 (t, 1 H), 3.43 (d, 2 H), 3.59 (t, 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 6 H), 4.05 - 4.29 (m, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 9.01 (dd, 1 H)	LCMS (ESI ⁺) 계산치 C20H23FN5O2 (M ⁺ +): 384.15; 실측치: 384.06

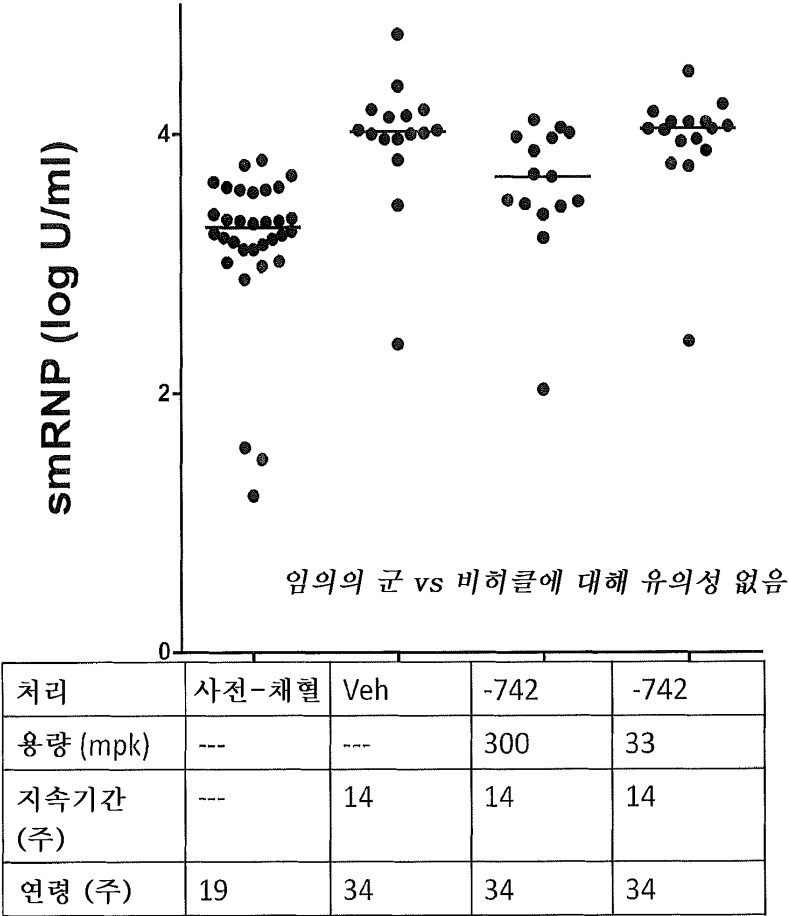
도면6cg

ER-899819	 $C_{22}H_{28}ClN_5O_2$	429.95	0.0053	7.490	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐)-5-(8-시아노페닐-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드 히드로클로라이드	
ER-899820	 $C_{23}H_{30}ClN_5O_2$	443.98	0.0083	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐)-5-(8-시아노페닐-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드 히드로클로라이드	
ER-899835	 $C_{23}H_{29}N_5O_2$	407.52	0.0661	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐)-5-(8-시아노페닐-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.94 (m, 1 H), 1.21 - 1.28 (m, 5 H), 1.34 (d, J=6.22 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.67 - 1.90 (m, 4 H), 2.05 - 2.17 (m, 2 H), 2.21 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 2.58 (br, 1 H), 2.64 - 2.99 (m, 3 H), 3.40 (d, J=12.07 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J=11.96, 2.14 Hz, 1 H), 4.09 - 4.28 (m, 2 H), 4.53 (ddd, J=10.74, 3.90, 2.67 Hz, 1 H), 4.65 - 4.86 (m, 1 H), 7.28 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=8.65, 1.60 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)
ER-899836	 $C_{22}H_{27}ClF_5N_5O_2$	447.93	0.3190	> 10.0	(2R,6R)-4-(8-시아노페닐)-5-(8-시아노페닐-6-에틸모르폴린-2-카르복시아미드 히드로클로라이드	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d) δ ppm 1.34 (d, J=6.41 Hz, 3 H), 1.92 - 2.14 (m, 2 H), 2.22 - 2.43 (m, 5 H), 2.58 (br, 1 H), 2.64 - 2.99 (m, 3 H), 3.40 (d, J=12.07 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J=11.96, 2.14 Hz, 1 H), 4.09 - 4.28 (m, 2 H), 4.53 (ddd, J=10.74, 3.90, 2.67 Hz, 1 H), 4.65 - 4.86 (m, 1 H), 7.28 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.55, 4.27 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=8.65, 1.60 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J=4.27, 1.71 Hz, 1 H)

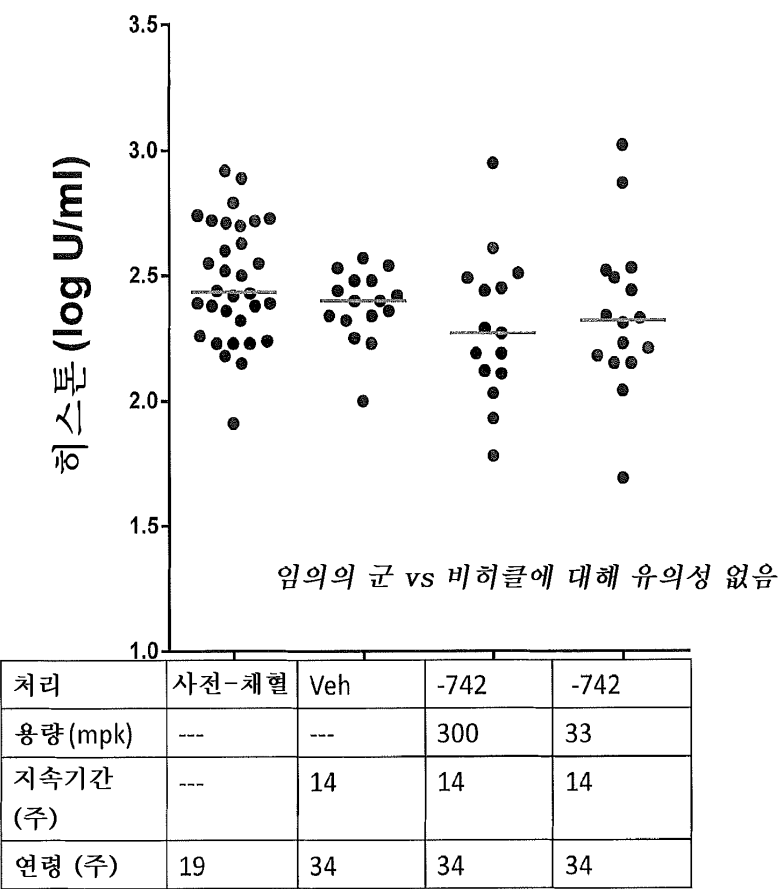
도면7b



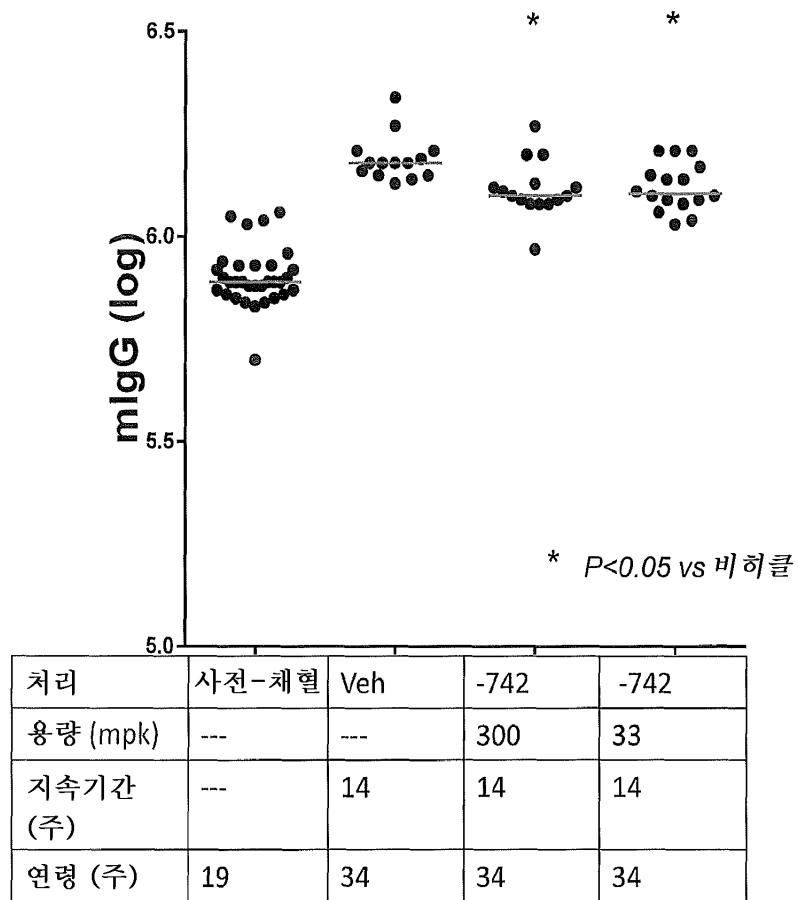
도면7c



도면7d



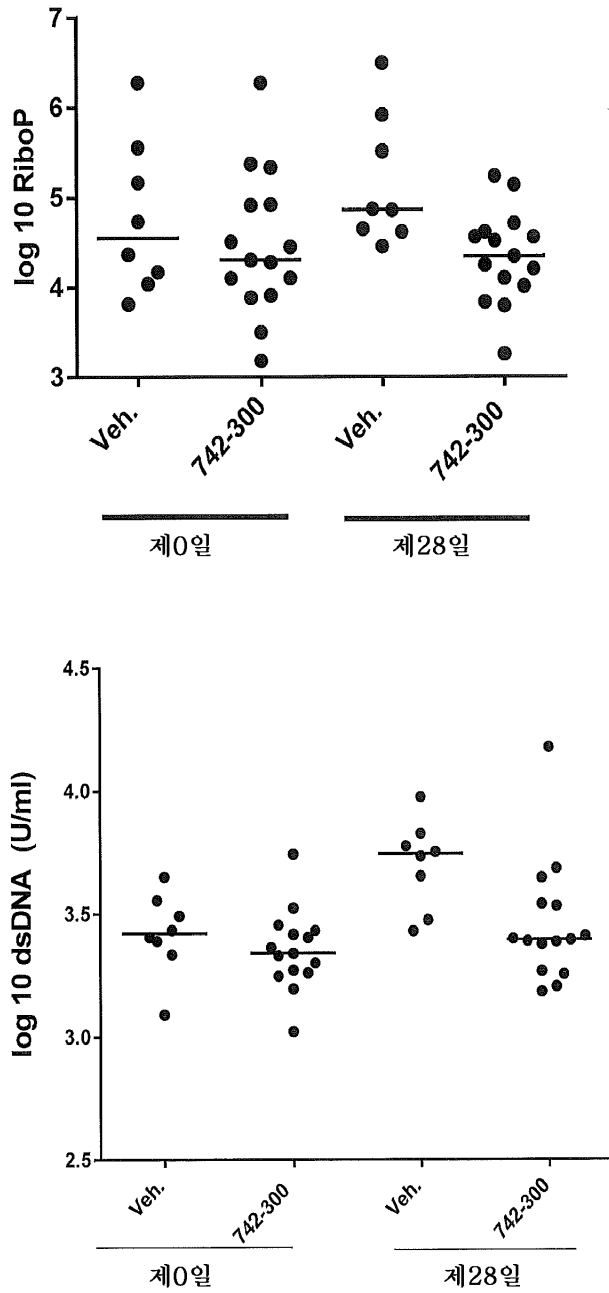
도면7e



도면7g

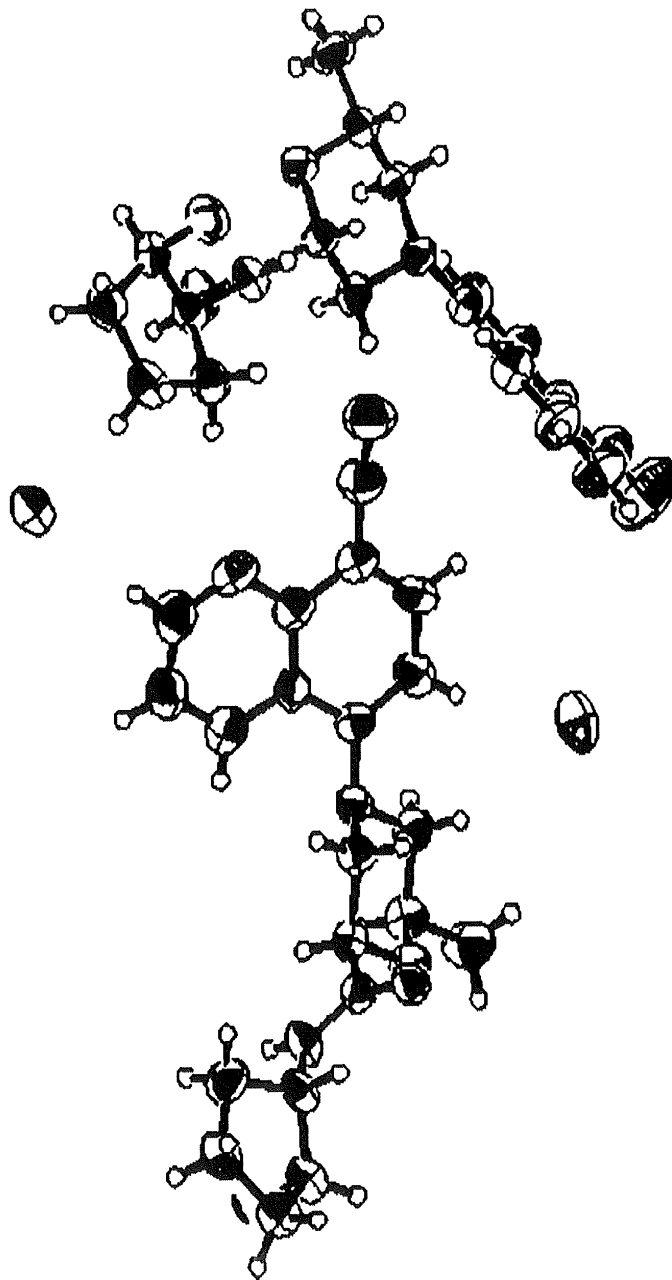
유전자 번호	유전자 명칭
1	Irf7*
2	Isg15*
3	Fcgr1
4	Usp18*
5	Oasl2*
6	Cmpk2
7	Herc6
8	Ifit1*
9	Oas3
10	Ifi202b
11	Ifit3
12	Ifi27l2a
13	Ddx60
14	Ifi44
15	Xaf1
16	Mx1
17	Ifi204
18	Elane
19	Fpr1
20	Mmp8
21	Ccl2
22	Ms4a6c
23	Cxcl10
24	Ccr2
24개 유전자는 프리스탄 + 비히클 vs. 유도되지 않은 PBS 대조군 사이에서 유의하게 상향조절됨 (P.adj "FDR" <0.05, 적어도 1.5배 변화)	
* 300 mg/kg ER899742 vs. 비히클-처리된 프리스탄-유도된 마우스에 의해 유의하게 감소됨 (5개 유전자) (P.adj "FDR" <0.05, 적어도 1.5배 변화)	

도면8



시간 경과에 따라 투약된 군에서 통계적으로 유의한 역가 변화는 관찰되지 않음

도면9



ER-899742-HCl 의 결정 구조의 ORTEP 플롯

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd.
Hawkins, Lynn

<120> Selectively Substituted Quinoline Compounds

<130> 0080171-000083

<150> US 61/890,718

<151> 2013-10-14

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 1

tcgtcgttaa gtcgttaagt cggt 24

<210> 2

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 2

gggggacugc guucgcgcuu uccc 24