



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월18일
 (11) 등록번호 10-1940338
 (24) 등록일자 2019년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7025297
 (22) 출원일자(국제) 2012년02월24일
 심사청구일자 2017년02월24일
 (85) 번역문제출일자 2013년09월25일
 (65) 공개번호 10-2014-0021577
 (43) 공개일자 2014년02월20일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/026572
 (87) 국제공개번호 WO 2012/154274
 국제공개일자 2012년11월15일
 (30) 우선권주장
 61/446,902 2011년02월25일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2010022081 A1
 WO2010022076 A1

(73) 특허권자
어레이 바이오파마 인크.
 미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 (72) 발명자
블레이크, 제임스, 에프
 미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트 어
 레이 바이오파마 인크. 내
딜라일, 로버트, 커크
 미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트 어
 레이 바이오파마 인크. 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 46 항

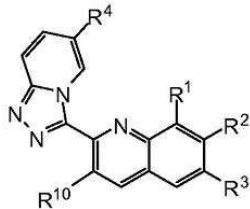
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **PIM 키나제 억제제로서의 트라이아졸로피리딘 화합물**

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물들은 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제에 의해 매개되는 질환의 치료에 있어서 유용한 수용체 티로신 억제제이다:

[화학식 I]



식 중, R¹, R², R³, R⁴ 및 R¹⁰은 본 명세서에 있어서 부여된 의미를 지닌다.

(72) 발명자

드 미스, 리사, 에이.

미국 애리조나 85249 피닉스 2925 이.리그스 로드 #8-176

그래이엄, 제임스, 엠.

미국 콜로라도 80501 롱몬트 1518 처카 드라이브

르 위루, 이반

미국 콜로라도 80302 볼더 2775 리 힐 로드

라이온, 마이클

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트 어레이 바이오파마 인크. 내

로빈슨, 존, 이.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트 어레이 바이오파마 인크. 내

월래스, 엘리, 엠.

미국 텍사스 75080 리차드슨 404 아버크레스트 드라이브

왕, 빈

미국 텍사스 75225 댈러스 3434 러버스 레인

수, 휘

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트 어레이 바이오파마 인크. 내

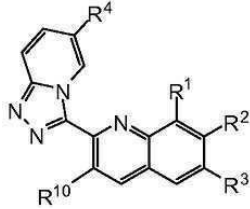
명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



식 중,

R¹은 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, (하이드록시로 선택적으로 치환된) (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐 메톡시, (1-6C 알킬)설페닐, -C(=O)NR^aR^b, -CH₂C(=O)NR^cR^d, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 H 및 (1-4C)알킬로부터 선택되며;

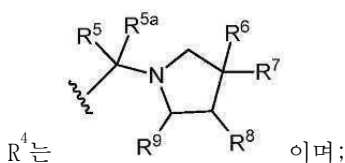
R²는 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, ((1-6C 알킬)C(=O)O-, 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O- 또는 페닐(C=O)O-로 선택적으로 치환된) (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (OH로 선택적으로 치환된) (3-6C)사이클로알콕시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, (1-6C 알킬)설페닐, 하이드록시(2-6C 알킬)설페닐, (1-3C 알킬설페닐)(2-6C)알콕시, -COOH, hetAr¹, -C(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)R^f, 옥세타닐, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고;

또는 R¹과 R²는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 0인 1개의 고리 헤테로원자를 지니는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 상기 고리는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환되며;

hetAr¹은 1개 혹은 2개의 고리 질소 원자를 지니면서 (1-6C)알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이고;

R^e 및 R^f는 독립적으로 H, (1-6C)알킬, 또는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이며;

R³은 H, 할로젠 또는 (1-6C)알킬이고;



R⁵는 CF₃, CH₂F, CHF₂, 메틸 또는 에틸이고;

R^{5a}는 H 또는 메틸이며;

또는 R⁵와 R^{5a}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

R⁶은 H, NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일로 선택적으로 치환된) (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-이며;

R⁷은 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬 또는 하이드록시(1-6C)알킬이고;

또는 R⁶과 R⁷은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 고리 질소 원자를 지니는 5 내지 6원 스피로환식 헤테로사이클을 형성하며;

R⁸은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이거나, 또는

R⁶과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, NH₂로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성하며;

R⁹는 H이거나, 또는

R⁶과 R⁹는 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 -CH₂NH-를 지니는 연결기를 형성하며;

R¹⁰은 H 또는 할로젠이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹은 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, (하이드록시로 선택적으로 치환된) (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐 메톡시, (1-6C 알킬)설페닐, -C(=O)NR^aR^b, -CH₂C(=O)NR^cR^d, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 H 및 (1-4C)알킬로부터 선택되며;

R²는 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, ((1-6C 알킬)C(=O)O- 또는 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된) (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, (1-6C 알킬)설페닐, 하이드록시(2-6C 알킬)설페닐, (1-3C 알킬설페닐)(2-6C)알콕시, -COOH, hetAr¹, -C(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)R^f, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고;

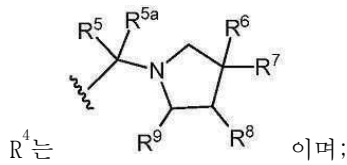
또는 R¹과 R²는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 0인 1개의 고리 헤테로원자를 지니는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 상기 고리는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환되며;

hetAr¹은 1개 혹은 2개의 고리 질소 원자를 지니면서 (1-6C)알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치

환된 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이고;

R^e 및 R^f 는 독립적으로 H, (1-6C)알킬, 또는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이며;

R^3 은 H, 할로겐 또는 (1-6C)알킬이고;



R^5 는 CF_3 , CH_2F , CHF_2 , 메틸 또는 에틸이고;

R^{5a} 는 H 또는 메틸이며;

또는 R^5 와 R^{5a} 는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

R^6 은 H, $-NH_2$, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-이며;

R^7 은 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬 또는 하이드록시(1-6C)알킬이고;

또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 고리 질소 원자를 지니는 5 내지 6원 스피로환식 헤테로사이클을 형성하며;

R^8 은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이거나, 또는

R^6 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, NH₂로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성하며;

R^9 는 H이거나, 또는

R^6 과 R^9 는 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 $-CH_2NH-$ 를 지니는 연결기를 형성하며;

R^{10} 은 H인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2OH$ 혹은 $-CH_2O(1-4C$ 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬, (1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시 및 (3-6C)사이클로알킬메톡시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, tert-부틸, 사이클로프로필, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시프로폭시, 3-하이드록시프로폭시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-에톡시에톡시, 1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시 및 사이클로프로필메톡시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 은 H인 것인 화합물.

청구항 6

제3항에 있어서, R^1 은 (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시인 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 은 할로젠, CN, OH, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, (1-6C 알킬)설페닐, $-C(=O)NR^aR^b$ 및 $-CH_2C(=O)NR^cR^d$ 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8

제1항, 제2항, 제4항, 제5항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 H, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 하이드록시(2-6C)알콕시, 및 (1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-6C)알콕시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, R^2 는 H, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시 및 2-하이드록시에톡시로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^2 는 H인 것인 화합물.

청구항 11

제1항, 제2항, 제4항, 제5항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, (1-6C 알킬)설페닐, 하이드록시(2-6C 알킬)설페닐, (1-3C 알킬설페닐)(2-6C)알콕시, $-COOH$, $hetAr^1$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)R^f$, 및 $-CH_2OH$ 혹은 $-CH_2O(1-6C 알킬)$ 로 선택적으로 치환된 사이클로프로필로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 과 R^2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 0인 1개의 고리 헤테로원자를 지니는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 상기 고리는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환되는 것인 화합물.

청구항 13

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 H, F 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^3 은 H인 것인 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R^3 은 F인 것인 화합물.

청구항 16

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 CF₃, CH₂F, CHF₂, 메틸 또는 에틸이고, R^{5a}는 H인 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R⁵는 CF₃이고, R^{5a}는 H인 것인 화합물.

청구항 18

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 CF₃, CH₂F, CHF₂, 메틸 또는 에틸이고, R^{5a}는 메틸인 것인 화합물.

청구항 19

제15항에 있어서, R⁵는 메틸이고, R^{5a}는 H인 것인 화합물.

청구항 20

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 및 NH₂CH₂-로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R⁶은 NH₂인 것인 화합물.

청구항 22

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 H, 메틸, 에틸, FCH₂- 및 HOCH₂-로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R⁷은 H인 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, R⁷은 메틸인 것인 화합물.

청구항 25

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶과 R⁷은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 고리 질소 원자를 지나는 5 내지 6원 스피로환식 헤테로사이클을 형성하는 것인 화합물.

청구항 26

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸은 H, F, OH 또는 -OMe로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R⁸은 H인 것인 화합물.

청구항 28

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, NH₂로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 29

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹은 H인 것인 화합물.

청구항 30

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶과 R⁹은 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 -CH₂NH-를 지니는 연결기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 31

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰은 H인 것인 화합물.

청구항 32

제1항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰은 플루오린인 것인 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, 하기 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물:

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

8-메톡시-2-(6-(2,2,2-트라이플루오로-1-(피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린;

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3R)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(피리딘-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S,4S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3,4-다이올;

(3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민;

((3R)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민;

(R)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-1-((S)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

((3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민;

2-(6-(1-((1R,4R)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린;

(1R,5S,6S)-3-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산산-6-아민;

1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

2-(6-(1-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-올;

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카르복스아마이드;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-아이소프로필피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-(1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에

틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카르복스아마이드;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N,N-디메틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;

(S)-N-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-에틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-에틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-메틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민;

N-(2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소뷰티르아마이드;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-부틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;

(R)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카르복스아마이드;

2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카르복스아마이드;

N-((3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)아세트아마이드;

(S)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((S)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카르복스아마이드;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)퀴놀린-7-카르복스아마이드;

2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-

- 일)-N-tert-뷰틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;
- 2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)퀴놀린-7-카르복스아마이드;
- (R)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;
- N-아이소프로필-2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카르복스아마이드;
- N N-tert-뷰틸-2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카르복스아마이드;
- 2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-벤틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;
- (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;
- (R)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-tert-뷰틸퀴놀린;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-플루오로퀴놀린;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-클로로퀴놀린;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-사이클로프로필퀴놀린;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-에틸퀴놀린;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린;
- 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-브로모퀴놀린;
- (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;
- N-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소부티르아마이드;
- N-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)피발아마이드;
- (3R,4R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3,4-다이올;
- (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(8-에틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3,4-다이올;
- (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(8-tert-뷰틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3,4-다이올;
- 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-

일)-8-아이소프로폭시퀴놀린-7-카보나이트릴;

2-(6-((S)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린;

2-(6-((S)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-사이클로프로필퀴놀린;

(3R,4R)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3,4-다이올;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-N-(2-플루오로에틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-N-(2-플루오로에틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3R,4R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3,4-다이올;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-부틸-8-사이클로프로필퀴놀린-7-카르복사아마이드;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카보나이트릴;

2-(6-((S)-1-((R)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카르복실산;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-8-카르복사아마이드;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-카보나이트릴;

2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-카보나이트릴;

(R)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(R)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루

오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판나이트릴;

2-((S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-뷰틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올;

2-((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올;

2-((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올;

(R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(R)-1-((S)-1-(3-(8-(tert-뷰틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

N-(2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소뷰티르아마이드;

N-(2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)피발아마이드;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-플루오로-8-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-(1,3-디메톡시-2-메틸프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a] 피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(3S,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-tert-뷰틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올;

(3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-(사이클로프로필메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-

일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((S)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-8,9-다이하이드로퓨로[2,3-h]퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3R,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-tert-뷰틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올;

(3R,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(3R,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((S)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-올;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트

라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-올;

(1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일)사이클로프로필)메탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(R) 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-8-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-클로로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(6,8-디플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트

라이아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3R,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-클로로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-(메톡시메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올;

(S)-1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올;

((R)-3-아미노-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)메탄올;

((R)-3-아미노-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

3-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1;

3-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2;

1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1;

1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2;

(3-아미노-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)메탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 1;

3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 1;

3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2;

3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1;

3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2;

(3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 2;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-올;

2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필-8-메틸퀴놀린-7-카르복스아마이드;

(3R,4S)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3R,4R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-(디플루오로메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)에탄올;

(S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

3-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-

- 3-일)퀴놀린-8-일)-3-메틸뷰탄-1-올;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올;
- (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((R)-1-(3-(8-(디플루오로메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;
- 3-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올;
- (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-N,N-디메틸아세트아마이드;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-N-에틸아세트아마이드;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올;
- (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올;
- (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- 3-에틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 1;
- 1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 1;
- 3-에틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 2;
- 1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오

로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 2;

(S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

3-에틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 1;

1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 1;

3-에틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 2;

1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민의 부분입체이성질체 2;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)에탄올;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

7-에톡시-2-(6-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1,7-다이아자스피로[4.4]노난-7-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린;

7-에톡시-2-(6-((1S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1,7-다이아자스피로[4.4]노난-7-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린;

1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)에탄올;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로

에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일티오)에탄올;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)아세트나이트릴;

((S)-1-((R)-1-(3-(8-(1,3-디메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

1-(2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올;

(S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-1-(3-(7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올;

((S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민;

((R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-(메틸티오)에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;

(R)-1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소뷰티레이트;

2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 피발레이트;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

- a] 피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-에틸뷰타노에이트;
- 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2,2-디메틸뷰타노에이트;
- (S)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-아미노-3-메틸뷰타노에이트;
- (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (R)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민;
- (R)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;
- ((S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민;
- ((R)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민;
- 1-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올;
- (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-메톡시피롤리딘-3-아민;
- (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- 1-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올;
- 1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올;
- (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((S)-1-(3-(7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((R)-1-(3-(8-*tert*-뷰틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((S)-1-(3-(8-*tert*-뷰틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;
- (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸

로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)에틸 벤조에이트;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

2-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)에탄올;

(3R,4R)-4-메톡시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

트랜스-2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올 다이-하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1;

트랜스-2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올 다이-하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2;

(5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 ((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민;

(S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민; 및

(S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민.

청구항 34

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항, 제10항 및 제33항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 암, 루푸스, 다발성 경화증(MS), 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(IBD), 크론병, 과민성 대장 증후군, 췌장염, 궤양성 대장염, 계실증, 그레이브스병, 관절염, 루마티스 관절염, 청소년 루마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염, 중증 근무력증, 혈관염, 자가면역 갑상선염, 피부염, 아토피성 피부염 및 습진성 피부염, 건선, 피부 경화증, 알레르기, 전신성 경화증, 백반병, 이식편 대 숙주 질환(GVHD), 쇼그렌 증후군, 사구체신염, IgA 신장

증, 당뇨병(제I형) 및 천식으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 질환이 암인 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 암이 혈액암 및 고형 종양으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 암이 혈액암인 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 혈액암이 백혈병, 림프종, 호지킨 질환 및 골수종으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 골수종이 급성 림프성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 급성 미분화 백혈병(AUL), 역성형 대세포림프종(ALCL), 전림프성 백혈병(PML), 청소년 골수단구성 백혈병(JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계열 골수 이형성증을 지니는 AML(AML/TMDS), 혼합된 계통백혈병(MLL), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD) 및 다발성 골수종(MM)으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 혈액암이 골수증식성 장애(MPD)인 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 골수증식성 장애가 적혈구 증가증(PV), 진성 혈소판증가증(ET) 및 특발성 원발성 골수성 유증(IMF/IPF/PMF)으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 42

제36항에 있어서, 상기 암이 고형 종양인 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 고형 종양이 유방암, 대장암 및 신경교종으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 44

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항, 제10항 및 제33항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는, 포유동물에서 암, 루푸스, 다발성 경화증(MS), 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(IBD), 크론병, 과민성 대장 증후군, 췌장염, 궤양성 대장염, 게실증, 그레이브스병, 관절염, 루마티스 관절염, 청소년 루마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염, 중증 근무력증, 혈관염, 자가면역 갑상선염, 피부염, 아토피성 피부염 및 습진성 피부염, 건선, 피부 경화증, 알레르기, 전신성 경화증, 백반병, 이식편 대 숙주 질환(GVHD), 쇼그렌 증후군, 사구체신염, IgA 신장증, 당뇨병(제I형) 및 천식으로부터 선택된 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제-매개 병태를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 45

제1항, 제2항, 제4항, 제5항, 제7항, 제9항, 제10항 및 제33항 중 어느 한 항에 규정된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는, 포유동물에서 루푸스, 다발성 경화증(MS), 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(IBD), 크론병, 과민성 대장 증후군, 췌장염, 궤양성 대장염, 게실증, 그레이브스병, 관절염, 루마티스 관절염, 청소년 루마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척

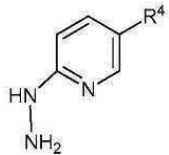
추염, 중증 근무력증, 혈관염, 자가면역 갑상선염, 피부염, 아토피성 피부염 및 습진성 피부염, 건선, 피부 경화증, 알레르기, 전신성 경화증, 백반병, 이식편 대 숙주 질환(GVHD), 쇼그렌 증후군, 사구체신염, IgA 신장증, 당뇨병(제I형) 및 천식으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 46

제1항의 화합물의 제조방법으로서,

(a) 하기 화학식 II의 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 유기 고원자가 요오드 시약(organo hypervalent iodine reagent)의 존재 하에, 하기 화학식 III을 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키는 단계:

[화학식 II]



(식 중, R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)

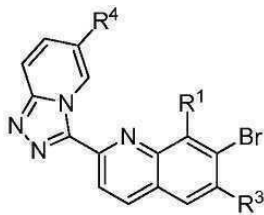
[화학식 III]



(식 중, R¹, R² 및 R³은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

(b) R²가 hetAr¹, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IV를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체:

[화학식 IV]



(식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)

를 하기 화학식:

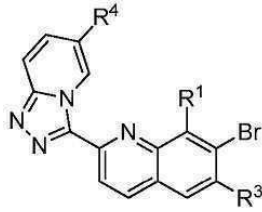


(식 중, hetAr¹은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, Cyc는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고, R^x 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, 또는 R^x와 R^y는, 이들이 연결되는 원자들과 함께, (1-3C 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 고리를 형성함)을 지니는 시약과 각각 반응시키는 단계(해당 반응은 팔라듐 촉매의 존재 하에 그리고 선택적으로 염기 및 리간

드의 존재 하에 일어남); 또는

(c) R²가 -NR^cC(=O)R^f인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IV를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기 및 금속 촉매의 존재 하에, 화학식 HNR^cC(=O)R^f를 지니는 시약과 반응시키는 단계:

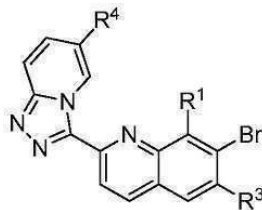
[화학식 IV]



(식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

(d) R²가 (1-6C 알킬)설퍼닐 또는 하이드록시(2-6C 알킬)설퍼닐인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IV를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기의 존재 하에, 각각 화학식 HS(1-6C 알킬) 또는 HS(1-6C 알킬)OH를 지니는 시약과 반응시키는 단계:

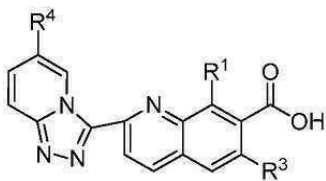
[화학식 IV]



(식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

(e) R²가 -C(=O)NR^eR^f인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 V를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기와 커플링 시약의 존재 하에, 화학식 HNR^eR^f(식 중, R^e 및 R^f는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)을 지니는 시약과 커플링시키는 단계:

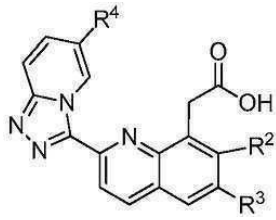
[화학식 V]



(식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

(f) R¹이 -CH₂C(=O)NR^cR^d인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VI을 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기와 커플링 시약의 존재 하에, 화학식 HNR^cR^d(식 중, R^c 및 R^d는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)을 지니는 시약과 커플링시키는 단계:

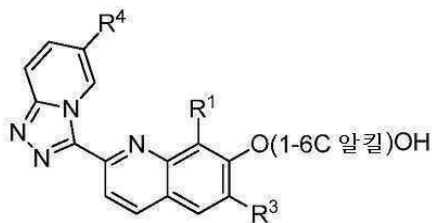
[화학식 VI]



(식 중, R², R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

(g) R²가 (1-6C 알킬)C(=O)O-로 치환된 (1-6C)알콕시인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VII을 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기의 존재 하에, (1-6C)알킬 산 무수물 또는 (1-6C)알킬 산 클로라이드와 커플링시키는 단계:

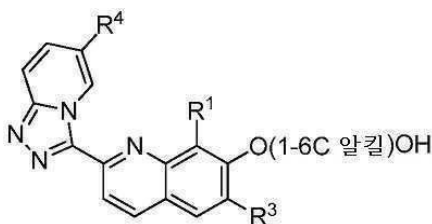
[화학식 VII]



(식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

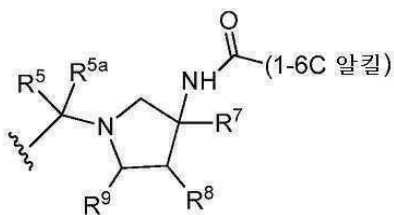
(h) R²가 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 치환된 (1-6C)알콕시인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VII을 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기와 커플링 시약의 존재 하에, 화학식 P¹NH(1-6C 알킬)C(=O)OH(식 중, P¹은 H이거나 또는 아실기 및 알콕시카르보닐기로부터 선택되는 아민 보호기임)을 지니는 화합물과 커플링시키는 단계:

[화학식 VII]



(식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

(i) R⁴가 하기 구조:

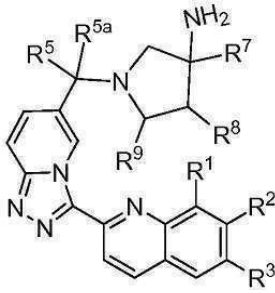


(상기 구조 중, R⁵, R^{5a}, 및 R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임)

를 지니는 모이어티인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VIII을 지니는 대응하는 화합물을, 염

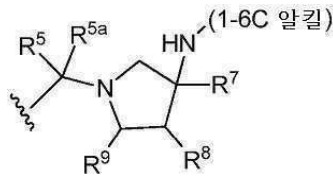
기의 존재 하에, (1-6C)알킬카복실산 무수물 또는 (1-6C)알킬카복실산 클로라이드와 반응시키는 단계:

[화학식 VIII]



(식 중, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a} 및 R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임); 또는

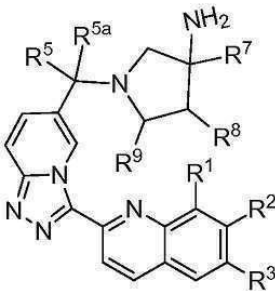
(j) R⁴가 하기 구조:



(상기 구조 중, R⁵, R^{5a} 및 R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임)

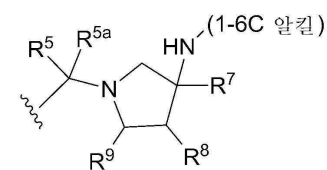
를 지니는 모이어티인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VIII을 지니는 대응하는 화합물을, 촉매 및 염기의 존재 하에, (1-6C)알데하이드 또는 보호된 (1-6C)알데하이드와 반응시키고 이어서 환원제로 처리하는 단계:

[화학식 VIII]



(식 중, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a} 및 R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임); 또는

(k) R⁴가 하기 구조:

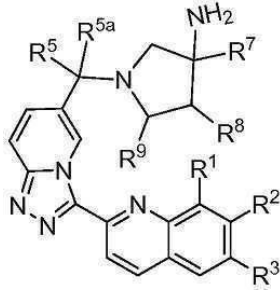


(상기 구조 중, R⁵, R^{5a} 및 R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-

6C)알콕시이며, R⁹는 H임)

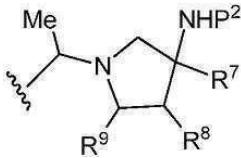
를 지니는 모이어티인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VIII을 지니는 대응하는 화합물을, 화학식 HC(=O)(1-5C 알킬)을 지니는 시약 및 환원제의 존재 하에 반응시키는 단계:

[화학식 VIII]



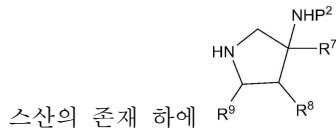
(식 중, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a} 및 R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임); 또는

(1) R⁴가 하기 구조:



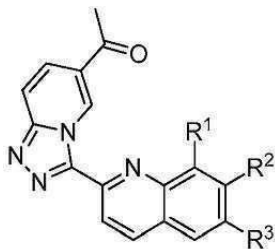
(상기 구조 중, R⁷은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H이고, P²는 H 또는 아민 보호기임)

를 지니는 모이어티인 제1항의 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IX를 지니는 대응하는 화합물을 루이



스산의 존재 하에 R⁹와 반응시키고 나서, 환원제로 처리하는 단계:

[화학식 IX]



(식 중, R¹, R² 및 R³은 제1항의 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 및

임의의 보호기 혹은 보호기들을 제거하고, 필요한 경우, 염을 형성하는 단계를 포함하는, 제1항의 화합물의 제조방법.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 화합물들, 해당 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 해당 화합물을 제조하는 방법 및 해당 화합물의 치료법에서의 이용에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 PIM 키나제에 의해 매개된 질환을 비롯하여, PIM 키나제 억제제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료 및 예방에 유용한 소정의 트라이아졸로피리딘 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3의 억제제인 것으로 판명되었다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 방대한 무리의 세포 프로세스의 제어를 담당하는 구조적으로 관련된 효소들의 패밀리를 구성한다.

[0003] PIM 키나제 서브패밀리는 칼모듈린-의존 단백질 키나제-관련(calmodulin-dependent protein kinase-related: CAMK) 그룹에 속하는 3가지 개별의 세린/트레오닌 단백질 키나제 아이소폼(PIM-1, -2 및 -3)으로 구성된다. PIM-2 및 PIM-3은 아미노산 수준에서 PIM-1에 대해서 각각 58% 및 69% 동일하다.

[0004] PIM-1의 과발현은 각종 인간 림프종 및 급성 백혈병에서 보고되어 있다(Amson, R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86: 8857-8861). PIM-1은 c-Myc와 상승작용하여 림프종 발생을 일으키고(Breuer M., et al., *Nature*, 1989, 340: 61-63), T-세포 전개에 있어서 사이토카인 신호전달에서 중요한 역할을 하는 것으로 제시되어 있다(Schmidt, T., et al., *EMBO J*, 1998, 17:5349-5359). 또한, PIM-1이 전립선 신생물 및 인간 전립선 암에서 과발현되고(Valdman, A. et al., *The Prostate*, 2004, 60: 367-371; Cibull, T.L. et al., *J. Clin. Pathol.*, 2006, 59: 285-288), 전립선암의 동정에서 유용한 바이오마커로서 역할할 수 있다(Dhanasekaran, S.M. et al., *Nature*, 2001, 412(13): 822-826)고 하는 증거가 있다. PIM-1은, STAT3 매개 세포 주기 진행(Shirogane, T., et al., *Immunity* 1999, 11:709)뿐만 아니라, 조혈 세포의 IL-6 매개 증식(Hirano, T., et al., *Oncogene* 2000, 19:2548-2556)에서 중요하다는 것이 제시되어 있었다.

[0005] 최근, PIM-1은 Flt-3에 의해 상향 조절되고 Flt-3 매개 세포 생존에서 중요한 역할을 할 수 있는 것으로 발견되었다(Kim, K.T. et al *Neoplasia*, 2005, 105(4): 1759-1767). Since Flt-3 자체는 AML과 같은 백혈병에 연루되고, PIM-1의 추가의 닉다운(knockdown)은 Flt-3 혹은 각종 돌연변이에 의해 유발되는 백혈병을 치료하기 위한 유용한 접근법일 수 있다. 따라서, PIM-1 억제제는 혈액암 등과 같은 각종 암에 대한 치료제로서 유용할 수 있다.

[0006] PIM-2는 세포 증식과 세포자멸사(apoptosis)의 예방에 연루된 고도로 보존된 세린/트레오닌 키나제이다(Baytel et al., *Biochim. Biophys. Acta Gene Struct. Expr.* 1442: 274 (1998)). PIM-2는 AML, CLL에서, 그리고 가능하게는 전립선암에서 상향조절된다.

[0007] PIM-3은 췌장 간 및 대장암에서 동정된 원발암 유전자이고, 또한 세포자멸사 조절제이다(Popivanova, B., et al., *암 Sci.*, 98(3): 321 (2007)).

[0008] STAT3/5 활성화의 하류에서 광범위한 각종 암에서 PIM 키나제의 직접적인 개입에 의거해서, PIM 키나제의 억제는 다수의 암 세포 유형의 증식 및 생존의 억제를 초래할 것으로 예상된다. 이것은, 각종 암(고형 종양 및 혈액학적 세팅 둘 모두)뿐만 아니라 PIM 키나제 신호전달에 의해 매개되는 기타 병태를 지니는 암 환자에게 치료적 유익을 제공할 것으로 예상된다.

[0009] 위에서 상세히 설명된 악성 세포에 부가해서, PIM 키나제는 또한 조혈-유래 세포주 및 B 세포, T 세포, 단핵구, 대식세포, 호산구, 호염기구 및 수지상 세포 등과 같은 면역계의 세포를 비롯한 조혈-유래 원발성 세포에서 발현된다. PIM 키나제의 발현은, 예를 들어, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, GM-CSF, IFN α , IFN γ , 에리트로포이에틴(erythropoietin), 트롬보포이에틴(thrombopoietin) 및 프로락틴 등과 같은, Jak/Stat 신호전달을 이용하는 사이토카인에 의해 유발될 수 있고, 조혈-유래 세포의 발생, 분화, 유지 및

활성화는 이들 사이토카인에 의존한다. 게다가, PIM 단백질은 T-세포 수용체에 의해 매개되는 주변 T 세포의 유효한 증식 및 IL-2 신호전달을 위해 요구되는 것으로 제시되어 있었다(Mikkers, et al., Mol. Cell Biol., 2004, 6104). 면역학적 세팅에서 PIM 키나제의 작용의 정확한 기전은 그래도 완전히 규정되어 있지만, 이는 세포 증식, 분화 및 생존에 연루된 다수의 기질을 인산화하는 것으로 보고되어 있다(Bullock et al., J. Biol. Chem., 2005 280:41675; Chen et al., PNAS 2002 99:2175; Dautry et al. J. Biol. Chem. 1998 263:17615).

[0010] 만성 및 급성 염증성 및 자가면역 질환은 전염기성 사이토카인의 과생산 및 신체의 자체의 조직에 대한 면역 세포의 활성화와 연관된다. 그러나, 이들 질환의 다수는 현재의 치료법에 의해 적절하게 치료되지 않고/않거나 이들 치료법은 상당한 부작용/위험을 지닌다.

[0011] 자가면역 질환의 특정 예는 다발성 경화증(multiple sclerosis MS)이다. MS는 진행성 중추신경계(central nervous system: CNS) 염증성 자가면역 질환이며, 여기서, 면역계는 CNS 성분들에 대한 반응을 시작한다. 액손 및 신경에 대한 결과적인 손상은 진행성 신경 손상 및 상당한 장애를 유발시킨다. MS는 전세계에서 250만명 이상의 사람이 앓고 있지만(www.nationalmssociety.org); 많은 현재의 치료법은 단지 중간 정도로 효과적일 뿐, 미심쩍은 위험 인자를 지닐 수 있다.

[0012] 따라서, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하기 위한 화합물 및 방법에 대한 요구가 여전히 있다.

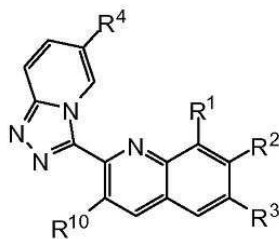
[0013] 국제 특허 출원 공개 공보인 WO 2004/058769는 특히 PIM-1을 비롯하여 수종의 단백질 키나제를 억제시키는 것을 목적으로 한 소정의 3-아릴 및 3-N-아릴 아미노-치환된 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b] 피리다진을 개시하고 있다.

발명의 내용

[0014] 트리아졸로피리딘 고리의 3번 위치에 있는 퀴놀리닐기를 보유하는 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 화합물은, 이체는, PIM 키나제, 특히 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제의 억제제이고, 이는 암 및 염증성 질환 등과 같은 질환을 치료하는데 유용한 것으로 판명되어 있다.

[0015] 더욱 구체적으로는, 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 I의 화합물들 및 그의 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다:

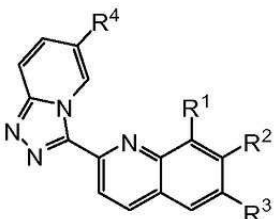
[0016] [화학식 I]



[0017] 식 중, R¹, R², R³, R⁴ 및 R¹⁰은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0019] 본 발명의 다른 양상은 하기 화학식 IA를 지니는 화학식 I의 화합물들, 및 그의 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다:

[0020] [화학식 IA]



[0021] 식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0023] 본 발명의 다른 양상은 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3에 의해 매개되는 질환 혹은 장애를 예방 혹은 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 프로드러그(prodrug)

혹은 약제학적으로 허용가능한 염을 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 질환 및 장애의 예는 염증성 및 자가면역 질환 등과 같은 면역 세포-연관 질환 및 장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

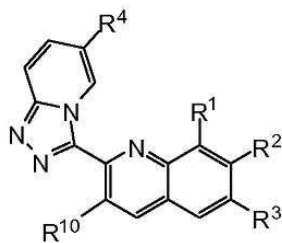
- [0024] 본 발명의 다른 양상은 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 다른 양상은 치료법에 이용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 다른 양상은 면역 세포-연관 질환의 치료에 이용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 면역 세포-연관 질환은 염증성 질환이다. 일 실시형태에 있어서, 면역 세포-연관 질환은 자가면역 질환이다.
- [0027] 본 발명의 다른 양상은 암의 치료에 이용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0028] 본 발명의 다른 양상은 염증성 및 자가면역 질환 등과 같은 면역 세포-연관 질환 및 장애의 치료용의 약물의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0029] 본 발명의 다른 양상은 암의 치료용의 약물의 제조에 있어서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0030] 본 발명의 다른 양상은 화학식 I의 화합물들을 제조하기 위한 중간생성물을 제공한다.
- [0031] 본 발명의 다른 양상은 본 발명의 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 명세서에서는 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3에 의해 매개되는 질환, 병태 및/또는 장애의 치료에 잠재적으로 유용한 화합물 및 그의 약제학적 제형이 제공된다.

[0033] 일 실시형태는 이하의 화학식을 지니는 화학식 I의 화합물들, 및 그의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 제공한다:

[0034] [화학식 I]



[0035]

[0036] 식 중,

[0037] R¹은 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, (하이드록시로 선택적으로 치환된) (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐 메톡시, (1-6C 알킬)설퍼닐, -C(=O)NR^aR^b, -CH₂C(=O)NR^cR^d, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이고;

[0038] R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 H 및 (1-4C)알킬로부터 선택되며;

[0039] R²는 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, ((1-6C 알킬)C(=O)O-, 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O- 또는 페닐(C=O)O-로 선택적으로 치환된) (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (OH로 선택적으로 치환된) (3-6C)사이클로알콕시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡

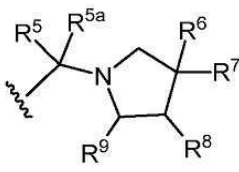
시, 테트라하이드로피라닐옥시, (1-6C 알킬)설퍼닐, 하이드록시(2-6C 알킬)설퍼닐, (1-3C 알킬설퍼닐)(2-6C)알콕시, -COOH, hetAr¹, -C(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)R^f, 옥세타닐, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고;

[0040] 또는 R¹ 및 R²는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 0 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로 원자를 지니는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 이때 상기 고리는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환되며;

[0041] hetAr¹은 1개 혹은 2개의 고리 질소 원자를 지니면서 (1-6C)알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이고;

[0042] R^e 및 R^f는 독립적으로 H, (1-6C)알킬, 또는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이며;

[0043] R³은 H, 할로겐 또는 (1-6C)알킬이고;



[0044] R⁴는 이며;

[0045] R⁵는 CF₃, CH₂F, CHF₂, 메틸 또는 에틸이고;

[0046] R^{5a}는 H 또는 메틸이며;

[0047] 또는 R⁵ 및 R^{5a}는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0048] R⁶은 H, NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일로 선택적으로 치환된) (1-6C 알킬)OC(=O)NH-, 또는 아미노(1-6C)알킬-이며;

[0049] R⁷은 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬 또는 하이드록시(1-6C)알킬이고;

[0050] 또는 R⁶과 R⁷은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 고리 질소 원자를 지니는 5 내지 6원 스피로환식 헤테로사이클을 형성하며;

[0051] R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이거나, 또는

[0052] R⁶과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, NH₂로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

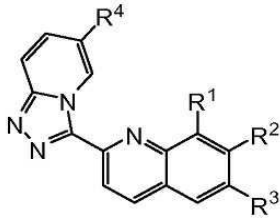
[0053] R⁹는 H이거나, 또는

[0054] R⁶과 R⁹는 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 -CH₂NH-를 지니는 연결기를 형성하고;

[0055] R¹⁰은 H 또는 할로겐이다.

[0056] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물들은 하기 화학식 IA를 지니는 화합물들 및 그의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:

[0057] [화학식 IA]



[0058]

[0059] 식 중,

[0060] R¹은 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, (하이드록시로 선택적으로 치환된) (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐 메톡시, (1-6C 알킬)설페닐, -C(=O)NR^aR^b, -CH₂C(=O)NR^cR^d, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이고;

[0061] R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 H 및 (1-4C)알킬로부터 선택되며;

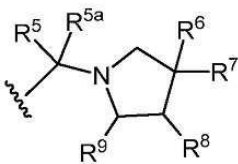
[0062] R²는 H, 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, ((1-6C 알킬)C(=O)O- 또는 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된) (1-6C)알콕시, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, (1-6C 알킬)설페닐, 하이드록시(2-6C 알킬)설페닐, (1-3C 알킬설페닐)(2-6C)알콕시, -COOH, hetAr¹, -C(=O)NR^eR^f, -NR^eC(=O)R^f, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고;

[0063] 또는 R¹ 및 R²는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로 원자를 지니는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 이때 상기 고리는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환되며;

[0064] hetAr¹은 1개 혹은 2개의 고리 질소 원자를 지니면서 (1-6C)알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이고;

[0065] R^e 및 R^f는 독립적으로 H, (1-6C)알킬, 또는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이며;

[0066] R³은 H, 할로젠 또는 (1-6C)알킬이고;



[0067] R⁴는 R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 이며;

[0068] R⁵는 CF₃, CH₂F, CHF₂, 메틸 또는 에틸이고;

[0069] R^{5a}는 H 또는 메틸이며;

[0070] 또는 R⁵와 R^{5a}는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하고;

- [0071] R⁶은 H, NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-이며;
- [0072] R⁷은 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬 또는 하이드록시(1-6C)알킬이고;
- [0073] 또는 R⁶과 R⁷은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 고리 질소 원자를 지니는 5 내지 6원 스피로환식 헤테로사이클을 형성하며;
- [0074] R⁸은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이거나, 또는
- [0075] R⁶과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, NH₂로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성하며;
- [0076] R⁹는 H이거나, 또는
- [0077] R⁶과 R⁹는 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 -CH₂NH-를 지니는 연결기를 형성한다.
- [0078] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "(1-6C)알킬", "(1-4C)알킬" 및 "(1-3)알킬"이란 용어는, 각각 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 탄소 원자의 포화된 직쇄 혹은 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 그 예로는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-뷰틸, 2-메틸-1-프로필, 2-뷰틸, 2-메틸-2-프로필, 2,2-다이메틸프로필, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-뷰틸, 3-메틸-2-뷰틸, 3-메틸-1-뷰틸, 2-메틸-1-뷰틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-뷰틸 및 3,3-다이메틸-2-뷰틸을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0079] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "플루오로(1-6C)알킬", "하이드록시(1-6C)알킬", "시아노(1-6C)알킬", "아미노(1-6C)알킬" 및 "(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬"이란 용어는, 수소 원자들 중 1개가 각각 불소 또는 하이드록시, 사이아노 (N=C-), 아미노 혹은 (1-3C)알콕시기로 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (1-6C)알킬기를 지칭한다.
- [0080] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "다이플루오로(1-6C)알킬"이란 용어는, 수소 원자들 중 2개가 각각 불소로 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (1-6C)알킬기를 지칭한다.
- [0081] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "트라이플루오로(1-6C)알킬"이란 용어는, 수소 원자들 중 3개가 각각 불소로 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (1-6C)알킬기를 지칭한다.
- [0082] 본 명세서에 정의된 바와 같은 "다이(1-3C알콕시)(1-6C)알킬"이란 용어는, 알킬 부분 상의 수소 원자들 중 2개가 각각 (1-3C)알콕시기로 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (1-6C)알킬기를 지칭한다.
- [0083] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "(1-6C)알콕시" 및 "(1-4C)알콕시" 및 "(2-6C)알콕시"란 용어는, 각각, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자 혹은 2 내지 6개의 탄소 원자 중 하나의 포화 직쇄 혹은 분지쇄의 1가 알킬 에터 라디칼을 지칭하되, 이때 "알킬"이란 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같으며, 라디칼은 산소 원자 상에 있다. 그 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시 및 뷰톡시를 포함한다.
- [0084] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "플루오로(1-6C)알콕시)", "다이플루오로(1-6C)알콕시" 및 "트라이플루오로(1-6C)알콕시"란 용어는, 알콕시기의 수소 원자들 중 1개, 2개 혹은 3개가 각각 불소로 각각 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (1-6C)알콕시기를 지칭한다.
- [0085] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "하이드록시(2-6C)알콕시", "시아노(1-6C)알콕시" 및 "(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시"란 용어는, 알콕시기의 수소 원자들 중 1개가 각각 하이드록시, 사이아노 (N=C-) 또는 (1-3C)알콕시기로 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (2-6C)알콕시기 및 (1-6C)알콕시기를 지칭한다.
- [0086] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "(3-6C)사이클로알킬"이란 용어는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸 사이클로헥실 또는 사이클로헥실 고리를 지칭한다.
- [0087] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "(3-6C 사이클로알킬)메톡시"란 용어는, 수소 원자들 중 1개가 본 명세서에 정의된 바와 같은 (3-6C 사이클로알킬)기로 교체되어 있는, 메톡시 라디칼을 지칭한다.
- [0088] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "(1-6C 알킬)설파닐", "(1-4C 알킬)설파닐" 및 "(1-3C 알킬)설파닐"이란 용어

는, 각각 (1-6C 알킬)S-, (1-4C 알킬)S- 또는 (1-3C 알킬)S-기를 지칭하되, 이때 라디칼은 황 원자 상에 있으며, (1-6C 알킬) 부분은 위에서 정의된 바와 같다. 그 예로는 메틸설파닐 (CH₃S-), 에틸설파닐(CH₂CH₂S-) 및 아이소프로필설파닐((CH₃)₂CHS-)을 포함한다.

[0089] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "(1-3C 알킬설파닐)(2-6C)알콕시" 및 "(1-3C 알킬설파닐)(2-4C) 알콕시"란 용어는, 알콕시기의 탄소 원자가 본 명세서에 정의된 바와 같은 (1-3C 알킬)설파닐기로 치환되어 있는, 각각 본 명세서에 정의된 바와 같은 (2-6C)알콕시기 또는 (2-4C)알콕시기를 지칭한다.

[0090] 본 명세서에 정의된 바와 같은 "하이드록시(2-6C 알킬)설파닐"이란 용어는, 수소 원자들 중 1개가 하이드록시로 교체되어 있는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (2-6C 알킬)설파닐기를 지칭한다.

[0091] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "옥세타닐메톡시"란 용어는, 수소 원자들 중 1개가 옥세타닐기로 교체되어 있는 메톡시 라디칼을 지칭한다.

[0092] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "할로젠"이란 용어는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0093] 단어가 치환기를 기재하는데 이용될 경우, 치환기의 최우측에 기재된 요소는 자유 가전자를 지니는 요소이다. 예시하기 위하여, 사이클로프로필메톡시란, 라디칼이 산소원자 상에 있고, 메톡시 라디칼의 탄소 원자가 이하에 표시된 바와 같이 사이클로프로필기로 치환된 메톡시 라디칼을 지칭한다:



[0095] 일 실시형태에 있어서, R¹은 H이다.

[0096] 일 실시형태에 있어서, R¹은 할로젠이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 F 및 Cl로부터 선택된다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 F이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 Cl이다.

[0097] 일 실시형태에 있어서, R¹은 CN이다.

[0098] 일 실시형태에 있어서, R¹은 OH이다.

[0099] 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 tert-부틸로부터 선택된다.

[0100] 일 실시형태에 있어서, R¹은 플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 플루오로(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 플루오로메틸이다.

[0101] 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이플루오로(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이플루오로메틸이다.

[0102] 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로메틸이다.

[0103] 일 실시형태에 있어서, R¹은 하이드록시(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 4-하이드록시-2-메틸뷰트-2-일, 2-하이드록시프로프-2-일 및 3-하이드록시-2-메틸프로프-2-일이되, 이들은 각각 하기 구조로 표시될 수 있다:

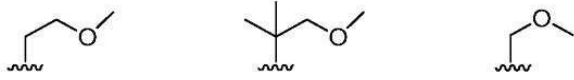


[0105] 일 실시형태에 있어서, R¹은 사이아노(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 사이아노(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 2-사이아노프로프-2-일이다:



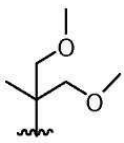
[0106]

[0107] 일 실시형태에 있어서, R¹은 하이드록시로 선택적으로 치환된 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 2-메톡시에틸, 1-메틸-3-메톡시프로프-2-일 또는 메톡시메틸이다:



[0108]

[0109] 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이(1-3C 알콕시)(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 2개의 메톡시기로 치환된 (1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 1,3-다이메톡시-2-메틸프로판-2-일이다:



[0110]

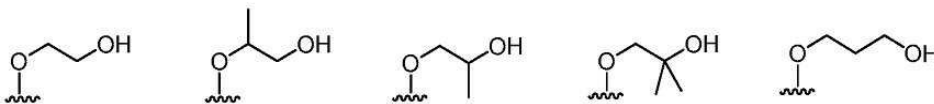
[0111] 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 메톡시, 에톡시 또는 아이소프로폭시이다.

[0112] 일 실시형태에 있어서, R¹은 플루오로(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 플루오로(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 플루오로메톡시이다.

[0113] 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이플루오로(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이플루오로(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이플루오로메톡시이다.

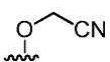
[0114] 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로메톡시 또는 2,2,2-트라이플루오로에톡시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 트라이플루오로메톡시이다.

[0115] 일 실시형태에 있어서, R¹은 하이드록시(2-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 하이드록시(2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은, 각각, 이하의 구조로 표시될 수 있는, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시 아이소프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 2-하이드록시-2-메틸프로폭시 또는 3-하이드록시프로폭시이다:



[0116]

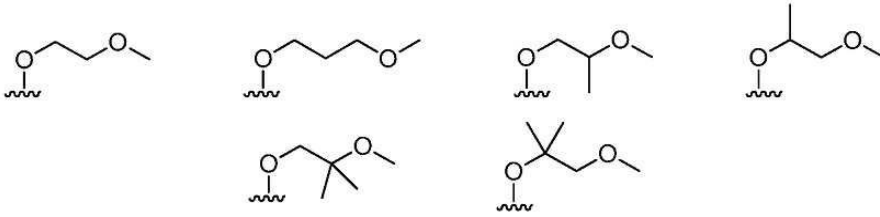
[0117] 일 실시형태에 있어서, R¹은 사이아노(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 사이아노(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 사이아노메톡시이다:



[0118]

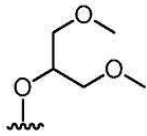
[0119] 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-3C 알콕시)(2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 메톡시로 치환된 (2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은, 각각, 이하의 구조로 표시될 수 있는, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-

2-옥시, 2-메틸-2-메톡시프로폭시 또는 2-메틸-3-메톡시프로폭시이다:



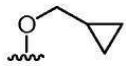
[0120]

[0121] 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 다이(1-3C 알콕시)(2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 1,3-다이메톡시프로판-2-일 옥시이다:



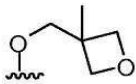
[0122]

[0123] 일 실시형태에 있어서, R¹은 (3-6C 사이클로알킬)메톡시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 사이클로프로필메톡시이다:



[0124]

[0125] 일 실시형태에 있어서, R¹은 메틸로 선택적으로 치환된 옥세타닐메톡시이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시이다:



[0126]

[0127] 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-6C 알킬)설페닐이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 (1-4C 알킬)설페닐이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 이하의 구조로 표시될 수 있는 에틸설페닐이다:



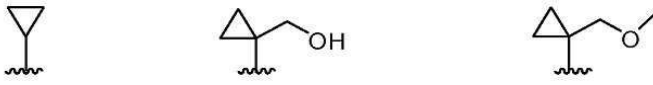
[0128]

[0129] 일 실시형태에 있어서, R¹은 C(=O)NR^aR^b이다. 일 실시형태에 있어서, R^a는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^a는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^a는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^b는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^b는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^b는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^b는 메틸 또는 아이소프로필이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 -C(=O)NHCH(CH₃)₂이다.

[0130] 일 실시형태에 있어서, R¹은 CH₂C(=O)NR^cR^d이다. 일 실시형태에 있어서, R^c는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^c는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^c는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^c는 메틸이다. 일 실시형태에 있어서, R^d는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^d는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^d는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^d는 메틸, 에틸 또는 아이소프로필이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 -CH₂(C=O)NHCH₂CH₃ 또는 -CH₂(C=O)N(CH₃)₂이다.

[0131] 일 실시형태에 있어서, R¹은 -CH₂OH 또는 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은 -CH₂OH 또는 -CH₂OCH₃으로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬이다. 일 실시형태

에 있어서, R¹은 -CH₂OH 또는 -CH₂OCH₃으로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이다. 일 실시형태에 있어서, R¹은, 하기 구조로 표시될 수 있는, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 또는 (메톡시메틸)사이클로프로필이다:



[0132]

[0133]

일 실시형태에 있어서, R¹은 H, F, Cl, CN, OH, 메틸, 에틸, 아이소프로필, tert-부틸, 트라이플루오로메틸, 4-하이드록시-2-메틸부트-2-일, 2-하이드록시프로프-2-일, 3-하이드록시-2-메틸프로프-2-일, 2-시아노프로프-2-일, 2-메톡시에틸, 1-메틸-3-메톡시프로프-2-일, 메톡시메틸, 1,3-다이메톡시-2-메틸프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시아이소프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 2-하이드록시-2-메틸프로폭시, 3-하이드록시프로폭시, 사이아노메톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메틸-2-메톡시프로폭시, 2-메틸-3-메톡시프로폭시, 1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 에틸설페닐, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂(C=O)NHCH₂CH₃, -CH₂(C=O)N(CH₃)₂, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 (메톡시메틸)사이클로프로필로부터 선택된다.

[0134]

일 실시형태에 있어서, R¹은 H, (1-6C)알킬, -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬, (1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시 및 (3-6C)사이클로알킬메톡시로부터 선택된다.

[0135]

일 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, tert-부틸, 사이클로프로필, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시프로폭시, 3-하이드록시프로폭시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-에톡시에톡시, 1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시 및 사이클로프로필메톡시로부터 선택된다.

[0136]

일 실시형태에 있어서, R¹은 할로젠, CN, OH, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 사이아노(1-6C)알킬, 다이(1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 사이아노(1-6C)알콕시, 다이(1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, (1-6C 알킬)설페닐, -C(=O)NR^aR^b 및 -CH₂C(=O)NR^cR^d로부터 선택된다.

[0137]

일 실시형태에 있어서, R²는 H이다.

[0138]

일 실시형태에 있어서, R²는 할로젠이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 F, Br 및 Cl로부터 선택된다. 일 실시형태에 있어서, R²는 F이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 Br이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 Cl이다.

[0139]

일 실시형태에 있어서, R²는 CN이다.

[0140]

일 실시형태에 있어서, R²는 OH이다.

[0141]

일 실시형태에 있어서, R²는 (1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 메틸이다.

[0142]

일 실시형태에 있어서, R²는 플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 플루오로(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 플루오로메틸이다.

[0143]

일 실시형태에 있어서, R²는 다이플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 다이플루오로(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 다이플루오로메틸이다.

[0144]

일 실시형태에 있어서, R²는 트라이플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 트라이플루오로(1-

4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 트라이플루오로메틸이다.

[0145] 일 실시형태에 있어서, R²는 하이드록시(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 하이드록시(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 2-하이드록시에틸 또는 2-하이드록시-2-메틸프로필이다.

[0146] 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-3C 알콕시)(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 메톡시로 치환된 (1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 2-메톡시에틸이다.

[0147] 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-6C 알킬)C(=O)O-, 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 페닐(C=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-6C 알킬)C(=O)O-, 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 페닐(C=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 CH₃C(=O)O-, (CH₃)₂CHC(=O)O-, (CH₃CH₂)₂CHC(=O)O-, (CH₃CH₂)C(CH₃)₂C(=O)O-, NH₂CH[CH(CH₃)₂]C(=O)O- 또는 페닐(C=O)O-로 치환된 (1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 CH₃C(=O)O-, (CH₃)₂CHC(=O)O-, (CH₃CH₂)₂CHC(=O)O-, (CH₃CH₂)C(CH₃)₂C(=O)O- 또는 NH₂CH[CH(CH₃)₂]C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, CH₃C(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)C(CH₃)₂C(=O)OCH₂CH₂O- 또는 NH₂CH[CH(CH₃)₂]C(=O)OCH₂CH₂O-이다.

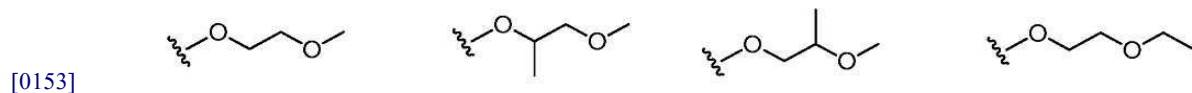
[0148] 일 실시형태에 있어서, R²는 플루오로(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 플루오로(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 플루오로메톡시이다.

[0149] 일 실시형태에 있어서, R²는 다이플루오로(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 다이플루오로(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 다이플루오로메톡시이다.

[0150] 일 실시형태에 있어서, R²는 트라이플루오로(1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 트라이플루오로(1-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 트라이플루오로메톡시 또는 2,2,2-트라이플루오로에톡시이다.

[0151] 일 실시형태에 있어서, R²는 하이드록시(2-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 하이드록시(2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 2-하이드록시에톡시이다.

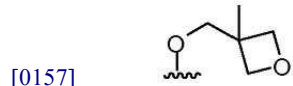
[0152] 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 (1-3C 알콕시)(2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 메톡시로 치환된 (2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는, 각각, 이하의 구조로 표시될 수 있는, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시 또는 2-에톡시에톡시이다:



[0154] 일 실시형태에 있어서, R²는 (3-6C 사이클로알킬)메톡시이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 이하의 구조로 표시될 수 있는 사이클로프로필메톡시이다:



[0156] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 메틸로 선택적으로 치환된 옥세타닐메톡시이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 이하의 구조로 표시될 수 있는 (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시이다:

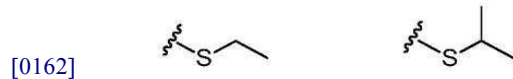


[0158] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 (OH로 선택적으로 치환된) (3-6C)사이클로알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 OH로 선택적으로 치환된 사이클로펜톡시이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 2-하이드록시사이클로펜톡시이다.

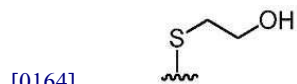
[0159] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 이하의 구조로 표시될 수 있는 테트라하이드로피라닐옥시이다:



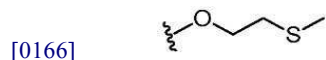
[0161] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 (1-6C 알킬)설펜다닐이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 (1-4C 알킬)설펜다닐이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 이하의 구조로 표시될 수 있는 에틸설펜다닐 혹은 아이소프로필설펜다닐이다:



[0163] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 하이드록시(2-6C 알킬)설펜다닐이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 하이드록시(2-4C 알킬)설펜다닐이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 이하의 구조로 표시될 수 있는 2-하이드록시에틸설펜다닐이다:

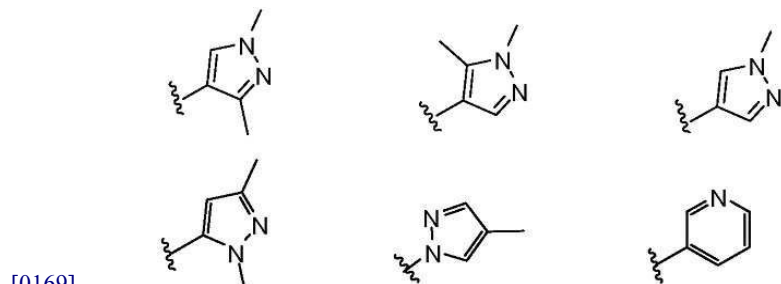


[0165] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 (1-3C 알킬설펜다닐)(2-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 (1-3C 알킬설펜다닐)(2-4C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R^2 는 이하의 구조로 표시될 수 있는 2-(메틸설펜다닐)에톡시이다:



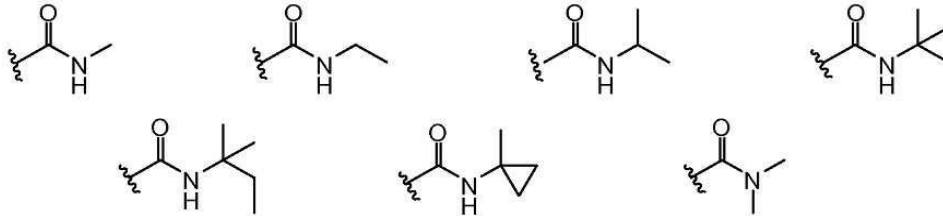
[0167] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 $-COOH$ 이다.

[0168] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 $hetAr^1$ 이다. 일 실시형태에 있어서, $hetAr^1$ 은 (1-6C)알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리디닐이다. 일 실시형태에 있어서, $hetAr^1$ 은 1개 이상의 메틸기로 선택적으로 치환된 피라졸릴 또는 피리디닐이다. $hetAr^1$ 로 표시될 경우의 R^2 의 예는, 이하의 구조로 표시될 수 있는, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일 및 피리드-3-일을 포함한다:



[0170] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(=O)NR^eR^f$ 이다. 일 실시형태에 있어서, R^e 는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^e 는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^e 는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^e 는 메틸이다.

일 실시형태에 있어서, R^f는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 메틸, 에틸 또는 2-메틸뷰틸이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 메틸로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이다. 일 실시형태에 있어서, -C(=O)NR^eR^f로 표시될 경우의 R²의 예는, 이하의 구조로 표시될 수 있는, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-뷰틸카바모일, 아이소펜틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일 및 다이메틸카바모일을 포함한다:



[0171]

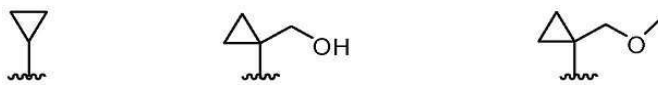
[0172] 일 실시형태에 있어서, R²는 -NR^eC(=O)R^f이다. 일 실시형태에 있어서, R^e는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^e는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^e는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^e는 메틸이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 (1-6C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 (1-4C 알킬)이다. 일 실시형태에 있어서, R^f는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필 또는 tert-뷰틸이다. 일 실시형태에 있어서, -NR^eC(=O)R^f로 표시될 경우의 R²의 예는, 각각, 이하의 구조로 표시될 수 있는, -NHC(=O)NHCH(CH₃)₂ 및 -NHC(=O)NHC(CH₃)₃을 포함한다:



[0173]

[0174] 일 실시형태에 있어서, R²는 옥세타닐이다.

[0175] 일 실시형태에 있어서, R²는 CH₂OH 또는 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 CH₂OH 또는 CH₂OCH₃로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이다. 일 실시형태에 있어서, R²는 이하의 구조로 표시될 수 있는 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 메톡시메틸사이클로프로필로부터 선택된다:



[0176]

[0177] 일 실시형태에 있어서, R²는 H, F, Br, Cl, CN, OH, 트라이플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 2-메톡시에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, CH₃C(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)C(CH₃)₂C(=O)OCH₂CH₂O-, NH₂CH[CH(CH₃)₂]C(=O)OCH₂CH₂O-, 페닐(C=O)O-, 다이플루오로-메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 2-하이드록시사이클로펜톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, 에틸설파닐, 아이소프로필설파닐, 2-하이드록시에틸설파닐, 2-(메틸설파닐)에톡시, -COOH, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일 피리드-3-일, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-뷰틸카바모일, 아이소펜틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일, 다이메틸카바모일, -NH(C(=O)CH(CH₃)₂), -NHC(=O)NHC(CH₃)₃, 옥세타닐, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 메톡시메틸-사이클로프로필로부터 선택된다.

[0178] 일 실시형태에 있어서, R²는 H, F, Br, Cl, CN, OH, 트라이플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메

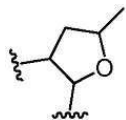
틸프로필, 2-메톡시에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, 다이플루오로-메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, 에틸설파닐, 아이소프로필설파닐, 2-하이드록시에틸설파닐, 2-(메틸설파닐)에톡시, -COOH, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일, 피리드-3-일, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-부틸카바모일, 아이소펜틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일, 다이메틸카바모일, $-\text{NH}(\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 메톡시메틸-사이클로프로필로부터 선택된다.

[0179] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 H, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 하이드록시(2-6C)알콕시, 및 (1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-6C)알콕시로부터 선택된다.

[0180] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 H, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시 및 2-하이드록시에톡시로부터 선택된다.

[0181] 일 실시형태에 있어서, R^2 는 할로젠, CN, OH, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬, 다이플루오로(1-6C)알킬, 트라이플루오로(1-6C)알킬, 하이드록시(1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알콕시, 다이플루오로(1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시, (3-6C 사이클로알킬)메톡시, (메틸로 선택적으로 치환된) 옥세타닐메톡시, 테트라하이드로-피라닐옥시, (1-6C 알킬)설파닐, 하이드록시(2-6C 알킬)설파닐, (1-3C 알킬설파닐)(2-6C)알콕시, -COOH, hetAr^1 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 및 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 혹은 $-\text{CH}_2\text{O}(1-6\text{C 알킬})$ 로 선택적으로 치환된 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0182] 일 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 0 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 지니는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하되, 이때 상기 고리는 (1-4C)알킬로 선택적으로 치환된다. 일 실시형태에 있어서, R^1 과 R^2 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 고리 산소 원자를 지니고 또한 (1-4C)알킬, 예컨대 메틸로 선택적으로 치환된 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다. R^1 과 R^2 가 부착되는 원자들과 함께 이들에 의해 형성되는 고리의 특정 예는 이하의 구조를 포함한다:



[0183]

[0184] 일 실시형태에 있어서, R^3 은 H이다.

[0185] 일 실시형태에 있어서, R^3 은 할로젠이다. 일 실시형태에 있어서, R^3 은 F이다.

[0186] 일 실시형태에 있어서, R^3 은 (1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R^3 은 (1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R^3 은 메틸이다.

[0187] 일 실시형태에 있어서, R^3 은 H, F 및 메틸로부터 선택된다.

[0188] 일 실시형태에 있어서, R^3 은 H 및 F로부터 선택된다.

[0189] 일 실시형태에 있어서, R^1 은 H이고; R^2 는 H, F, Br, Cl, CN, OH, 트라이플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 2-메톡시에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, 다이플루오로-메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 2-

하이드록시에톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, 에틸설파닐, 아이소프로필설파닐, 2-하이드록시에틸설파닐, 2-(메틸설파닐)에톡시, -COOH, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일 피리드-3-일, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-부틸카바모일, 아이소펜틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일, 다이메틸카바모일, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 또는 메톡시메틸사이클로프로필이며; R³은 H, F 또는 메틸이다.

[0190] 일 실시형태에 있어서, R²는 H이고; R¹은 H, F, Cl, CN, OH, 메틸, 에틸, 아이소프로필, tert-부틸, 트라이플루오로메틸, 4-하이드록시-2-메틸뷰트-2-일, 2-하이드록시프로프-2-일, 3-하이드록시-2-메틸프로프-2-일, 2-시아노프로프-2-일, 2-메톡시에틸, 1-메틸-3-메톡시프로프-2-일, 메톡시메틸, 1,3-다이메톡시-2-메틸프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시아이소프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 2-하이드록시-2-메틸프로폭시, 3-하이드록시프로폭시, 사이아노메톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메틸-2-메톡시프로폭시, 2-메틸-3-메톡시프로폭시, 1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 에틸설파닐, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂(C=O)NHCH₂CH₃, -CH₂(C=O)N(CH₃)₂, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 (메톡시메틸)사이클로프로필이며; R³은 H, F 또는 메틸이다.

[0191] 일 실시형태에 있어서, R³은 H이고; R¹은 H, F, Cl, CN, OH, 메틸, 에틸, 아이소프로필, tert-부틸, 트라이플루오로메틸, 4-하이드록시-2-메틸뷰트-2-일, 2-하이드록시프로프-2-일, 3-하이드록시-2-메틸프로프-2-일, 2-시아노프로프-2-일, 2-메톡시에틸, 1-메틸-3-메톡시프로프-2-일, 메톡시메틸, 1,3-다이메톡시-2-메틸프로판-2-일, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시아이소프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 2-하이드록시-2-메틸프로폭시, 3-하이드록시프로폭시, 사이아노메톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메틸-2-메톡시프로폭시, 2-메틸-3-메톡시프로폭시, 1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 에틸설파닐, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂(C=O)NHCH₂CH₃, -CH₂(C=O)N(CH₃)₂, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 (메톡시메틸)사이클로프로필이며, R²는 H, F, Br, Cl, CN, OH, 트라이플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 2-메톡시에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, CH₃C(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)C(CH₃)₂C(=O)OCH₂CH₂O-, NH₂CH[CH(CH₃)₂]C(=O)OCH₂CH₂O-, 다이플루오로-메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, 에틸설파닐, 아이소프로필설파닐, 2-하이드록시에틸설파닐, 2-(메틸설파닐)에톡시, -COOH, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일 피리드-3-일, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-부틸카바모일, 아이소펜틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일, 다이메틸카바모일, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 메톡시메틸사이클로프로필이며; R²는 H, F, Br, Cl, CN, OH, 트라이플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 2-메톡시에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, CH₃C(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)₂CHC(=O)OCH₂CH₂O-, (CH₃CH₂)C(CH₃)₂C(=O)OCH₂CH₂O-, NH₂CH[CH(CH₃)₂]C(=O)OCH₂CH₂O-, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, 에틸설파닐, 아이소프로필설파닐, 2-하이드록시에틸설파닐, 2-(메틸설파닐)에톡시, -COOH, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일 피리드-3-일, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-부틸카바모일, 아이소펜틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일, 다이메틸카바모일, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 또는 메톡시메틸사이클로프로필이다.

[0192] 일 실시형태에 있어서, R²와 R³은 H이고, R¹은 H, F, Cl, CN, OH, 메틸, 에틸, 아이소프로필, tert-부틸, 트라이플루오로메틸, 4-하이드록시-2-메틸뷰트-2-일, 2-하이드록시프로프-2-일, 3-하이드록시-2-메틸프로프-2-일, 2-시아노프로프-2-일, 2-메톡시에틸, 1-메틸-3-메톡시프로프-2-일, 메톡시메틸, 1,3-다이메톡시-2-메틸프로판-

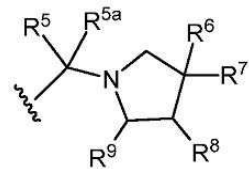
2-일, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-하이드록시아이소프로폭시, 2-하이드록시프로폭시, 2-하이드록시-2-메틸프로폭시, 3-하이드록시프로폭시, 사이아노메톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로폭시, 2-메톡시프로폭시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메틸-2-메톡시프로폭시, 2-메틸-3-메톡시프로폭시, 1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 에틸설펜, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2(C=O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2(C=O)N(CH_3)_2$, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 및 (메톡시메틸)사이클로프로필이다.

[0193] 일 실시형태에 있어서, R^1 과 R^3 은 H이고; R^2 는 H, F, Br, Cl, CN, OH, 트라이플루오로메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 2-메톡시에틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, $CH_3C(=O)OCH_2CH_2O-$, $(CH_3)_2CHC(=O)OCH_2CH_2O-$, $(CH_3CH_2)_2CHC(=O)OCH_2CH_2O-$, $(CH_3CH_2)C(CH_3)_2C(=O)OCH_2CH_2O-$, $NH_2CH[CH(CH_3)_2]C(=O)OCH_2CH_2O-$, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-메톡시에톡시, 3-메톡시프로프-2-옥시, 2-메톡시프로폭시, 2-에톡시에톡시, 사이클로프로필메톡시, (3-메틸옥세탄-3-일)메톡시, 테트라하이드로피라닐옥시, 에틸설펜, 아이소프로필설펜, 2-하이드록시에틸설펜, 2-(메틸설펜)에톡시, $-COOH$, 1,3-다이메틸-피라졸-4-일, 1,5-다이메틸-피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1,3-다이메틸피라졸-5-일, 4-메틸피라졸-1-일 피리드-3-일, 메틸카바모일, 에틸카바모일, 아이소프로필카바모일, tert-부틸카바모일, 아이소헨틸카바모일, 1-메틸사이클로프로필카바모일, 다이메틸카바모일, 사이클로프로필, 하이드록시메틸사이클로프로필 또는 메톡시메틸사이클로프로필이다.

[0194] 일 실시형태에 있어서, R^1 은 H, (1-6C)알킬, $-CH_2OH$ 혹은 $-CH_2O(1-4C$ 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬, (1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시 및 (3-6C)사이클로알킬메톡시이고; R^2 는 H, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 하이드록시(2-6C)알콕시, 및 (1-6C 알킬) $C(=O)O-$ 혹은 아미노(1-6C 알킬) $C(=O)O-$ 로 선택적으로 치환된 (1-6C)알콕시로부터 선택되며; R^3 은 H 또는 F이다.

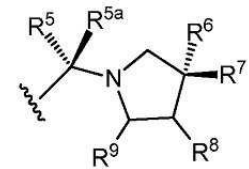
[0195] 일 실시형태에 있어서, R^1 은 H 및 (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시로부터 선택되고; R^2 는 H이며; R^3 은 H 또는 F이다.

[0196] 이제 이하의 구조를 지니는 R^4 를 참조하자:



[0197] 일 실시형태에 있어서, R^4 는 그림 1a에 도시된 절대 입체 배치를 지닌다:

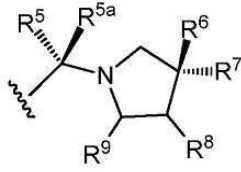
[0199] [그림 1a]



[0200] 여기서, R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0202] 일 실시형태에 있어서, R^4 는 그림 1b에 도시된 절대 입체 배치를 지닌다:

[0203] [그림 1b]

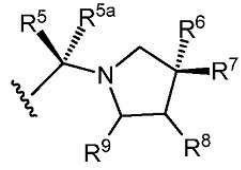


[0204]

[0205] 여기서, R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0206] 일 실시형태에 있어서, R^4 는 그림 1c에 도시된 절대 입체 배치를 지닌다:

[0207] [그림 1c]

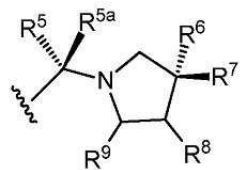


[0208]

[0209] 여기서, R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0210] 일 실시형태에 있어서, R^4 는 그림 1d에 도시된 절대 입체 배치를 지닌다:

[0211] [그림 1d]



[0212]

[0213] 여기서, R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0214] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 CF_3 이다.

[0215] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 CH_2F 이다.

[0216] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 CHF_2 이다.

[0217] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 메틸이다.

[0218] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 에틸이다.

[0219] 일 실시형태에 있어서, R^{5a} 는 H이다.

[0220] 일 실시형태에 있어서, R^{5a} 는 메틸이다.

[0221] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 CF_3 , CH_2F , CHF_2 , 메틸 또는 에틸이고, R^{5a} 는 H이다.

[0222] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 CF_3 또는 메틸이고, R^{5a} 는 H이다.

[0223] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 CF_3 이고, R^{5a} 는 H이다.

[0224] 일 실시형태에 있어서, R^5 는 메틸이고, R^{5a} 는 H이다.

[0225] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃, CH₂F, CHF₂, 메틸 또는 에틸이고, R^{5a}는 메틸이다.

[0226] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃ 또는 메틸이고, R^{5a}는 메틸이다.

[0227] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃이고, R^{5a}는 메틸이다.

[0228] 일 실시형태에 있어서, R⁵ 및 R^{5a}는 둘 모두 메틸이다.

[0229] 일 실시형태에 있어서, R⁵와 R^{5a}는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성한다.

[0230] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 H이다.

[0231] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 NH₂이다.

[0232] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 OH이다.

[0233] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (1-6C 알킬)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (1-4C 알킬)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH- 또는 (CH₃)₂N-이다.

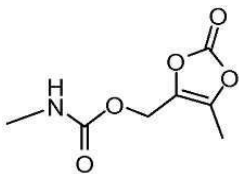
[0234] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 플루오로(1-6C 알킬)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 플루오로(1-4C 알킬)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 FCH₂CH₂NH-이다.

[0235] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 하이드록시(1-6C 알킬)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 하이드록시(1-4C 알킬)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 HOCH₂CH₂NH-이다.

[0236] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (사이클로프로필)CH₂NH-이다.

[0237] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (1-6C 알킬)C(=O)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (1-4C 알킬)C(=O)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 CH₃C(=O)NH-이다.

[0238] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 (1-6C 알킬)OC(=O)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일로 선택적으로 치환된 (1-4C 알킬)OC(=O)NH-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 (CH₃)₃COC(=O)NH- 이하의 구조로 표시되는 기이다:



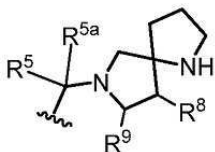
[0239]

[0240] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 아미노(1-6C)알킬-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 아미노(1-4C)알킬-이다. 일 실시형태에 있어서, R⁶은 NH₂CH₂-이다.

[0241] 일 실시형태에 있어서, R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 및 NH₂CH₂-로부터 선택된다.

[0242] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H이다.

- [0243] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 (1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 (1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 메틸 또는 에틸이다.
- [0244] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 플루오로(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 플루오로(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 FCH₂-이다.
- [0245] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 하이드록시(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 하이드록시(1-4C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 HOCH₂-이다.
- [0246] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H, 메틸, 에틸, FCH₂- 및 HOCH₂-로부터 선택된다.
- [0247] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H이고, R⁶은 H, -NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-이다.
- [0248] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H이고, R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 또는 NH₂CH₂-이다.
- [0249] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H이고, R⁶은 NH₂, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 또는 NH₂CH₂-이다.
- [0250] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H R⁶은 NH₂이다.
- [0251] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 메틸이고, R⁶은 H, -NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-이다.
- [0252] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 메틸이고, R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 또는 NH₂CH₂-이다.
- [0253] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 메틸이고, R⁶은 NH₂, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 또는 NH₂CH₂-이다.
- [0254] 일 실시형태에 있어서, R⁷은 메틸이고, R⁶은 NH₂이다.
- [0255] 일 실시형태에 있어서, R⁶과 R⁷은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 고리 질소 원자를 지니는 5 내지 6원 스피로 환식 헤테로사이클을 형성한다. R⁶과 R⁷이, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 고리 질소 원자를 지니는 5 내지 6원 스피로환식 헤테로사이클을 형성고 있는 R⁴기의 예는 이하의 구조이다:



- [0256]
- [0257] 식 중, R⁵, R^{5a}, R⁸ 및 R⁹는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일 실시형태에 있어서, R⁸은 H이다. 일 실시형태에 있어서, R⁹는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R⁸ 및 R⁹는 둘 모두 H이다.

[0258] 일 실시형태에 있어서, R⁸은 H이다.

[0259] 일 실시형태에 있어서, R⁸은 할로겐. 일 실시형태에 있어서, R⁸은 F이다.

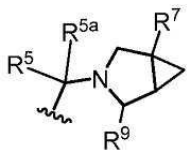
[0260] 일 실시형태에 있어서, R⁸은 OH이다.

[0261] 일 실시형태에 있어서, R⁸은 (1-6C)알콕시이다. 일 실시형태에 있어서, R⁸은 -OMe이다.

[0262] 일 실시형태에 있어서, R⁸은 H, F, OH 또는 -OMe로부터 선택된다.

[0263] 일 실시형태에 있어서, R⁸은 H, F 또는 OH로부터 선택된다.

[0264] 일 실시형태에 있어서, R⁶과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, NH₂로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리를 형성한다. R⁶과 R⁸이, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 사이클로프로필 고리를 형성하는 R⁴기의 예는 이하의 구조이다:



[0265]

[0266] 상기 구조 중, R⁵, R^{5a}, R⁷ 및 R⁹는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H이다. 일 실시형태에 있어서, R⁹는 H이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 둘 모두 H이다.

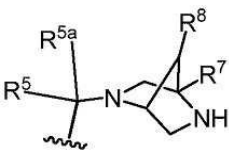
[0267] 일 실시형태에 있어서, R⁹는 H이다.

[0268] 일 실시형태에 있어서, R⁶과 R⁹는 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 -CH₂NH-를 지니는 연결기를 형성함으로써, 이하의 구조로 표시될 수 있는 이환식 고리를 형성한다:



[0269]

[0270] R⁶과 R⁹가 함께 이들이 부착되는 탄소 원자들을 연결시키는 화학식 -CH₂NH-를 지니는 연결기를 형성하는 R⁴기의 예는 이하의 구조이다:



[0271]

[0272] 식 중, R⁵, R^{5a}, R⁷ 및 R⁸은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H이다. 일 실시형태에 있어서, R⁸은 H이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 둘 모두 H이다.

[0273] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹은 H이고; R⁶은 H, NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-로부터 선택되며; R⁷은 H, 메틸, 에틸, FCH₂- 및 HOCH₂-로부터 선택된다.

[0274] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹는 H이고; R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 및 NH₂CH₂-로부터 선택되며;

R⁷은 H, 메틸, 에틸, FCH₂- 및 HOCH₂-로부터 선택된다.

[0275] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹는 H이고; R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 및 NH₂CH₂-로부터 선택되며; R⁷은 H 또는 메틸이다.

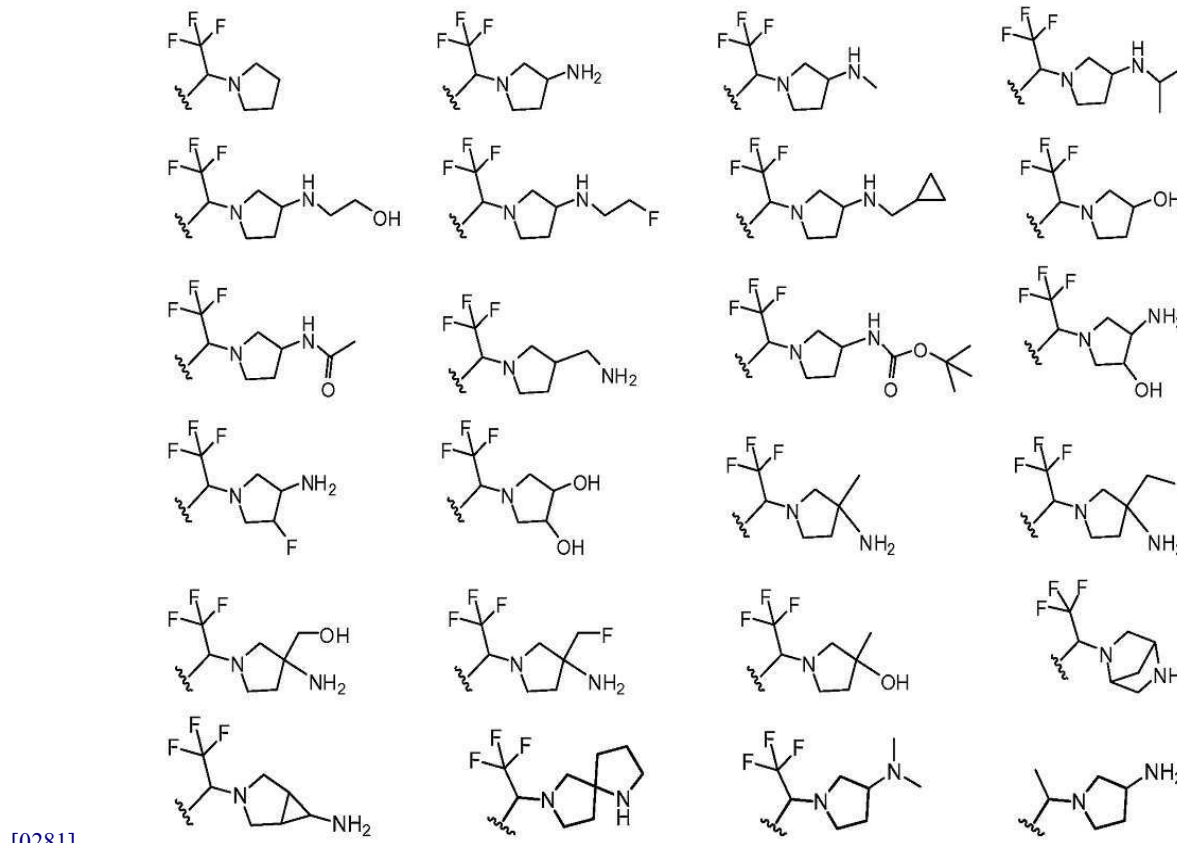
[0276] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 CF₃이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹는 H이고; R⁶은 NH₂이며; R⁷은 H 또는 메틸이다.

[0277] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 메틸이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹는 H이며; R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 및 NH₂CH₂-로부터 선택되고; R⁷은 H, 메틸, 에틸, FCH₂- 및 HOCH₂-로부터 선택된다.

[0278] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 메틸이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹는 H이고; R⁶은 H, NH₂, OH, CH₃NH-, (CH₃)₂CHNH-, FCH₂CH₂NH-, HOCH₂CH₂NH-, (사이클로프로필)CH₂NH-, CH₃C(=O)NH-, (CH₃)₃COC(=O)NH- 및 NH₂CH₂-로부터 선택되며; R⁷은 H 또는 메틸이다.

[0279] 일 실시형태에 있어서, R⁵는 메틸이고; R^{5a}는 H이며; R⁸ 및 R⁹는 H이고; R⁶은 NH₂이며; R⁷은 H 또는 메틸이다.

[0280] 일 실시형태에 있어서, R⁴는, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯하여, 이하로부터 선택된다:



[0281]

[0282] 화학식 I의 일 실시형태에 있어서, R¹은 H, (1-6C)알킬, -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬, (1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시 및 (3-6C)사이클로알킬메톡시로부터 선택되고; R²는 H, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 하이드록시(2-6C)알콕시, 및 (1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-

6C)알콕시로부터 선택되며; R³은 H 또는 F이고; R⁵는 CF₃이며; R^{5a}는 H이고; R⁶은 H, NH₂, OH, (1-6C 알킬)NH-, 플루오로(1-6C 알킬)NH-, 하이드록시(1-6C 알킬)NH-, (3-6C 사이클로알킬)CH₂NH-, (1-6C 알킬)C(=O)NH-, (1-6C 알킬)OC(=O)NH- 또는 아미노(1-6C)알킬-로부터 선택되고; R⁷은 H 또는 (1-6C)알킬이며; R⁸은 H이고; R⁹는 H이다.

[0283] 화학식 I의 일 실시형태에 있어서, R¹은 H, (1-6C)알킬, -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-4C 알킬)로 선택적으로 치환된 (3-6C)사이클로알킬, (1-6C)알콕시, 트라이플루오로(1-6C)알콕시, 하이드록시(2-6C)알콕시, (1-3C 알콕시)(2-6C)알콕시 및 (3-6C)사이클로알킬메톡시로부터 선택되고; R²는 H, (1-3C 알콕시)(1-6C)알킬, 하이드록시(2-6C)알콕시, 및 (1-6C 알킬)C(=O)O- 혹은 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 선택적으로 치환된 (1-6C)알콕시로부터 선택되며; R³은 H 또는 F이고; R⁵는 CF₃이며; R^{5a}는 H이고; R⁶은 NH₂이며; R⁷은 H 또는 (1-6C)알킬이고; R⁸은 H이며; R⁹는 H이다.

[0284] 일 실시형태에 있어서, R¹⁰은 H이다.

[0285] 일 실시형태에 있어서, R¹⁰은 할로젠이다. 일 실시형태에 있어서, R¹⁰은 F이다.

[0286] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 실시예 1 내지 328 또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 어느 하나로부터 선택된다. 일 실시형태에 있어서, 실시예 1 내지 328의 화합물의 염은 하이드로클로라이드염 및 다이하이드로클로라이드염이다.

[0287] 본 발명에 따른 소정의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있고, 따라서 라세미 혼합물 등과 같은 이성질체의 혼합물로 혹은 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 제조되고 단리될 수 있다.

[0288] 화학식 I의 화합물들 또는 그들의 염은 용매화물의 형태로 단리될 수 있고, 따라서 임의의 이러한 용매화물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이라는 것이 더욱 이해될 것이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물들은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와 함께 미가용화된 형태뿐만 아니라 가용화된 형태로 존재할 수 있다.

[0289] 화학식 I의 화합물들은 그들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 부가적으로, 화학식 I의 화합물들은 또한 반드시 약제학적으로 허용가능한 염일 필요는 없고, 화학식 I의 화합물들을 제조 및/또는 정제시키기 위한 및/또는 화학식 I의 화합물들의 거울상이성질체들을 분리시키기 위한 중간생성물로서 이용가능할 수 있는 이러한 화합물의 기타 염을 포함한다. 염의 특정 예는 화학식 I의 화합물들의 하이드로클로라이드염 및 다이하이드로클로라이드염을 포함한다.

[0290] "약제학적으로 허용가능한"이란 용어는 물질 혹은 조성물이 화학적으로 및/또는 독성학적으로 적합하고, 다른 성분들이 제형을 포함하고/하거나 포유동물이 그에 의해서 치료되는 것을 나타낸다.

[0291] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비천연 비율을 포함할 수 있다. 즉, 원자는, 특히 화학식 I에 따른 화합물과 관련하여 언급될 경우, 자연에 풍부한 형태 혹은 동위원소적으로 풍부한 형태로 천연 발생적 혹은 합성적으로 생산된 그 원자의 모든 동위원소 혹은 동위원소 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 수소가 언급될 경우, 이것은 ¹H, ²H, ³H 혹은 그들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 탄소가 언급될 경우, 이것은 ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C 혹은 그들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 질소가 언급될 경우, 이것은 ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N 혹은 그들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 산소가 언급될 경우, 이것은 ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O 혹은 그들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 플루오로가 언급될 경우, 이것은 ¹⁸F, ¹⁹F 혹은 그들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 또한, 방사성 화합물을 비롯하여, 하나 이상의 원자의 하나 이상의 동위원소 및 그들의 혼합물을 지니는 화합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 비방사성 원자는 그의 방사성 풍부 동위원소들 중 하나로 대체되어 있다. 방사능표지된 화합물은 치료제, 예컨대, 암 치료제, 연구 시약, 예컨대, 분석평가 시약, 및 진단제, 예컨대, 생체내 조영제로서 유용하다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형체는, 방사성이든 아니든지 간에, 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0292] 다른 양상에 따르면, 본 발명은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법을

제공하되, 이 방법은,

[0293] (a) 하기 화학식 II의 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 유기 고원자가 요오드 시약(organo hypervalent iodine reagent)의 존재 하에, 하기 화학식 III을 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 커플링시키는 단계:

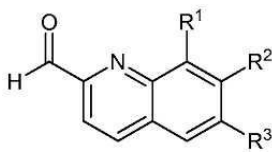
[0294] [화학식 II]



[0295]

[0296] (식 중, R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)

[0297] [화학식 III]

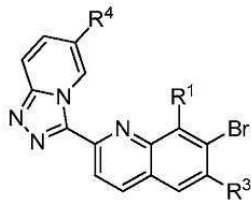


[0298]

[0299] (식 중, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0300] (b) R²가 hetAr¹, 또는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필 고리인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IV를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체:

[0301] [화학식 IV]



[0302]

[0303] (식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)

[0304] 를 하기 화학식:

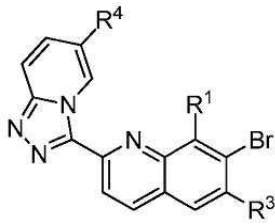


[0305]

[0306] (식 중, hetAr¹은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, Cyc는 -CH₂OH 혹은 -CH₂O(1-6C 알킬)로 선택적으로 치환된 사이클로프로필이고, R^x 및 R^y는 H 또는 (1-6C)알킬이거나, 또는 R^x와 R^y는, 이들이 연결되는 원자들과 함께, (1-3C 알킬)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 선택적으로 치환된 5 내지 6원 고리를 형성함)을 지니는 시약과 각각 반응시키는 단계(해당 반응은 팔라듐 촉매의 존재 하에의 존재 하에 그리고 선택적으로 염기 및 리간드의 존재 하에 일어남); 또는

[0307] (c) R²가 -NR^cC(=O)R^f인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IV를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기 및 금속 촉매의 존재 하에, 화학식 HNR^cC(=O)R^f를 지니는 시약과 반응시키는 단계:

[0308] [화학식 IV]

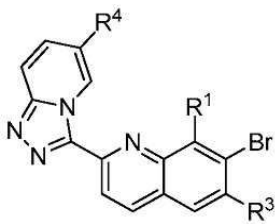


[0309]

[0310] (식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0311] (d) R²가 (1-6C 알킬)실과닐 또는 하이드록시(2-6C 알킬)실과닐인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IV를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기의 존재 하에, 각각 화학식 HS(1-6C 알킬) 또는 HS(1-6C 알킬)OH를 지니는 시약과 반응시키는 단계:

[0312] [화학식 IV]

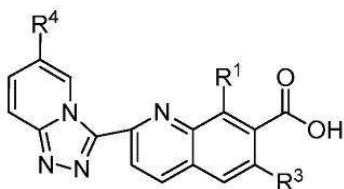


[0313]

[0314] (식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0315] (e) R²가 -C(=O)NR^eR^f인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 V를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기와 커플링 시약의 존재 하에, 화학식 HNR^eR^f(여기서 R^e 및 R^f는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)을 지니는 시약과 커플링시키는 단계:

[0316] [화학식 V]

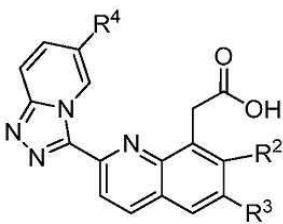


[0317]

[0318] (식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0319] (f) R¹이 -CH₂C(=O)NR^cR^d인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VI를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기와 커플링 시약의 존재 하에, 화학식 HNR^cR^d(여기서 R^c 및 R^d는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음)을 지니는 시약과 커플링시키는 단계:

[0320] [화학식 VI]

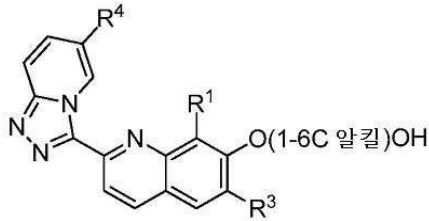


[0321]

[0322] (식 중, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0323] (g) R²가 (1-6C 알킬)C(=O)O-로 치환된 (1-6C)알콕시인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VII를 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기의 존재 하에, (1-6C)알킬 산 무수물 또는 (1-6C)알킬산 클로라이드와 커플링시키는 단계:

[0324] [화학식 VII]

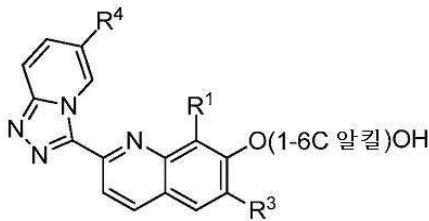


[0325]

[0326] (식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0327] (h) R²가 아미노(1-6C 알킬)C(=O)O-로 치환된 (1-6C)알콕시인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VII을 지니는 대응하는 화합물 또는 그의 보호된 유도체를, 염기와 커플링 시약의 존재 하에, 화학식 P¹NH(1-6C 알킬)C(=O)OH(여기서, P¹은 H 또는 아민 보호기임)을 지니는 화합물과 커플링시키는 단계:

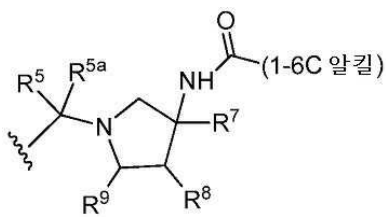
[0328] [화학식 VII]



[0329]

[0330] (식 중, R¹, R³ 및 R⁴는 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 또는

[0331] (i) R⁴가 하기 구조:

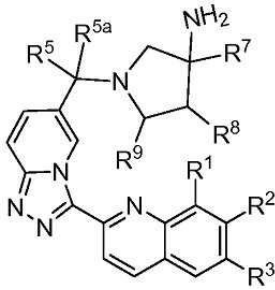


[0332]

[0333] (여기서 R⁵, R^{5a}, 및 R⁷은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임)

[0334] 를 지니는 모이어티인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VIII을 지니는 대응하는 화합물을, 염기의 존재 하에, (1-6C)알킬카복실산 무수물 또는 (1-6C)알킬카복실산 클로라이드와 반응시키는 단계:

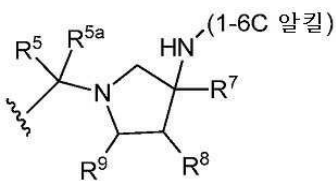
[0335] [화학식 VIII]



[0336]

[0337] (식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5a} 및 R^7 은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R^8 은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R^9 는 H임); 또는

[0338] (j) R^4 가 하기 구조:

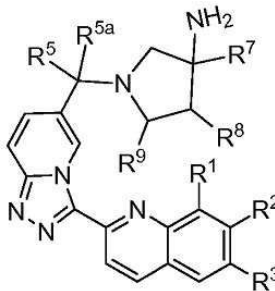


[0339]

[0340] (여기서 R^5 , R^{5a} 및 R^7 은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R^8 은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R^9 는 H임)

[0341] 를 지니는 모이어티인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VIII을 지니는 대응하는 화합물을, 촉매 및 염기의 존재 하에, (1-6C)알데하이드 또는 보호된 (1-6C)알데하이드와 반응시키고 이어서 환원제로 처리하는 단계:

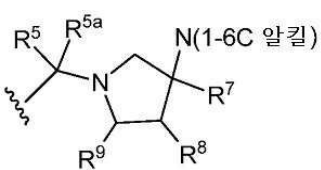
[0342] [화학식 VIII]



[0343]

[0344] (식 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{5a} 및 R^7 은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R^8 은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R^9 는 H임); 또는

[0345] (k) R^4 가 하기 구조:



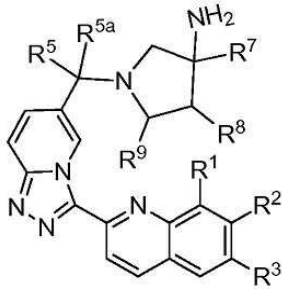
[0346]

[0347] (여기서 R^5 , R^{5a} 및 R^7 은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R^8 은 H, 할로젠, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R^9 는 H임)

[0348] 를 지니는 모이어티인 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 VIII을 지니는 대응하는 화합물을, 화학식

HC(=O)(1-5C 알킬)을 지니는 시약 및 환원제의 존재 하에 반응시키는 단계:

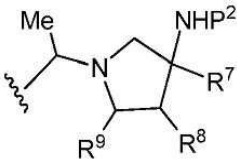
[0349] [화학식 VIII]



[0350]

[0351] (식 중, R¹, R², R³, R⁵, R^{5a} 및 R⁷은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H임); 2는

[0352] (1) R⁴가 하기 구조:

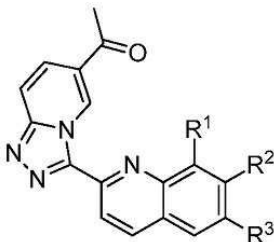


[0353]

[0354] (여기서 R⁷은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고, R⁸은 H, 할로겐, OH 또는 (1-6C)알콕시이며, R⁹는 H이고, P²는 H 또는 아민 보호기임)

[0355] 를 지니는 모이머틴 화학식 I의 화합물을 위하여, 하기 화학식 IX를 지니는 대응하는 화합물을 루이스산의 존재 하에 반응시키고 나서, 환원제로 처리하는 단계:

[0356] [화학식 IX]



[0357]

[0358] (식 중, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같음); 및

[0359] 임의의 보호기 혹은 보호기들을 제거하고, 필요한 경우, 염을 형성하는 단계를포함한다.

[0360] 방법 (a)를 참조하면, 유기 고원자가 요오드 시약은 헤테로사이클릭 고리를 형성하는데 적합한 임의의 고가 요오드 시약을 지칭한다. 그 예로는 include 아이오도벤젠 다이아세테이트 및 [하이드록시(토실옥시)아이오도]벤젠(HTIB)을 포함하며, 이들은 아세트나이트릴 중에서 아이오도벤젠 다이아세테이트를 *p*-톨루엔설폰산 1수화물로 처리함으로써 제조될 수 있다. 아이오도벤젠 다이아세테이트를 이용할 경우의 적절한 용매계로는 메탄올성 칼륨 수산화물을 포함한다. HTIB를 이용할 경우의 적절한 용매계로는 중성 용매, 예를 들어 아세트나이트릴 혹은 다이옥산을 포함한다. 반응은 80 내지 110°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

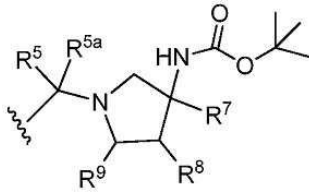
[0361] 방법 (b)를 참조하면, 적절한 팔라듐 촉매는 PdCl₂(dppf)*dcm, Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂ 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂를 포함한다. 적절한 리간드는 P(Cy)₃, XPHOS, DIPHOS 및 rac-BINAP를 포함한다. 염기는, 예를 들어, 트라이에틸아민 등과 같은 아민 염기일 수 있다. 통상의 용매는 IPA 및 톨루엔을 포함한다. 반응은 통상 주위 온도 내지 120°C, 예를 들어, 80 내지 110°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0362] 방법 (c)를 참조하면, 적절한 금속 촉매는 구리 및 팔라듐 촉매를 포함한다. 일례는 요오드화구리(I)이다. 적

절한 염기는 알칼리 금속 염기, 예컨대, 알칼리 금속 포스페이트, 예를 들어, 인산칼륨을 포함한다. 적절한 용매는 톨루엔 등과 같은 비양성자성 용매를 포함한다. 반응은 통상 상승된 온도, 예를 들어, 90°C에서 수행된다.

- [0363] 방법 (d)를 참조하면, 적절한 염기는 아민 염기, 예컨대, 3차 아민 염기, 예를 들어, DIEA(다이아이소프로필에틸아민) 및 트라이에틸아민을 포함한다. 통상의 용매는 에터(예를 들어 테트라하이드로퓨란 혹은 p-다이옥산) 또는 톨루엔 등과 같은 비양성자성 용매를 포함한다. 반응은 통상, 상승된 온도, 예를 들어, 150°C에서 수행된다.
- [0364] 방법 (e) 및 (f)를 참조하면, 적절한 커플링 시약은 HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드), DIEC(1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드), 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 기타 아마이드 커플링 시약을 포함한다. 적절한 염기는 DIEA 또는 트라이에틸아민 등과 같은 아민 염기를 포함한다. 통상의 용매는 비양성자성 용매, 예컨대, DCM, 에터(예를 들어 테트라하이드로퓨란 혹은 p-다이옥산), 톨루엔, DMF, 또는 DME를 포함한다. 반응은 통상 주위 온도에서 수행된다.
- [0365] 방법 (g)를 참조하면, 염기는, 예를 들어, 3차 아민, 예컨대 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP) 혹은 N,N-다이아이소프로필에틸아민, 또는 알칼리 금속 수소화물 혹은 탄산염일 수 있다. 적절한 용매는 DCM, DCE, THF 및 DMF를 포함한다. 반응은 주위 온도에서 수행될 수 있다.
- [0366] 방법 (h)를 참조하면, 적절한 커플링 시약은 DCC(N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드) 및 DIEC (1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드)를 포함한다. 염기는, 예를 들어, 3차 아민, 예컨대 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP) 혹은 N,N-다이아이소프로필에틸아민, 또는 알칼리 금속 수소화물 혹은 탄산염일 수 있다. 적절한 용매는 DCM, DCE, THF 및 DMF를 포함한다.
- [0367] 방법 (i)를 참조하면, 염기는, 예를 들어, 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP), 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등과 같은 3차 아민일 수 있다. 적절한 용매는 DCM, DCE, THF 및 DMF를 포함한다. 반응은 주위 온도에서 수행될 수 있다.
- [0368] 방법 (j)를 참조하면, 보호된 알데하이드의 일례는 트라이메틸 오소포르메이트이다. 염기는, 예를 들어, 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP) 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등과 같은 3차 아민일 수 있다. 적절한 환원제는 Na(OAc)₃BH 및 NaCNBH₃을 포함한다. 적절한 용매는 메탄올 등과 같은 알코올을 포함한다. 반응은 0°C 내지 주위 온도 사이의 온도에서 통상 수행된다.
- [0369] 방법 (k)를 참조하면, 염기는, 예를 들어, 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP) 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등과 같은 3차 아민일 수 있다. 적절한 환원제는 Na(OAc)₃BH 및 NaCNBH₃을 포함한다. 적절한 용매는 메탄올 등과 같은 알코올을 포함한다. 반응은 0°C 내지 주위 온도 사이의 온도에서 통상 수행된다.
- [0370] 방법 (l)을 참조하면, 적절한 루이스산의 일례는 테트라아이소프로폭시티타늄이다. 염기는, 예를 들어, 트라이에틸아민, 다이메틸아미노피리딘(DMAP) 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등과 같은 3차 아민일 수 있다. 적절한 환원제는 Na(OAc)₃BH 및 NaCNBH₃를 포함한다. 적절한 용매는 메탄올 등과 같은 알코올을 포함한다. 반응은 통상 주위 온도에서 수행된다.
- [0371] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "그의 보호된 유도체"란 어구는 적절한 보호기로 보호된 1개 이상의 치환기를 지니는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 지칭한다. 상기 방법들 중 어느 하나에 기재된 화합물에서의 아민기는, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991]에 기재된 임의의 통상의 아민 보호기로 보호되어 있을 수 있다. 아민 보호기의 예는 아실 및 알콕시카보닐기, 예컨대, t-뷰톡시카보닐(BOC) 및 [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸(SEM)을 포함한다. 마찬가지로, 카복실기는, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc. 1991]에 기재된 임의의 통상의 카복실 보호기로 보호되어 있을 수 있다. 카복실 보호기의 예는 (1-6C)알킬기, 예컨대, 메틸, 에틸 및 t-뷰틸을 포함한다. 알코올기는, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991]에 기재된 임의의 통상의 알코올 보호기로 보호되어 있을 수 있다. 알코올 보호기의 예는 벤질, 트리틸, 실릴 에터 등을 포함한다. 예를 들어, R⁶이 NH인 상기 기재된 방법의 소정

의 실시형태에 있어서, 아미노 모이어티는, 이하와 같이, 알콕시카보닐기, 예컨대, BOC 보호기로 보호된다:



[0372]

[0373] 화학식 II, IV, V, VI, VII, VIII 및 IX의 화합물은 또한 신규한 것으로 여겨지며, 본 발명의 추가의 양상으로서 제공된다.

[0374] 일 실시형태에 있어서, 화학식 II의 화합물은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 비롯한 이하의 구조 II-A를 포함한다:

[0375] [구조 II-A]

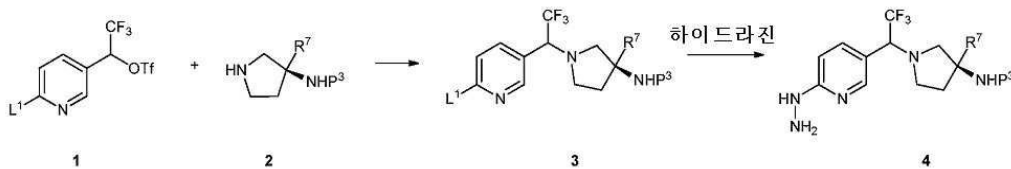


[0376]

[0377] 식 중, P³은 H 또는 아민 보호기이고, R⁷은 H, (1-6C)알킬, 플루오로(1-6C)알킬 또는 하이드록시(1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H 또는 (1-6C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H 또는 (1-C)알킬이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 H 또는 메틸이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 수소이다. 일 실시형태에 있어서, R⁷은 메틸이다.

[0378] 화학식 II-A의 화합물들은 이하의 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

[0379] [반응식 1]



[0380]

[0381] 이 반응식 1에 있어서, R⁷은 정의된 바와 같이 H 또는 메틸이고, L¹은 이탈기 또는 이탈원자, 예컨대, 할로젠, 예를 들어 클로로이며, P³은 아미노 보호기이다.

[0382] 화학식 II-A 및 II-B의 화합물들은 또한 신규한 것으로 여겨지며, 본 발명의 추가의 양상으로서 제공된다.

[0383] PIM-1, PIM-2 또는 PIM-3 억제제로서 작용하는 화합물의 능력은, 각각 실시예 A, B 및 C에 기재된 효소 검정에 의해 입증될 수 있다.

[0384] 화학식 I의 화합물들은 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3의 억제제인 것으로 판명되었고, PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제에 의해 매개되는 질환을 비롯하여, PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제 억제제로 치료될 수 있는 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 본 발명의 다른 양상은, 포유동물에서 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제에 의해 매개되는 질환 혹은 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 1종 이상의 화학식 I의 화합물들 또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 질환 혹은 장애를 치료하는데 유효한 양으로 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0385] 본 명세서에 개시된 화합물의 서브세트는, 실시예 A, B 및 C에 기재된 효소 검정에서 테스트된 경우, PIM-2에 대한 IC₅₀값보다 적어도 10배 낮은 PIM-1에 대한 IC₅₀값을 지니고 또한 PIM-1에 대해서 관찰된 것과 대략 동등한 PIM-3에 대한 IC₅₀값을 지니는 것으로 판명되었다. 추가의 예로서, 본 명세서에 개시된 특정 화합물은, 실시예

A, B 및 C에 기재된 효소 검정에서 테스트된 경우, PIM-2에 대한 IC₅₀값보다 적어도 100배 낮은 PIM-1에 대한 IC₅₀값을 지니고 또한 PIM-1에 대해서 관찰된 것과 대략 동등한 PIM-3에 대한 IC₅₀값을 지니는 것으로 판명되었다.

- [0386] 따라서, 본 명세서에서는 또한 고도로 강력한 PIM-1/PIM-3 이중 억제제이고 또한 PIM-2에 대한 PIM-1 및 PIM-3에 대해서 고도로 선택적인 화학식 I의 화합물들이 제공되며, 여기서, PIM1에 대해서 고도로 선택적인 화합물은 실시예 A 및 B에 기재된 효소 검정에서 테스트된 경우 PIM-2에 대한 IC₅₀값보다 적어도 10배 낮은 PIM-1에 대한 IC₅₀값을 지니는 화합물로서 정의되고, PIM3에 대해서 고도로 선택적인 화합물은 실시예 B 및 C에 기재된 효소 검정에서 테스트된 경우 PIM-2에 대한 IC₅₀값보다 적어도 10배 낮은 PIM-3에 대한 IC₅₀값을 지니는 화합물로서 정의된다.
- [0387] 화학식 I의 화합물을 이용해서 치료될 수 있는 질환 및 장애의 예는 이식 거부 및 자가면역 및 염증성 질환 및 장애를 포함한다. 자가면역 질환 및 장애의 예로는 다발성 경화증(다발성 경화증: MS), 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease: IBD), 크론병, 과민성 대장 증후군, 궤양성 대장염, 게실증, 그레이브스병, 관절염(루마티스 관절염, 청소년 루마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염을 포함함), 중증 근무력증, 혈관염, 자가면역 갑상선염, 피부염(아토피성 피부염 및 습진성 피부염을 포함함), 건선, 피부 경화증, 천식, 알레르기, 전신성 경화증, 백반병, 이식편 대 숙주 질환(이식편 대 숙주 질환: GVHD), 쇼그렌 증후군, 사구체신염, IgA 신장증, 당뇨병(제I형) 및 천식을 포함한다.
- [0388] 화학식 I의 화합물을 이용해서 치료될 수 있는 질환 및 장애의 특정 예는 염증성 질환, 예컨대, T 및 B 세포 기능에 의해 매개되는 질환 및 장애 등을 포함한다. 이러한 질환의 특정 예는 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 루푸스, 건선 및 루마티스 관절염을 포함한다.
- [0389] 따라서, 본 발명의 추가의 실시형태는 치료를 필요로 하는 포유동물에서 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 루마티스 관절염이다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 루푸스이다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 다발성 경화증이다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 염증성 장 질환이다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 건선이다.
- [0390] 면역 세포에서의 PIM 키나제의 발현은 면역 반응 동안 존재하는 사이토카인에 의해 유발될 수 있다. 면역 세포는 정상 및 병원성 면역 반응 동안 효과기 기능의 분화 및 전개를 위하여 사이토카인에 임계적으로 의존한다. 이와 같이 해서, 본 발명의 화합물은 이상 사이토카인 생산과 반응 및/또는 이상 면역 세포 활성화를 특징으로 하는 질환 및 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0391] 따라서, 본 발명의 다른 실시형태는 치료를 필요로 하는 포유동물에서 이상 사이토카인 생산과 반응 및/또는 이상 면역 세포 활성화를 특징으로 하는 질환 및 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0392] 다른 실시형태는 포유동물에서 이상 사이토카인 생산과 반응 및/또는 이상 면역 세포 활성화를 특징으로 하는 질환 및 장애의 치료에 이용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 이러한 질환 및 장애의 예로는 자가면역 및 염증성 질환을 포함한다.
- [0393] 실시예 E는 T 세포의 증식을 억제할 뿐만 아니라, 시험관내에서 T 세포 수용체를 통해 그리고 사이토카인에 의해 자극된 T 세포에 의한 사이토카인 생산을 억제하는 화학식 I의 화합물의 능력을 결정하는 방법을 기재한다. IL-4 생산 및 IL-22 생산에 대한 화합물의 효과는 이들 사이토카인이 역할을 하는 것으로 나타난 질환을 치료하는데 있어서 화학식 I의 화합물들의 용도를 뒷받침한다. 이러한 질환의 특정 예로는 천식, MS 및 염증성 장 질환(IBD), 루푸스, 건선 및 루마티스 관절염을 포함한다.
- [0394] 시험관내 데이터의 확장으로서, 실시예 F는 체외에서 증식 및 사이토카인 생산에 의해 평가되는 바와 같이 생체 내에서 항원에 대한 T 세포 반응의 생성을 억제하는 화학식 I의 화합물의 능력을 결정하는 방법을 기재한다. T 세포 활성화 혹은 증식 및 사이토카인 생산이 종종 자가면역 질환의 주된 성분이므로, 실시예 F에 기재된 검정에 의해 제공된 데이터는 본 명세서에 기재된 것들과 같은 자가면역 질환을 비롯하여, T 세포 증식 및 사이토카인 생산과 연관된 질환을 치료하는데 있어서 화학식 I의 화합물들의 이용을 뒷받침한다.
- [0395] B 세포는 또한 아이소타입 전환이라고도 지칭되는 과정에서 소위 항체(Ab) 아이소타입으로 불리는 특정 유형의

면역글로불린의 생산을 위하여 사이토카인에 임계적으로 의존한다. 시간 경과에 따라서, 아이소타입 전환은 항체를 생산하는 단백질로 면역화된 마우스에서 관찰될 수 있으며, 이어서 정량화될 수 있다(Shi et al, 1999 Immunity 10:197-206). 실시예 G는 단백질 면역화에 응답하여 사이토카인-자극화된 Ab 아이소타입의 생산을 억제하는 화학식 I의 화합물의 능력을 결정하는 방법을 기재한다. B 세포에 영향을 미치는 화학식 I의 화합물들의 능력은 병원성 B 세포 및 Ab 반응에 의해 부분적으로 연관된 것으로 여겨지는 질환을 비롯한, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는데 있어서의 그들의 이용을 뒷받침한다. 이러한 질환의 예로는 루푸스, 다발성 경화증 및 루마티스 관절염을 포함한다.

[0396] 실시예 H는 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE)의 T 세포-매개 췌과 모델에서의 화학식 I의 화합물의 효과를 결정하는 방법을 기재한다. 또한, 실시예 I은 질환이 중추신경계(CNS) 단백질에 대한 면역 반응을 발생함으로써 유발되는 제2EAE 모델에서 화학식 I의 화합물의 효과를 결정하는 방법을 기재한다. EAE 모방체인 다발성 경화증(MS)의 많은 병적 특성 및 이들 모델은 모델 인간 질환 및 그의 치료에 광범위하게 이용된다.

[0397] T 세포는 또한 자가면역 질환인 염증성 장 질환(IBD)에서 역할을 한다. 실시예 J는 이 질환의 T 세포-매개 모델에서 화학식 I의 화합물의 유효성을 결정하는 방법을 기재한다.

[0398] 루푸스는 이상 T 및 B 세포 반응을 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 특히, 루푸스 환자는 상승된 사이토카인 수준 및 증가된 양의 항핵항체(Ab)를 발현할 수 있다. 루푸스에서, Ab는 신장에 침착될 수 있고, 신장염을 초래하는 조직 손상을 매개할 수 있다. 실시예 K는 루푸스의 췌과 모델을 기재하며, 신장 손상의 척도인 단백질뇨를 저감시킬 뿐만 아니라 항-DNA Ab의 생산을 저감시키는 화학식 I의 화합물의 유효성을 결정하는 방법을 제공한다.

[0399] 본 발명의 특정 화합물은 PIM-1의 억제제이며, 따라서 암, 예를 들어, 혈액암 및 고형 종양(예컨대, 유방암, 대장암, 신경교종) 등과 같은 PIM-1에 의해 매개되는 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다.

[0400] 혈액암의 예로는, 백혈병, 림프종(비호지킨 림프종), 호지킨 질환(호지킨 림프종이라고도 지칭됨), 및 골수종, 예를 들어, 급성 림프성 백혈병(acute lymphocytic leukemia: ALL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia: APL), 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia: CML), 만성 호중구성 백혈병(chronic neutrophilic leukemia: CNL), 급성 미분화 백혈병(acute undifferentiated leukemia: AUL), 역성형 대세포림프종(anaplastic large-cell lymphoma: ALCL), 전림프성 백혈병(prolymphocytic leukemia: PML), 청소년 골수단구성 백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia: JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계열 골수 이형성증(AML/TMDS)을 지니는 AML, 혼합된 계통백혈병(mixed lineage leukemia: MLL), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS), 골수증식성 장애(myeloproliferative disorder: MPD) 및 다발성 골수종(multiple myeloma: MM)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 혈액암의 추가의 예는 골수증식성 장애(include myeloproliferative disorder: MPD), 예컨대, 적혈구 증가증(polycythemia vera: PV), 진성 혈소판증가증(essential thrombocytopenia: ET) 및 특발성 원발성 골수섬유증(idiopathic primary myelofibrosis)(IMF/IPF/PMF)을 포함한다. 화학식 I의 화합물들로 치료될 수 있는 소정의 암은 T 세포 또는 B 세포로부터 유래된 암 등(단 이들로 제한되는 것은 아님)과 같은, 혈액 기원 암이다.

[0401] 따라서, 본 발명의 추가의 실시형태는 치료를 필요로 하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제고하되, 이 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 암은 혈액 기원이다. 일 실시형태에 있어서, 암은 T 세포로부터 유래된다. 일 실시형태에 있어서, 암은 B 세포로부터 유래된다.

[0402] 의학적 종양학 분야에 있어서, 암을 가진 각 환자를 치료하기 위하여 상이한 형태의 치료의 조합을 이용하는 것이 통상의 관행이다. 의학적 종양학에서, 이러한 동시 치료의 기타 성분(들)은, 본 발명의 조성물에 부가해서, 예를 들어, 수술, 방사선요법, 화학요법, 신호 전달 억제제 및/또는 단클론성 항체일 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물들은 또한 암 치료에 보조제로서 유용할 수 있고, 즉, 이들은 1종 이상의 추가의 약물, 예를 들어, 동일한 작용 기전에 의해 혹은 상이한 작용 기전에 의해 작용하는 화학요법제와 병용하여 이용될 수 있다.

[0403] 따라서, 본 발명의 추가의 양상은 암을 치료하는 방법을 포함하되, 이 방법은 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사산물, 안티센스 DNA 또는 RNA, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 신호 전달 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 레티노이드 수용체 조절제, 프로테아좀 억제제, 토포아이스머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호

르몬, 신생혈관생성 억제제, 세포정지제, 항안드로젠, 표적화된 항체, HMG-CoA 리덕타제 억제제 및 프레닐-단백질 트랜스페라제 억제제로부터 선택된 1종 이상의 제제와 병용해서 1종 이상의 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0404] 본 발명의 화합물은 또한 1종 이상의 추가의 약물, 예를 들어, 동일한 작용 기전에 의해 혹은 상이한 작용 기전에 의해 작용하는 항염증성 화합물, 면역억제 화합물 혹은 면역결핍제와 병용하여 이용될 수 있다.
- [0405] 본 발명의 화합물은 일원화된 약제학적 조성물로 함께 혹은 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여될 경우, 이것은 동시에 혹은 임의의 순서로 순차적으로 행해질 수 있다. 이러한 순차적 투여는 시간적으로 근접하거나 시간적으로 멀 수 있다.
- [0406] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료" 혹은 "치료하는"이란 용어는, 치료적 혹은 일시적 처방 혹은 대책을 지칭한다. 유익하거나 목적으로 하는 임상 결과로는, 검출가능하던 혹은 검출불가능하던지 간에, 장애 혹은 병태와 연관된 증후군의 전체적인 혹은 부분적인 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화(즉, 악화가 아닌) 상태, 질환 진행의 지연 혹은 느려짐, 질환 상태의 완화 혹은 일시적 완화, 및 재발(부분적이든 혹은 전체적이든)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는다면 예상되는 생존에 비해서 연장된 생존을 의미할 수 있다.
- [0407] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물들은 본 명세서에 정의된 바와 같은 질환 및 장애(예를 들어 자가 면역 질환, 염증성 질환 및 암)를 예방하는데 유용하다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "예방하는"이란 용어는 본 명세서에 기재된 바와 같은 질환 혹은 병태 또는 그의 증상의, 전체적으로 혹은 부분적으로, 발병, 재발 혹은 확산의 예방을 의미한다.
- [0408] "유효량"이란 어구는, 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여될 경우, (i) PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제에 의해 매개되는 특정 질환, 병태 혹은 장애를 치료 혹은 예방하는데, (ii) 상기 특정 질환, 병태 혹은 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선 혹은 제거하는데, 또는 (iii) 본 명세서에 기재된 상기 특정 질환, 병태 혹은 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 혹은 지연시키는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양에 상당하는 화학식 I의 화합물의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 포유동물의 독자성(예컨대, 체중) 등과 같은 인자에 따라 다를 것이지만, 그럼에도 불구하고 관례상 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0409] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "포유동물"이란 용어는 본 명세서에 기재된 질환을 지니거나 이를 발병시킬 위험이 있는 온혈 동물을 지칭하며, 그 예로는 기니피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 햄스터, 및 인간을 포함하는 영장류를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0410] 본 발명의 화합물은, 통상의 경로에 의해, 예컨대, 위장관(예컨대, 직장 혹은 경구), 코, 폐, 근육계 혹은 혈관계, 혹은 경피 혹은 피부로 투여될 수 있다. 화합물은 임의의 통상의 투약 형태, 예를 들어, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산제, 현탁제, 시럽, 스프레이, 좌제, 젤, 에멀전, 패취 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제에서 통상적인 성분, 예컨대, 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증량제, 부형제 및 추가로 활성제를 함유할 수 있다. 비경구 투여가 요망될 경우, 조성물은 멸균성이고 주사 혹은 주입에 적합한 용액 혹은 현탁 형태일 것이다. 이러한 조성물은 본 발명의 추가의 양상을 형성한다. 적절한 경구 투약 형태의 일례는 약 90 내지 30mg의 무수 락톤, 약 5 내지 40mg의 소듐 크로스카멜로스, 약 5 내지 30mg의 폴리비닐피롤리돈 ("PVP") K30, 및 약 1 내지 10mg의 스테아르산마그네슘과 함께 배합된 본 발명의 화합물 약 25mg, 50mg, 100mg, 250mg 또는 500mg을 함유하는 정제(tablet)이다. 분말화된 성분들은 우선 함께 혼합되고 나서 PVP의 용액과 혼합된다. 얻어진 조성물은 건조되고, 과립화되며 스테아르산마그네슘과 혼합되어 통상의 장비를 이용해서 정제 형태로 압착성형된다. 에어로졸 제형은 적절한 완충 용액, 예컨대, 인산염 버퍼 중에 본 발명의 화합물, 예를 들어, 5 내지 400mg을 용해시키고, 필요에 따라, 긴장제(tonicifier), 예를 들어, 염화나트륨 등과 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 용액은, 불순물 및 오염물을 제거하기 위하여, 예를 들어, 0.2 마이크론 필터를 이용해서 전형적으로 여과된다.
- [0411] 다른 제형은 본 명세서에 기재된 화합물을 담체 혹은 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적절한 담체 및 부형제는 당업자에게 잘 알려져 있고, 예컨대, 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel'S Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical

Press, 2005]에 상세히 기재되어 있다. 제형은 또한 1종 이상의 완충제, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 방부제, 산화방지제, 오페이킹제(opaquin agent), 활주제(glidant), 가공 조제, 착색제, 감미제, 방향제, 착향제, 희석제 및 약물(본 명세서에 기재된 화합물 혹은 그의 약제학적 조성물)의 품위 제시를 제공하는 기타 공지된 첨가제 혹은 약제학적 제품(즉, 약제)의 제조에서 보조제를 포함할 수 있다.

- [0412] 따라서, 본 발명의 다른 양상은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합하여 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0413] 다른 양상에 따르면, 본 발명은, PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제-매개 병태의 치료 등과 같은 치료법에서 이용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 용매화물을 제공한다.
- [0414] 추가의 양상에 따르면, 본 발명은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 PIM-1 및/또는 PIM-2 및/또는 PIM-3 키나제-매개 병태의 치료에 이용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 용매화물을 제공한다.
- [0415] 본 발명의 다른 양상은 염증성 및 자가면역 질환의 치료에서 이용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 루푸스, 건선 및 루마티스 관절염으로부터 선택된다.
- [0416] 본 발명의 다른 양상은 암의 치료에 이용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 암은 혈액 기원이다. 일 실시형태에 있어서, 암은 T 세포로부터 유래된다. 일 실시형태에 있어서, 암은 B 세포로부터 유래된다.
- [0417] 본 발명의 다른 양상은 염증성 및 자가면역 질환의 치료에서 이용하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 용도를 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 질환은 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 루푸스, 건선 및 루마티스 관절염으로부터 선택된다.
- [0418] 본 발명의 다른 양상은 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 용도를 제공한다.

[0419] 본 명세서에서 이용된 약어는 이하의 정의를 지닌다:

약어	정의
ACN	아세트나이트릴
Boc ₂ O	<i>tert</i> -부톡시카보닐
Cbz-Cl	벤질 클로로포름에이트
DAST	다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드
DCC	다이사이클로헥실카보다이이미드
DCE	다이클로로에탄
DCM	다이클로로메탄
dcpp-2HBF ₄	비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판) 테트라플루오로붕산
DEA	다이에틸아민
DEAD	다이에틸 아조다이카복실레이트
DIAD	다이아이소프로필 아조다이카복실레이트
DIEA	다이아이소프로필에틸아민
DMA	N,N-다이메틸아세트아마이드
DMAP	다이메틸아미노피리딘
DME	다이메톡시에탄
DPPA	다이페닐포스포릴 아자이드
e.e.	거울상체 초과량(enantiometric excess)
Fe(acac) ₃	트리스(아세틸아세토나토) 철(III)
HATU	(2-(7-아자-1H-벤조테트라졸-1-일)-1,1,3,3- 테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)
IPA	아이소프로필 알코올
LAH	리튬 알루미늄 수소화물
NMP	N-메틸피롤리돈
P(Cy) ₃	트라이사이클로헥실포스핀
PdCl ₂ (dppf)*dcm	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센- 팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착체
TBSOTf	트라이부틸실릴 트라이플레이트
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TMSCl	트라이메틸실릴 클로라이드

[0420]

[0421] **실시예**

[0422] 이하의 실시예는 본 발명을 예시한다. 이하에 기재된 실시예에 있어서, 달리 표시되지 않는 한, 온도는 모두 섭씨 온도를 나타낸다. 시약은 달리 표시되지 않는 한 알드리치 화학사(Aldrich Chemical Company), 아크로스(Across), 랭카스터(Lancaster), TCI 또는 메이브리지(Maybridge)로부터 구입하였으며, 달리 표시되지 않는 한 추가의 정제 없이 이용되었다. 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM, 메틸렌 클로라이드), 톨루엔, 및 다이옥산은 안전한 봉인병으로 알드리치로부터 구입되었고, 달리 표시되지 않는 한 입수한 대로 이용되었다.

[0423] 이하에 기재된 반응은 일반적으로 질소 혹은 아르곤의 정압 하에 혹은 무수 용매 중 건조 관(tube)(달리 기술되지 않는 한)를 이용해서 수행되었고, 반응 플라스크에는 전형적으로 시린지를 통한 기질과 시약의 도입을 위해 고무제 격막이 부착되어 있었다. 유리제품은 오븐 건조 및/또는 열건조되었다. 칼럼 크로마토그래피는, 실리카겔 칼럼을 지니는 바이오타지 시스템(Biotage system)(제조사: Dyax Corporation) 상에서 또는 실리카 섹팍(SepPak) 카트리지(Waters) 상에서 수행되었다. 카이럴 크로마토그래피는, 달리 특정되지 않는 한, 카이럴테크(Chiraltech)(등록상표) 칼럼 상에서 수행되었다.

[0424] **실시예 A**

[0425] 효소 PIM-1 검정(assay)

[0426] PIM-1 활성의 결정을 위한 검정은 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 로부터 PIM2타이드 기질 내로의 $[\text{P}^{33}]\text{PO}_4$ 의 편입과, 왓트만(Whatman) P81(포스포셀룰로스) 필터 플레이트 상에 방사선표지된 펩타이드의 캡처에 기초하고 있다. 방사선표지된 산물의 양은 이어서 액체 섬광 계수에 의해 측정된다. 최종 완충액 농도는 다음과 같았다: 20 mM K⁺MOPS, pH 7.4, 10 mM MgCl₃ 0.005% 트윈(Tween)-20, 1mM DTT. 검정 혼합물은 총 용적 50 μl 중 35 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (20 $\mu\text{Ci/ml}$), 7.5 μM PIM2타이드 및 0.25nM PIM-1을 함유하였다. 인큐베이션은 22°C에서 60분 동안 수행되었고, 200mM H₃PO₄, 75 μl 로 반응중지되었으며(quenched), 왓트만(Whatman) P81 플레이트를 통해 여과시키고, 200mM H₃PO₄로 세척하였다(1 \times 200 μl 및 5 \times 100 μl). 액체 섬광 카테일 50 μl 를 이어서 웰 당 첨가하고, 플레이트는 탑카운트(TopCount) NXT를 이용해서 30초/웰에 대해서 계수되었다.

[0427] IC₅₀ 결정:

[0428] 화합물은, 10 μM 의 높은 용량을 지니는 10점 투약 곡선을 부여하기 위하여, 500- μM 중간생성물 희석액으로부터 3배 계단 희석을 행함으로써 DMSO의 최종 농도를 50배로 제조하였다. 이들 중 1- μl 부분을 상기 검정 혼합물로 옮겨 DMSO의 최종 농도를 2%로 하였다. 표준 혹은 기준 화합물은 전형적으로 그 플레이트를 검증하기 위하여 각 검정 플레이트 상에 포함되어 있었다. 각 플레이트에 대해서, 대조군 퍼센트(percent of control: POC)값은 각 웰에 대해서 계산되었다. IC₅₀값은 표준 4-파라미터 로지스틱 모델을 이용해서 POC값으로부터 추정되었다. IC₅₀은 맞춤형된 곡선에 대해서 POC가 50인 억제제의 농도로서 정의된다. 이 검정에서 테스트된 화합물들의 평균 IC₅₀값은 표 1에 제공되어 있다.

[0429] **실시예 B**

[0430] PIM-2 검정

[0431] 검정은 4 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (20 $\mu\text{Ci/ml}$), 1.0 μM PIM2타이드 및 PIM-1 대신에 1.5mM GST-태그된 재조합 전장 인간 Pim-2를 이용해서, 실시예 A에 기재된 바와 같이 수행하였다. 이 검정에서 테스트된 화합물들의 평균 IC₅₀값은 표 1에 제공되어 있다.

[0432] **실시예 C**

[0433] PIM-3 검정

[0434] 검정은 30 μM $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (20 $\mu\text{Ci/ml}$), 3.75 μM PIM2타이드 및 PIM-1 대신에 0.5nm 재조합 래트 PIM-3을 이용해서, 실시예 A에 기재된 바와 같이 수행하였다. 이 검정에서 테스트된 화합물들의 평균 IC₅₀값은 표 1에 제공되어 있다.

표 1

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
1	0.43	161	1.7
2	0.19	74	1.0
3	0.13	53	0.3
4	0.84	451	12
5	0.25	131	2.6
6	11.1	>1000	>100
7	3.94	>1000	45
8	1.31	151	2.5
9	0.68	403	4.2
10	1.84	306	12
11	0.20	75	1.1
12	0.40	51	1.1
13	0.31	121	1.0
14	0.15	76	0.4
15	0.09	59	0.3
16	0.28	140	6.0
17	0.06	12.4	1.2
18	0.25	172	0.5
19	2.38	>1000	25
20	0.35	131	3.3
21	1.14	427	46
22	0.25	145	2.9
23	2.85	412	38
24	2.01	935	76
25	0.80	86	5.1
26	2.12	796	>100
27	0.80	334	25
28	1.08	>1000	8.2
29	5.12	>1000	47
30	0.32	63	0.9
31	0.08	23	0.4
32	0.53	266	10
33	1.41	758.61	5.9
34	0.20	41	0.3
35	4.52	>1000	39
36	0.18	32	2.0
37	0.11	22	0.8
38	0.23	56	0.5
39	0.08	18	1.0
40	0.21	78	4.7

[0435]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
41	0.11	16	2.0
42	0.26	49	0.5
43	0.13	65	1.5
44	0.13	29	0.2
45	0.21	29	0.5
46	0.07	33	0.3
47	0.09	51	3.8
48	1.41	>100	1.9
49	0.22	68	0.4
50	4.88	>100	41
51	0.10	11	1.1
52	1.39	>100	2.0
53	0.24	27	0.3
54	0.41	67	0.6
55	0.25	35	0.3
56	0.14	16	2.4
57	0.45	>100	0.9
58	0.60	>100	0.7
59	0.56	>100	0.8
60	0.19	77	4.0
61	0.59	>100	3.7
62	0.71	2.9	1.4
63	11.7	>100	25
64	9.33	>100	14
65	1.45	18	2.0
66	0.92	14	1.7
67	1.63	63	3.2
68	4.09	>100	14
69	0.21	38	0.5
70	0.18	>100	0.3
71	0.20	>100	0.3
72	0.19	>100	2.9
73	0.17	>100	32
74	0.09	41	6.7
75	1.84	>100	18
76	0.40	52	3.6
77	0.16	10	0.3
78	0.24	>100	10
79	0.16	58	3.0
80	6.41	>100	32
81	0.37	>100	2.8
82	1.12	>100	30

[0436]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
83	1.13	28	1.0
84	0.73	>100	12
85	ND	ND	18
86	0.14	31	0.3
87	35.5	>100	>100
88	3.26	>100	18
89	5.38	>100	14
90	2.26	>100	23
91	0.25	>100	2.6
92	0.22	33	0.8
93	0.20	83	0.9
94	0.29	31	4.6
95	0.19	79	3.0
96	0.12	5.4	0.5
97	0.11	65	8.1
98	0.38	>100	1.8
99	0.11	55	0.6
100	0.10	6.5	1.1
101	0.15	40	0.8
102	0.19	30	0.7
103	0.10	>100	3.1
104	0.17	>100	12
105	0.04	13	0.7
106	1.62	>100	3.4
107	0.48	>100	0.9
108	0.49	>100	4.7
109	0.28	>100	5.5
110	0.19	95	1.8
111	0.07	52	1.0
112	0.12	21	1.4
113	0.05	>100	2.3
114	0.06	5.6	0.3
115	0.29	>100	ND
116	0.24	76	1.8
117	0.21	210	0.4
118	0.11	72	0.8
119	0.21	23	0.9
120	0.47	>100	3.0
121	0.13	8.7	0.2
122	0.20	>100	0.7
123	0.20	73	0.4
124	0.21	>100	0.7

[0437]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
125	0.11	6.2	0.4
126	0.28	>100	1.9
127	3.28	>100	11
128	0.58	>100	0.7
129	1.60	621	7.7
130	9.03	756	28
131	2.18	787	17
132	4.42	538	16
133	0.16	77	ND
134	0.38	48	0.6
135	1.41	82	3.0
136	0.87	96	5.0
137	3.50	>1000	34
138	2.03	>100	9.5
139	0.58	>100	4.9
140	0.12	54	0.5
141	0.20	90	0.9
142	0.09	44	0.5
143	0.09	38	0.5
144	0.95	48	1.0
145	0.25	30	0.7
146	0.13	34	0.3
147	0.11	36	0.3
148	0.34	>100	1.2
149	0.17	>100	0.7
150	0.41	>100	3.5
151	0.49	85	1.0
152	0.25	42	0.3
153	0.19	>100	1.6
154	0.58	>100	4.2
155	0.34	45	1.3
156	0.15	38	0.4
157	3.44	239	12
158	0.16	41	1.1
159	0.14	48	0.5
160	0.16	46	0.4
161	0.23	>100	1.9
162	1.24	>100	35
163	0.30	>100	10
164	2.63	>100	7.3
165	3.83	>100	6.6
166	1.33	>100	8.9

[0438]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
167	2.04	>100	12
168	1.75	>100	15
169	6.65	>100	36
170	0.95	>100	6.2
171	0.29	>100	0.5
172	2.22	>100	10
173	0.13	>100	0.4
174	1.10	>100	0.8
175	0.70	>100	1.4
176	0.17	92	2.7
177	0.31	>100	1.7
178	1.81	>100	19
179	2.44	>100	4.1
180	3.08	>100	13
181	0.41	96	2.7
182	0.75	>100	4.1
183	0.27	>100	1.2
184	0.41	>100	1.5
185	0.37	>100	1.0
186	0.16	67	0.4
187	0.37	>100	0.9
188	0.30	111	1.0
189	0.57	85	1.5
190	1.03	>100	1.0
191	0.20	74	0.2
192	0.17	80	0.5
193	13.0	>1000	67
194	>100	>1000	>100
195	21.3	>1000	53
196	42.3	>1000	>100
197	0.30	150	0.9
198	0.14	123	0.2
199	18.7	>1000	30
200	1.86	137	3.4
201	43.5	>1000	42
202	6.62	>1000	7.9
203	19.8	>1000	37
204	0.48	>1000	3.0
205	0.14	244	0.2
206	0.09	55	0.1
207	58.0	>1000	40
208	0.41	>1000	2.5

[0439]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
209	0.55	176	0.6
210	>100	>1000	>100
211	0.52	645	4.0
212	0.14	72	0.3
213	0.64	>1000	8.0
214	0.38	138	0.4
215	0.47	>1000	3.1
216	0.38	56	0.8
217	0.32	40	0.4
218	0.26	33	0.4
219	0.26	253	1.2
220	0.28	72	0.4
221	0.41	128	1.0
222	0.22	77	0.2
223	0.29	62	0.3
224	0.36	94	0.7
225	0.27	139	1.1
226	0.27	235	0.5
227	0.48	453	2.5
228	0.79	916	3.8
229	0.13	55	0.3
230	0.64	211	3.2
231	0.88	429	3.5
232	0.20	206	0.8
233	0.28	260	1.1
234	8.22	>1000	33
235	7.81	>1000	33
236	1.08	675	2.4
237	2.91	211	1.8
238	0.17	166	0.6
239	1.66	>1000	12
240	2.37	>1000	18
241	2.60	>1000	17
242	4.20	>1000	21
243	0.54	728	2.1
244	1.11	93	1.0
245	1.04	125	0.5
246	1.77	>1000	15
247	0.41	392	1.2
248	1.17	>1000	8.1
249	0.51	83	0.8
250	2.77	861	11

[0440]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
251	0.75	102	0.8
252	4.05	>1000	24
253	0.78	776	2.2
254	0.25	273	0.9
255	0.24	284	0.6
256	0.58	199	1.0
257	1.45	724	9.0
258	2.05	531	1.9
259	0.12	54	0.3
260	0.39	95	0.5
261	0.60	>1000	3.3
262	0.22	63	0.4
263	0.66	454	3.0
264	0.54	255	1.3
265	0.53	>1000	1.3
266	0.50	690	1.0
267	0.35	350	0.7
268	0.89	>1000	3.4
269	0.37	413	2.0
270	0.38	434	1.9
271	0.73	647	4.3
272	0.24	124	0.5
273	25.9	>1000	43
274	0.40	961	1.7
275	0.20	376	0.7
276	0.20	44	0.3
277	0.28	231	0.7
278	0.23	180	0.4
279	0.96	431	3.1
280	0.62	418	2.5
281	0.26	242	0.7
282	0.28	166	0.8
283	0.18	194	0.7
284	0.28	50	0.4
285	0.57	>1000	8.6
286	1.38	>1000	33
287	0.32	178	0.7
288	9.42	>1000	56
289	0.38	459	1.6
290	29.7	>1000	>100
291	0.19	82	0.5
292	0.65	68	1.1

[0441]

실시예 번호	PIM-1 IC ₅₀ (nM)	PIM-2 IC ₅₀ (nM)	PIM-3 IC ₅₀ (nM)
293	0.40	468	1.1
294	0.53	94	0.7
295	2.55	522	12
296	1.51	>1000	12
297	0.18	20	0.2
298	0.27	59	0.4
299	0.55	695	1.6
300	0.36	64	0.4
301	0.20	14	0.2
302	0.22	69	0.3
303	1.33	241.91	5.85
304	0.26	65.06	0.3
305	0.96	70.97	0.4
306	0.28	281.49	0.7
307	1.64	62.4	6.9
308	0.17	29.41	0.4
309	1.18	406.71	3
310	0.46	415.03	1.1
311	0.28	50.02	0.4
312	0.24	169.96	0.8
313	1.15	5698.36	6.1
314	0.22	18.39	0.4
315	0.19	25.75	0.4
316	0.48	763.61	2.8
317	0.34	194.39	0.4
318	0.94	218.06	0.8
319	0.11	111.84	0.3
320	0.14	111.06	0.3
321	1.68	1818.44	6.1
322	0.08	22.66	0.1
323	0.14	145.05	0.2
324	0.18	44.57	0.21
325	0.06	101.71	0.13
326	0.31	588.2	1.36
327	0.42	340.12	1.34
328	0.33	748.45	1.39

ND: 결정되지 않음

[0442]

실시예 D

[0443]

세포 증식 검정

[0444]

JAK2-유발 세포주에서 다수의 PIM 억제제의 항증식성 활성의 결정을 위한 검정은 다음과 같이 수행된다. 세포는 95 μ l의 10,000 세포/웰의 초기 밀도에서 96-웰 플레이트로부터 평판배양된다. 화합물은 1000 μ M의 높은 용량을 지니는 10-점 투약 곡선을 부여하기 위하여 3배 계단 희석을 수행함으로써 DMSO의 최종 농도를 20배로 준비하였다. 이들 희석물의 부분(5 μ l)은 이어서 세포를 보유하는 96-웰 플레이트의 적절한 웰로 옮겨 0.5%의 DMSO의 최종 농도를 얻는다. 세포는 이어서 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 72시간 동안 화합물로 인큐베이팅시킨다. 셀타이터블루(CelltiterBlue) 시약(Promega, 카탈로그 #: G8080)을 이어서 첨가하고(20 μ l/웰), 분석 중인 세포주에 따라서 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 1 내지 8시간 동안 인큐베이팅된다. 플레이트는 이어서 형광 플레이트 리더(fluorescence plate reader)(모델: Gemini[몰리큘러 디바이스(Molecular Devices)]); 설정치: 560nm(Ex)/590nm(Em) 570nm(컷오프)[셀타이터 블루(CellTiter Blue) 검정]를 이용해서 정량된다.

[0445]

각 웰에 대한 값은 이어서 미처리 대조군 퍼센트(POC)로 전환된다. 이들 POC값은 이어서 화합물 농도의 함수로서 그래프화된다. 4-파라미터 곡선-적합화 분석은 각 화합물 희석물에 대해서 수행되고, IC₅₀값은 이 곡선으로부터 계산된다. 검정에 이용될 수 있는 세포주의 예는 이하에 열거되어 있다(모두 ATCC(등록상표)로부터 상업

[0446]

적으로 입수가가능하다). 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에 대해서 효과적이라는 것을 나타내었거나 혹은 나타낼 것이다.

	세포주
A	PC3 (안드로겐 독립적 전립선암)
B	K562 (Ph+ 만성 골수성 백혈병)
C	MV4-11 (급성 골수성 백혈병)
D	BxPC3 (췌장암)
E	HepG2 (간암종)
F	BaF3 (마우스 전-B-세포주)
G	BaF3 TEL-JAK2 (TEL-JAK2 융합체로 형질전환된 마우스 전-B-세포)
H	BaF2 BCR-Ab1 (BCR-Ab1 융합체로 형질전환된 마우스 전-B-세포)

[0447]

실시예 E

[0448]

T 세포 시험관내 기능성 검정

[0449]

본 발명의 화합물의 효과를 평가하는데 이용될 수 있는 시험관내 검정은 이하의 검정 A, B, C 및 D에 기재되어 있다. CD4+ T 세포는 CD4+ T 세포 단리 키트(Miltenyi, 카탈로그 # 130-090-860)를 이용해서 C57Bl/6J 마우스들(Jackson Laboratories, 카탈로그 # 000664)의 적혈구-결핍 비장세포로부터 단리한다.

[0450]

검정 (A)에서, 정제된 CD4+ T 세포를 90 μ l의 90000 세포/웰로 96 웰 플레이트에 평판배양한다. 화합물의 계단 희석물을 DMSO의 최종 농도의 100배로 준비하고 나서 완전 배지(10배 정제된 CD) 내로 10배 희석시킨다. 10배 화합물 스톱 10 μ l를, 세포를 보유하고 있는 96 웰 플레이트의 적절한 웰에 가하고, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 1시간 동안 인큐베이팅시킨다. 세포/화합물 혼합물을 이어서 항-CD3 mAb(1 μ g/ml; BD Pharmingen, 카탈로그 # 553057)로 코팅된 96 웰 플레이트로 옮기고, 가용성 항-CD28 mAb(1 μ g/ml; BD Pharmingen, 카탈로그 #553294)를 첨가한다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 40시간 동안 배양된다. 제조사의 프로토콜에 따라서 셀타이트-글로(CellTitre-Glo)(상표명) 발광 검정(Promega, 카탈로그 #G7571)을 이용해서 증식의 결정을 위하여, 이 배양액 20 μ l를 제거한다. 플레이트는 발광 프로토콜을 이용하는 팩카드 탑카운트 기기(Packard TopCount instrument) 상에서 정량화되고, 데이터는 프리즘 소프트웨어(Prism software)를 이용해서 분석된다

[0451]

검정 (B)에서, 정제된 CD4+ 세포를 화합물로 처리하고, 검정 (A)에 대해서 기재된 바와 같이 자극시킨다. 40시간 후, 상청액을 R&D 듀오 세트 ELISA 키트(duo set ELISA kits)(카탈로그 #DY402)를 이용해서 IL-2에 대해서 검정한다. ELISA 플레이트는 450nm에서의 몰리클러 디바이스 버사막스 리더(Molecular Devices Versamax Reader) 및 소프트맥스 프로 소프트웨어(Softmax Pro software)를 이용해서 표준 곡선에 대해서 정량화된다.

[0452]

검정 (C)에서, 정제된 CD4+ T 세포 1,000,000 세포/ml를 1 μ g/ml 항-CD28, 10 ng/ml IL-4(R&D Systems 카탈로그 # 404-ML-010/CF) 및 2 μ g/ml 항-IFN γ (R&D Systems 카탈로그 # AB-485-NA)와 혼합하고, 1 μ g/ml 항-CD3로 코팅된 플레이트 상에 배치한다. 5일 후, 세포를 수확하고 세척 후 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 하룻밤 인큐베이팅한다. 그 다음 날, 96 웰 플레이트의 각 웰 내에서 50,000개의 세포를 평판배양한다. 화합물의 계단 희석물은 DMSO의 최종 농도를 200배로 준비하고 나서, 10배 스톱은 세포 배양 배지 내에서의 희석에 의해 준비한다. 10배 스톱 10 μ l를 96-웰 플레이트 내의 세포에 가하고, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 2시간 동안 인큐베이팅한다. 세포/화합물 혼합물을 이어서 0.1 μ g 항-CD3로 코팅된 웰로 옮기고 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 인큐베이팅한다. 배양 상청액을 18시간 후에 제거하고 ELISA(R&D Systems 카탈로그 # DY404)에 의해 IL-4 수준에 대해서 테스트한다. ELISA 플레이트는 450nm에서 몰리클러 디바이스 버사막스 리더(Molecular Devices Versamax Reader) 및 소프트맥스 프로 소프트웨어(Softmax Pro software)를 이용해서 표준 곡선에 대해서 정량화된다.

[0453]

검정 (D)에서, 정제된 CD4+ T 세포 1,000,000 세포/ml를 1 μ g/ml 항-CD28, 50 ng/ml IL-6(R&D Systems 카탈로그 # 406-ML-025/CF), 1 ng/ml TGF β (R&D Systems 카탈로그 # 303-B2-002), 2 μ g/ml 항-IL-4(R&D Systems 카탈로그 # AB-404-NA), 2 μ g/ml 항-IFN γ (R&D Systems 카탈로그 # AB-485-NA)와 혼합하고, 1 μ g/ml 항-CD3로 코팅된 플레이트에 배치한다. 4일 후, 세포를 수확하고, 세척 후, 100,000개의 세포를 96 웰 플레이트에서 평판배양한다. 화합물의 계단 희석물은 DMSO의 최종 농도를 200배로 준비하고 나서, 10배 스톱은 세포 배양 배지 내에서의 희석에 의해 준비한다. 10배 스톱 10 μ l를 96-웰 플레이트 내의 세포에 가한다. 2시간 후에, 50 ng IL-23(R&D Systems 카탈로그 # 1887-ML-010/CF)을 각 웰에 첨가하고, 18시간 후 상청액을 제거하고 ELISA(R&D

[0454]

Systems 카탈로그 # M2200)에 의해 IL-22 수준에 대해서 테스트하였다. ELISA 플레이트는 450nm에서 몰리큘러 디바이스 버사막스 리터(Molecular Devices Versamax Reader) 및 소프트맥스 프로 소프트웨어(Softmax Pro software)를 이용해서 표준 곡선에 대해서 정량화된다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에 대해서 효과적이라는 것을 나타내었거나 혹은 나타낼 것이다.

[0455] **실시예 F**

[0456] T 세포 생체내 기능성 검정

[0457] T 세포 반응에 대한 화학식 I의 화합물들의 효과는 이하의 실험에 의해 결정될 수 있다. 0일째에, C57BL/6(Jackson Laboratories #000664, 6 내지 8주령)은 완전 프로인트의 애주번트(complete Freund's adjuvant)(CFA; Sigma #F5881)와 함께 달걀 리소자임(hen egg lysozyme: HEL; Sigma #L7773) 100 μ g으로 꼬리의 기저에 면역화시킨다. 0일째에 시작해서 7일까지 계속해서, 마우스들에게는 비히클(물) 또는 화학식 I의 화합물(200 mg/kg)의 경구 투여에 의해 하루 2회 투약한다. 7일째에, 슬와 림프절을 제거하고, 단일 세포 현탁액을 준비하고, 200 μ l 중 500,000개의 세포를 HEL 펩타이드의 지시된 용량으로 96 웰 플레이트에서 활성화시킨다. 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 72시간 동안의 인큐베이션 후, 상청액을 IFN γ ELISA(R&D Systems 카탈로그 #MIF00)를 위하여 수확하고, 증식은 셀타이트-글로(CellTitre-Glo)(상표명) 발광 검정(Promega, 카탈로그 #G7571)을 이용해서 평가하되, 이들 두 검정은 제조사의 프로토콜에 따라서 수행된다. ELISA 플레이트는 450nm에서 몰리큘러 디바이스 버사막스 리터(Molecular Devices Versamax Reader) 및 소프트맥스 프로 소프트웨어(Softmax Pro software)를 이용해서 표준 곡선에 대해서 정량화된다; 증식은 발광 프로토콜을 이용하는 팩카드 탑카운트 기기(Packard TopCount instrument) 상에서 정량화되고, 데이터는 엑셀 소프트웨어를 이용해서 분석된다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에 대해서 효과적이라는 것을 나타내었거나 혹은 나타낼 것이다.

[0458] **실시예 G**

[0459] B 세포 생체내 기능성 검정

[0460] B 세포 반응에 대한 화학식 I의 화합물의 효과는 이하의 실험으로 결정될 수 있다. 0일째에, C57BL/6J 마우스들(Jackson Laboratories #000664, 6 내지 8주령)은 완전 프로인트의 애주번트(CFA; Sigma #F5881)와 함께 달걀 리소자임(HEL; Sigma #L7773) 20 μ g으로 꼬리의 기저에 면역화시킨다. 마우스는 명반 중 HEL(Pierce 카탈로그 #77161) 20 μ g으로 7일째에 재면역화시킨다. 0일에 시작해서 28일까지 계속해서, 마우스들은 하루에 한번씩 비히클(물) 또는 화학식 I의 화합물(200 mg/kg)로 경구 투여에 의해 투약된다. 혈청은 0, 7, 14, 21 및 28일에 수집하고, 캡처 ELISA에 의해 HEL-특이적 총 IgG, IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3 항체 생산에 대해서 분석한다 (Invitrogen으로부터 구입한 항체들, 카탈로그 번호 M30007, M32107, M32307, M32507 및 M32607). ELISA 플레이트는 450nm에서 몰리큘러 디바이스 버사막스 리터(Molecular Devices Versamax Reader)를 이용해서 정량화한다. 각 항체 분석물의 균 평균 역가는 비히클 대조군의 퍼센트(= 100%)로 환산된다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에 대해서 효과적이라는 것을 나타내었거나 혹은 나타낼 것이다.

[0461] **실시예 H**

[0462] 입양 전달(Adoptive Transfer) 실험적 자가면역 뇌척수염

[0463] T 세포에 의해 유도된 자가면역 질환에 대한 화학식 I의 화합물들의 효과는 인간 다발성 경화증의 동물 모델인 입양 전달 EAE 모델을 이용해서 결정될 수 있다.(Brain (2006), 129, 1953-1971). 이 모델은 질환이 없는 숙주 동물 내로 EAE를 지니는 동물로부터의 T 세포의 주입에 의존한다. 세포의 이러한 주입은 입양 전달로서 당업자에게 알려져 있다. 활성화된 뇌염생성 T 세포를 지니는 동물에 주입시킴으로써, 이 모델은 EAE 자가면역 질환의 발병 단계에 초점이 맞추어 진다. -14일째에, C57BL/6 마우스들(Taconic Farms; 10주령)은 완전 프로인트의 애주번트(Hooke Laboratories, 카탈로그 #EK-0113) 중 질환 유발 단백질인 MOG(35-55) 펩타이드로 면역화된다. -3일째에, 비장을 수확하여, 단일 세포 현탁액을 준비하고 나서, 5,000,000 세포/ml를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 20 μ g/ml MOG(33-55) 펩타이드(Open Biosystems), 30 ng/ml IL-12(R&D Systems 카탈로그 #419-ML-010), 10 μ g/ml 항-IFN γ 항체(BD Biosciences 카탈로그 #554408)로 자극시켰다. 0일째에, 이들 세포 중 1,500,000개를 C57BL/6 수용체 마우스의 꼬리정맥에 정맥내 주입한다. 수용체 마우스는 비히클(증류수; 10ml/kg) 또는 화학식 I의 화합물(200 mg/kg)에 대한 처리군으로 나누고, 양쪽 모두 26일 동안 1일 2회 경구 위관영양에 투여된다. 수용체 마우스는 표 2에 표시된 임상적 점수화 시스템을 이용해서 0일에서 26일까지 매일 점수 매겨진다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에 대해서 효과적이라는 것을 나타내었거나 혹은 나타낼 것이다.

표 2

접수	관찰
0.0	증상 없음
1.0	꼬리 처짐
2.0	꼬리가 처치고 뒷다리가 약해짐
3.0	꼬리가 축 처지고, 완전한 뒷다리 마비, 또는 부분적인 앞 뒷다리 마비, 또는 케이지 벽에 대해서 밀어부치는 것과 함께 심한 머리 기울어짐, 그리고 꼬리에 의해 위로 올렸을 때 회전됨
4.0	꼬리가 처지고, 완전한 뒷다리 마비 및 부분적인 앞다리 마비
5.0	전신 마비, 또는 마비로 인한 자발적 구름 혹은 사망 발견

[0464]

[0465] 실시예 I

[0466] MOG(35-55)-유발 실험적 자가면역 뇌척수염

[0467] T 세포 및 사이토카인과 연관된 자가면역 질환에 대한 화학식 I의 화합물들의 효과를 결정하는 추가적인 방법은 MOG-유발 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 모델을 이용한다. MOG-유발 EAE는 인간 다발성 경화증의 동물 모델이다(Brain (2006), 129, 1953-1971).

[0468] 0일째에, C57BL/6J 마우스들(Jackson Laboratories #000664, 6 내지 8주령)에게는 (a) 8 mg/ml 마이크박테리움 튜버큐로시스(*m. tuberculosis*) H37RA(Difco, 카탈로그 # 231141)를 보유하는 불완전 프로인트의 애주번트(Difco, 카탈로그 #263910) 및 (b) 1 mg/ml MOG(35-55) 펩타이드(California Peptide Research Inc)를 보유하는 인산염 완충 식염수(PBS)의 1:1 에멀전으로서 준비된 완전 프로인트의 애주번트(CFA) 100 μ l로 피하 주입한다. 0일 및 2일째에, 마우스들에게는 백일해독소(List Biological Laboratories, 카탈로그 #181) 200 ng으로 정맥내 주입한다. 7일째에, 마우스들은 7일에서 27일까지 1일 2회 경우 위관영양에 의해 투여된 비히클(증류수) 또는 화학식 I의 화합물(200 mg/kg)을 공급받은 처리군으로 무작위로 추출된다. 마우스들은 표 3에 표시된 임상적 점수화 시스템을 이용해서 7일에서 37일까지 매일 점수 매겨진다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에 대해서 효과적이라는 것을 나타내었거나 혹은 나타낼 것이다.

표 3

접수	관찰
0.0	증상 없음
0.5	꼬리 약해짐
1.0	꼬리 처짐
1.5	불안정한 보조, 가벼운 뒷다리운동실조
2.0	부분적인 뒷다리 마비 (뒷다리에 무게감이 있음)
2.5	부분적인 뒷다리 마비 (뒷다리에 무게감이 없음)
3.0	전체 뒷다리 마비
3.5	전체 뒷다리 마비 및 부분적인 앞다리 마비
4.0	전신 마비

[0469]

[0470] 실시예 J

[0471] CD4+CD45RBhi 입양 전달 염증성 장 질환

[0472] 염증성 장 질환(IBD)의 이하의 입양 전달 모델은 T 세포 및 사이토카인과 연관된 자가면역 질환인 IBD에 대한 화학식 I의 화합물들의 효과를 결정하기 위하여 수행될 수 있다.

[0473] 0일째에, CD4+ T 세포를 실시예 E에 기재된 바와 같은 암컷 Balb/cAnNCr1 마우스들(Charles River Laboratories; 12주령)의 비장으로부터 단리한다. 얻어진 세포를 CD4 및 CD45 마커에 대해서 형광 항체로 표지 화하고, 형광에 기초하여 CD4+CD45RBhi 세포에 대해서 유세포분석법에 의해 분류한다. 400,000개의

CD4+CD45RBhi 세포를 이어서 C.B17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCr1 마우스들(Charles River Laboratories 균주 코드 236; 12주령)에 복강내 주입한다. 세포의 이러한 주입은 "입양 전달"로서 당업자에게 알려져 있다. 21일에, 마우스들을 비히클(1% 카복시메틸셀룰로스 나트륨(CMC)/0.5% 트윈(Tween) 80 1일 1회; CMC, 시그마 카탈로그 (Sigma catalog) #C9481, 트윈(Tween) 80 시그마 카탈로그 #P1754) 또는 화학식 I의 화합물(200 mg/kg; 1일 2 회)에 의한 경구 위관영양 치료를 위하여 군들로 무작위 추출한다. 처리는 42일까지 계속되었다.

[0474] 연구의 결론으로, 마우스들을 희생하고, 그들의 절장의 원위 절반을 10% 중성 완충 포르말린(Richard Allen Scientific 카탈로그 #53120-1)에 배치하고, 파라핀 포매 후, 4 μm 슬라이스로 절단하고, 면허가 있는 수의과 병리학자에 의한 분석을 위하여 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색한다.

[0475] 각 H&E 염색 절편에 대해서, 점막하 부종은, 이 변화의 중증도를 가장 잘 나타내는 것으로 여겨지는 비탄젠트 영역(non-tangential area) 내에서 점막하층으로부터 외부 근육층의 내부 경계까지의 거리를 측정함으로써 정량화된다. 점막 두께는 또한 전체 점막 두께를 가장 잘 나타내는 절편의 비탄젠트 영역에서 측정된다. 이 파라미터는 선 신장(gland elongation)과 점막 과다형성을 나타낸다. 염증 정도(대식세포, 림프구 및 다핵 백혈구 (polymorphonuclear leukocyte: PMN) 침윤물)는 표 4에 제공된 기준에 따라서 할당된 중증도 점수이다.

표 4

중증도 점수	기준
0	정상
1	최소 (점막의 1 내지 10%가 대체로 집중적으로 영향받거나 또는 확산된다면 최소임)
2	가벼운 정도 (점막의 11 내지 25%가 대체로 집중적으로 영향받거나 또는 확산된다면 가벼운 정도임)
3	중간 정도(점막의 26 내지 50%가 염증성 세포 침윤물에 의해 교체된 샘 소실 영역에 의해 영향받고, 점막의 나머지 부분은 보다 가벼운 정도임)
4	현저함(점막의 51 내지 75%가 염증성 세포 침윤물에 의해 교체된 샘 소실 영역에 의해 영향받고, 점막의 나머지 부분은 보다 가벼운 정도임)
5	중증도(점막의 76 내지 100%가 염증성 세포 침윤물에 의해 교체된 샘 소실 영역에 의해 영향받고, 점막의 나머지 부분은 보다 가벼운 정도임)

[0476]

[0477] 상피 세포 소실/손상을 반영하는 파라미터는 퍼센트 면적 관련 점수화 방법(percent area involved scoring method)을 이용해서 개별적으로 점수 매겨지고 표 5에 제공된다.

표 5

점수	파라미터
0	없음
1	1 내지 10%의 병든 점막
2	11 내지 25%의 병든 점막
3	26 내지 50%의 병든 점막
4	51 내지 75%의 병든 점막
5	76 내지 100%의 병든 점막

[0478]

[0479] 퍼센트 관련법(percent involvement)을 이용해서 점수화된 파라미터는 이하를 포함한다: 절장 선 상피 손실 (colon glandular epithelial loss)(이것은 크립트 상피(crypt epithelial)뿐만 아니라 나머지 선 상피 손실을 포함함) 및 절장 미란(colon erosion)(이것은 표면 상피의 손실을 반영하고 일반적으로 점막 출혈(임상적으로 또한 부검 시 나타나는 출혈을 나타냄)과 연관됨). 3개의 점수화된 파라미터(염증, 선 상피 손실 및 미란)는 조직병리학 점수의 총합에 도달하도록 궁극적으로 합산되고, 이는 전체적인 손상을 나타내고 최대 점수 15를 지

닐 것이다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에서 효과적인 것을 나타내었거나 나타낼 것이다.

[0480] 실시예 K

[0481] MRL/lpr 루푸스 모델

[0482] MRL/lpr은 자가면역 질환인 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus: SLE)의 동물 모델인 것으로 고려된다(Cohen and Maldonado 2003, Current Protocols in Immunology Chapter 15, Unit 15.20). MRL/lpr 마우스들은 활성화된 림프구의 세포자멸사의 결함을 지니고, 또한 시간 경과에 따라서, 확대된 림프 기관, 자기 항체 생산 및 단백뇨를 초래하는 신장 질환을 특징으로 하는 자발적이고도 중증의 림프계 증식 장애를 발병한다. SLE 환자는 또한 자기 항체를 발현하고, 몇몇 환자는 신장 질환을 전개시킨다. SLE의 이 모델에서 화학식 I의 화합물들의 효과를 결정하기 위하여, 이하의 실험이 수행될 수 있다.

[0483] MRL/MpJ-Fas<lpr> 및 연령-일치된 MRL/MpJ 대조 마우스들(Jackson Laboratories, 각각 카탈로그 #000485 및 #000486)은 10주 동안 비히클(1% CMC/0.5% 트윈(Tween) 80)로 하루에 한번 또는 화학식 I의 화합물(200 mg/kg)로 2일에 한번 처치되었다. 체중, 림프절종 및 뇨단백질 수준은 주마다 모니터링되었다. 뇨단백질 수준은 바이엘 알부스티스 덤스틱스(Bayer Albustix dipsticks)(바이엘 카탈로그 #2191)에 의해 결정되고, 이하의 표 6에 제공된 척도에 따라서 점수화되었다.

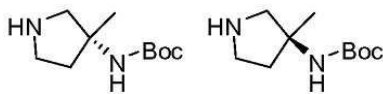
표 6

점수	뇨단백질수준
0	검출되지 않음
0.5	흔적량
1	30 mg/dL
2	100 mg/dL
3	300 mg/dL
4	2000 mg/dL

[0484]

[0485] 항-ds-DNA 항체의 혈청 수준은 28일 및 연구 종료일에 ELISA(Alpha Diagnostic, catalog #5120)에 의해 측정되었다. ELISA 플레이트는 소프트맥스 프로 소프트웨어(Softmax Pro software)를 이용해서 4-파라미터 곡선 적합도를 이용해서 표준 곡선에 대해서 이용하여 상대적으로 계산된 역가 및 450nm에서 몰리클러 디바이스 버사막스 플레이트 리더(Molecular Devices Versamax plate reader)를 이용해서 정량화하였다. 본 명세서에 기재된 화합물은 이 모델에서 유효한 것으로 제시되었거나 제시될 것이다.

[0486] 제법 A



[0487]

[0488] (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트 및 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트

[0489] 단계 A: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 국제 특허 공개 공보 WO 2009/140320 A1 중 실시예 D의 단계 A 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

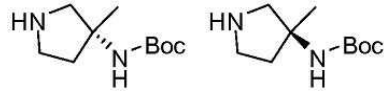
[0490] 단계 B: 거울상이성질체 (R)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 및 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 분리: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(14.5g, 43.3 mmol)의 라세미 혼합물을, 이하의 조건 하에 분취용 초임계 유체 크로마토그래피를 통해 분리시켰다: 칼럼: IC 20mm×250mm; 유량: 65 ml/분; 이동상 A: 90% 초임계 CO₂; 이동상 B: 10% 아이소프로필 알코올; UV 검출 파장: 214nm. 피크 1: 체류 시간: 4.6분; 회수: (R)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(5.97g, 17.87 mmol). 피크 2: 체류 시간: 6.8분; 회수: (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(5.98g, 17.89 mmol).

[0491] 단계 C: (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 라세미 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 (R)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트를 이

용해서, WO 2009/140320A1 중 실시예 D의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0492] 단계 D: (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 라세미 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트를 이용하여, WO 2009/140320A1 중 실시예 D의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0493] **제법 B**



[0494] [0495] (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트 및 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트

[0496] 단계 A: 1-벤질 3-메틸 3-메틸피롤리딘-1,3-다이카복실레이트의 제조: 메틸 아크릴레이트 대신에 메틸 메타크릴레이트를 이용해서 문헌[Mendiola, et al., Organic Process Research & Development (2009) 13, 292-296]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

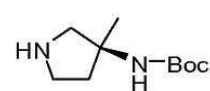
[0497] 단계 B: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 국제 특허 공개 공보WO 2009/140320A1 중 실시예 D, 단계 C 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0498] 단계 C: 거울상이성질체 (R)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 및 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 분리: 제법 A, 단계 B에 기재된 바와 같이 분리하였다.

[0499] 단계 D: (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 라세미 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 (R)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트를 이용하여 국제 특허 공개 공보WO 2009/140320A1 중 실시예 D의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0500] 단계 E: (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 라세미 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트를 이용하여 국제 특허 공개 공보WO 2009/140320A1 중 실시예 D의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다

[0501] **제법 C**



[0502] [0503] (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트

[0504] 단계 A: (R)-3-메타크릴로일-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 제조: -78°C에서 건조 THF(612.8ml) 중 (R)-4-페닐옥사졸리딘-2-온(65.00g, 398.3 mmol)의 용액에 n-BuLi(167.3ml, 418.3 mmol)를 신속하게 적가하고, 이 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 차가운 교반 용액에 THF(60ml) 중 메타크릴로일 클로라이드(40.86ml, 418.3 mmol)의 용액을 신속하게 적가하고, 이 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 물(300 ml)을 첨가하고, 이 현탁액을 1시간 동안 교반하고 나서, 여과시켜 목적으로 하는 생성물을 딱딱한 고체 케이크로서 얻었다(66g). 여과액을 감압 하에 농축시켜 황색 고체 잔류물을 얻었고, 이것을 Et₂O(400ml) 중에 넣고 여과시켜 추가의 순수한 목적으로 하는 생성물(9g)을 수득하였다. 이 생성물을 합하여 (R)-3-메타크릴로일-4-페닐옥사졸리딘-2-온(75g, 수율 81%)을 수득하였다.

[0505] 단계 B: (R)-3-((S)-1-벤질-3-메틸피롤리딘-3-카보닐)-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 제조: 10°C 미만에서 건조 톨루엔(50ml) 중 (R)-3-메타크릴로일-4-페닐옥사졸리딘-2-온(135.00g, 583.79 mmol) 및 TFA(4.497ml, 58.379 mmol)의 용액에 N-벤질-1-메톡시-N-((트라이메틸실릴)메틸)메탄아민(194.16ml, 758.93 mmol)을 신속하게 적가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 여과하고, 여과액을 4N HCl(3×250ml)로 추출하였다. 수층을 에틸 아세테이트(250ml)로 세척하고 나서, 고형 K₂CO₃로 pH 10으로 염기성으로 만들었다. 염기성 수층은 에틸 아세테이트(4×400ml)로 추출하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 (R)-3-((S)-1-벤질-3-메틸피롤리딘-3-카보닐)-4-페닐옥사졸리딘-2-온(145g, 399 mmol, 수율 68%)을 검은색 오일로서 수득하였다.

[0506] 단계 C: (R)-벤질 3-메틸-3-((R)-2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 주위 온

도에서 건조 DCE(1000ml) 중 (R)-3-((S)-1-벤질-3-메틸피롤리딘-3-카보닐)-4-페닐옥사졸리딘-2-온(145.50g, 399.25 mmol) 및 NaHCO₃(33.54g, 399.25 mmol)의 현탁액에 DCE(100ml) 중 벤질클로로포르메이트(134.87ml, 958.19 mmol)의 용액을 적가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 1N HCl(500 ml)로 희석시키고, 층들을 분액하였다. 유기층을 1M HCl(250ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 걸쭉한 황색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(5% 에틸 아세테이트 /DCM)에 의해 정제시켜 (R)-벤질 3-메틸-3-((R)-2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(85.1g, 208.35 mmol, 수율 52.2%)를 수득하였다.

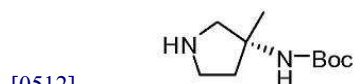
[0507] 단계 D: (R)-1-(벤질옥시카보닐)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산의 제조: 2N LiOH-H₂O(26.43g, 629.8 mmol)의 용액에 30% H₂O₂(51.94ml, 503.9 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 교반 중인 냉 혼합물에 THF(350ml) 중 (R)-벤질 3-메틸-3-((R)-2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(102.9g, 251.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 물(150ml) 중 아황산 나트륨(79.38g, 629.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도까지 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(500ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 고체 황산수소칼륨으로 pH<3으로 산성화시키고 나서, 에틸 아세테이트(3×500ml)로 추출하고, 염수로 세척 후, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 고체 잔류물(60g)을 얻었다. 이 고체를 가열 환류 하에 에틸 아세테이트/헥산류(250ml/800ml)의 혼합물에 용해시켰다. 용해 완료 후, 이 혼합물을 하룻밤 냉각시키고 백색 과립상 결정을 얻었다. 이 고체를 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 재차 결정화 조건을 걸어 추가의 고체 5g을 얻었다. 고체를 합하여 에틸 아세테이트/헥산류(200ml/600ml)를 이용해서 재차 결정화 조건을 걸어 (R)-1-(벤질옥시카보닐)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산(40g, 163.7 mmol, 수율 65%; >99% e.e.)을 수득하였다. 카이랄 HPLC 방법: 100 Å, ISO Co1 2 ADH (10.525분 (R); 12.110분(S)).

[0508] 단계 E: (S)-벤질 3-카바모일-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 에틸 아세테이트(200ml) 중 (S)-1-(벤질 옥시카보닐)-3-메틸피롤리딘-3-카복실산(32.87g, 124.8 mmol), Boc₂O(29.97g, 137.3 mmol)의 혼합물에 피리딘(12.62ml, 156.1 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 28 내지 30% w/w NH₄OH/물(21.79ml, 162.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 1N HCl(50ml) 및 염수로 세척 후, 건조시키고 감압 하에 농축시켜 (S)-벤질 3-카바모일-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(31.30g, 119.3 mmol, 수율 95.6%)를 오일로서 수득하였다.

[0509] 단계 F: (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 1:1 MeCN/H₂O(100ml) 중 (S)-벤질 3-카바모일-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(35.61g, 135.8 mmol)에 [비스(트라이플루오로아세톡시)아이오도]벤젠(58.38g, 135.8 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고 나서 86°C(욕)에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 진한 HCl(14.85g, 407.3 mmol) 및 에터(200ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, K₂CO₃(46.91g, 339.4 mmol)에 의해 염기성화시켰다. 얻어진 용액에 THF(150ml) 및 Boc₂O(37.04g, 169.7 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(3:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(42.30g, 126.5 mmol, 수율 93.2%)를 오일로서 수득하였다.

[0510] 단계 G: (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(50ml) 중 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트(29.35g, 87.77 mmol) 및 10% Pd/C(4.670g, 4.388 mmol)의 혼합물에 수소(1기압)를 주입하고, 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 에탄올(2×50ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(17.13g, 85.53 mmol, 수율 97.45%)를 오일로서 수득하였다. MS APCI (+) m/z 201 (M+1)이 검출되었다.

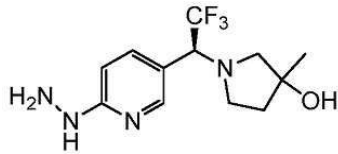
[0511] 제법 D



[0513] (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트

[0514] 단계 A에서의 (R)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 대신에 (S)-4-페닐옥사졸리딘-2-온을 이용해서 제법 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0515] **제법 E**



[0516]

[0517] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1 및 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2의 제조

[0518] 단계 A: 피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드의 제조: DCM(90ml) 중 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (12.50g, 67.49 mmol)의 용액에 다이옥산(84.36ml, 337.4 mmol) 중 4M HCl을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과시켜 피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드(7.4g, 60.9 mmol, 수율 90.2%)를 수득하였고, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[0519] 단계 B: 1-벤질피롤리딘-3-온의 제조: DCE(122ml) 중 피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드(7.40g, 60.9 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트(23.9ml, 137 mmol)에 이어서 벤질 클로라이드(8.63g, 68.2 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응물을 70°C까지 2시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 냉각시키고, DCM(100ml), 물(100ml)로 희석시키고 나서, 층들을 분액시키고, 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 1-벤질피롤리딘-3-온(10.01g, 57.2 mmol, 수율 93.9%)을 수득하였다.

[0520] 단계 C: (+/-) 1-벤질-3-메틸피롤리딘-3-올의 제조: -20°C에서 THF(57.0ml) 중 1-벤질피롤리딘-3-온(9.98g, 57.0 mmol)의 용액을 1.4M MeMgBr(85.4ml, 120 mmol)에 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 빙욕을 제거하고 이 반응물을 주위 온도로 가온시키고 나서, 물(200ml)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 포화 NH₄Cl(200ml) 및 에틸 아세테이트(300ml)로 희석시키고, 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 분리될 수 없는 에멀전은 미립자를 형성하였다. 이 반응 혼합물을 진공 하 여과시키고 층들을 분액시켰다. 수층을 에틸 아세테이트(200ml)로 추출하고, 유기층을 염수(100ml)로 세척하고, 건조시키고 나서(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 얻었고, 이것을 플래시 크로마토그래피(0-5% 메탄올/DCM)에 의해 정제시켜 (+/-)1-벤질-3-메틸피롤리딘-3-올(6.10g, 31.9 mmol, 수율 56.0%)을 수득하였다.

[0521] 단계 D: (+/-)3-메틸피롤리딘-3-올의 제조: 메탄올(35ml) 중 1-벤질-3-메틸피롤리딘-3-올(5.80g, 30.3 mmol) 및 10% Pd/C(9.68g, 9.10 mmol)의 용액을 포름산암모늄(19.1g, 303 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 흑색 현탁액을 하룻밤 온화한 환류 하에 가열하였다. 이 반응물을 주위 온도까지 냉각시키고, 셀라이트(Celite)(등록상표) 베드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 진공 중 증발시켜 (+/-) 3-메틸피롤리딘-3-올을 검은색 오일로서 수득하였다.

[0522] 단계 E: 1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올의 제조: THF(69.7ml, 13.9 mmol) 중 3-메틸피롤리딘-3-올(1.41g, 13.9 mmol), (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(4.30g, 12.5 mmol) 및 K₂CO₃(1.93g, 13.9 mmol)의 혼합물을 밀봉관에서 50°C까지 하룻밤 가열하였다. 이 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취 HPLC(C18, 300g, 25 칼럼 용적에 대해서 10% MeCN/물 내지 95% MeCN/물)에 의해 정제시켜 1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올(2.01g, 수율 48.9%)을 수득하였다.

[0523] 단계 F: 1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1 및 2의 분리: 1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올(2.01g)의 부분입체이성질체 혼합물에 이하의 조건 하에 분취용 카이럴 초임계 유체 크로마토그래피 분리를 실시하였다: 칼럼 ADH 20mm×250mm; 유량: 50 ml/분 이동상 A: 초임계 CO₂; 이동상 B: 0.5% 다이에틸 아민과 함께 메탄올; 구배: 10% 이동상 B 등용매; UV 검출 파장: 214nm. 피크 1(부분입체이성질체 1): 체류 시간: 8.3분; (0.643g).

피크 2(부분입체이성질체 2): 체류 시간 9.2분(0.696g).

[0524] 단계 H: 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1의 제조: sec-부탄올(10ml) 중 1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1(0.550g, 1.866 mmol)의 용액에 하이드라진(0.8786ml, 27.99 mmol)을 첨가하고, 125°C에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 메탄올(3×30ml)로부터 농축시켜 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1(0.580g, 1.998 mmol, 수율 107.1%)을 수득하였다.

[0525] 단계 I: 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2의 제조: 부분입체이성질체 1 대신에 단계 G로부터의 부분입체이성질체 2를 이용해서 단계 H에 기재된 바와 같이 제조하여, 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2(0.628g, 2.163 mmol, 수율 110.9%)를 수득하였다.

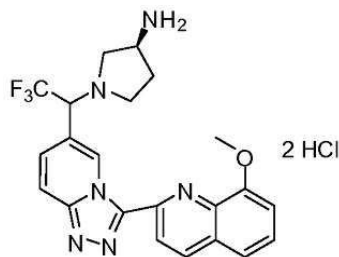
[0526] **제법 F**



[0527] 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 1 및 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2의 제조

[0529] 단계 E에서의 (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트 대신에 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트를 이용해서 제법 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0530] **실시예 1**



[0531] (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0533] 단계 A: 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올의 제조: DME(350ml) 중 6-클로로니코틴알데하이드(5.93g, 41.9 mmol) 및 CsF(1.27g, 8.38 mmol)의 용액에 THF(30ml) 중 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(9.82ml, 62.8 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 이 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 수중 1N HCl(50ml)을 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(4:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(8.8g, 99.3%) 오일로서 수득하였다.

[0534] 단계 B: 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트의 제조: DCM(30ml) 중 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(4.00g, 17.96 mmol) 및 트리아에틸아민(2.75ml, 19.76 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설포닉 무수물(3.17ml, 18.86 mmol)을 -40°C에서 첨가하고, 이 반응물을 -40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 헥산(150ml) 및 물(40ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오

로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(6.0g, 97.2%)를 황색 고체로서 수득하였다.

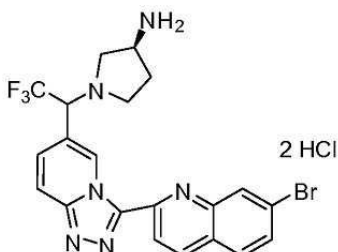
[0535] 단계 C: tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(8ml) 중 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.55g, 1.60 mmol), K₂CO₃(0.33g, 2.40 mmol) 및 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(0.42g, 2.24 mmol)의 용액을 50 °C에서 20시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(3:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.45g, 74.0%)백색 고체로서 수득하였다.

[0536] 단계 D: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 밀봉관 중에서 i-BuOH(20ml) 중의 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(5.74g, 15.11 mmol) 및 무수 하이드라진(4.74ml, 151.1 mmol)의 용액을 130 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 물(10ml) 및 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(5.34g, 94.1%)를 백색 발포 고체로서 수득하였다.

[0537] 단계 E: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: EtOH(10ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.20g, 0.53 mmol) 및 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(0.105g, 0.53 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(10ml) 중에 용해시키고, 아이오도벤젠 다이아세테이트(0.189g, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트로 용리) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.27g, 93.4%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0538] 단계 F: (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: DCM(0.5ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.050g, 0.092 mmol)의 용액에 IPA 중 5N HCl(2.30ml, 9.22 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 고체를 ACN(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여 다이-HCl염으로서의 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.043g, 90.5%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 443(M+H).

[0539] 실시예 2

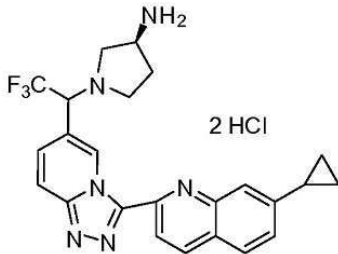


[0540] (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0542] 단계 A: tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-브로모퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0543] 단계 B: (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서 실시예 1의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 491(M+H).

[0544] 실시예 3



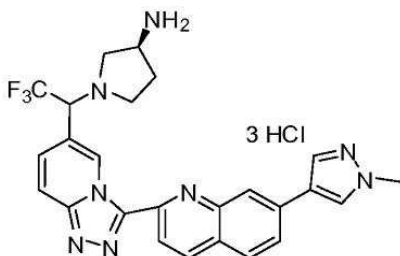
[0545]

[0546] (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0547] 단계 A: *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 톨루엔(4ml) 및 물(0.4ml) 중 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 2, 단계 A; 0.25g, 0.42 mmol), Pd(OAc)₂(0.0048g, 0.021 mmol), P(Cy)₃(0.013g, 0.047 mmol) 및 사이클로프로필보론산(0.073g, 0.85 mmol)의 용액을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(5ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.224g, 95.9%)를 고체로서 수득하였다.

[0548] 단계 B: (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서 실시예 1의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453 (M+H).

[0549] 실시예 4



[0550]

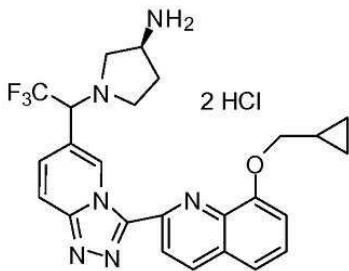
[0551] (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드

[0552] 단계 A: *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: IPA(3ml) 중 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 2, 단계 A; 0.18g, 0.30 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.127g, 0.61 mmol), PdCl₂(dppf)*dcm(0.0249g, 0.030 mmol) 및 트리아에틸아민(0.064ml, 0.46 mmol)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 잔류물을 C-18 역상 플래시 크로마토그

래피(Biotage SP4 유닛, C-18 25M 칼럼, 10-90% CH₃CN/물 구배; 30 CV)에 의해 직접 정제시켜 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.15g, 83.2%)를 고체로서 수득하였다.

[0553] 단계 B: (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 493 (M+H).

[0554] 실시예 5



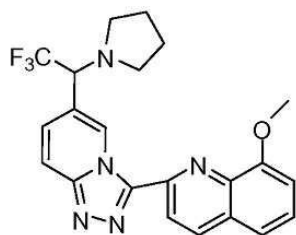
[0555] [0556] (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0557] 단계 A: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 밀봉 플라스크 속에서 아세톤(50ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(10.0g, 62.82 mmol), (브로모메틸)사이클로프로판(17.0g, 125.6 mmol) 및 K₂CO₃(17.80g, 128.8 mmol)의 용액을 88°C에서 2일 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 아세톤을 감압 하에 제거하였다. DCM(100ml) 및 물(50ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(DCM) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린(13.2g, 98.5%)을 고체로서 수득하였다.

[0558] 단계 B: 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(100ml) 및 물(1.0ml) 중 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린(3.00g, 14.1 mmol)의 용액에 SeO₂(1.87g, 16.9 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(1:4 헥산/DCM) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(3.1g, 97.0%)를 고체로서 수득하였다.

[0559] 단계 C: (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 E 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483 (M+H).

[0560] 실시예 6

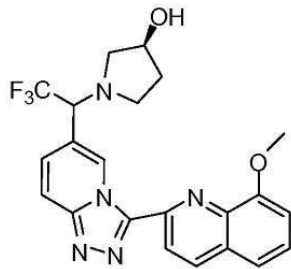


[0561] [0562] 8-메톡시-2-(6-(2,2,2-트라이플루오로-1-(피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린

[0563] 단계 C에서 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 피롤리딘을 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에

기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 428 (M+H).

[0564] 실시예 7

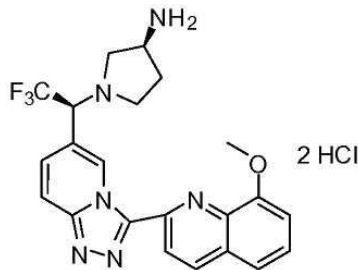


[0565]

[0566] (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올

[0567] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-피롤리딘-3-올을 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 444 (M+H).

[0568] 실시예 8



[0569]

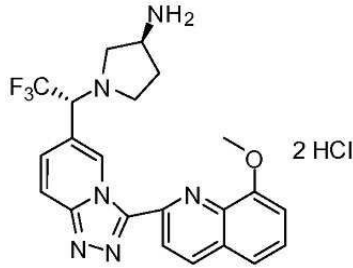
[0570] (S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0571] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 거울상이성질체적으로 순수한 tert-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 카이럴 초임계 유체 크로마토그래피(supercritical fluid chromatography: SFC)에 의해 tert-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(혼합물은 실시예 1의 단계 A 내지 E에서와 같이 제조됨)로부터 분리하였다. 분석적 크로마토그래피용 조건: (S,S) 부분입체이성질체의 Rt = 6.53분; (R, S) 부분입체이성질체의 Rt = 7.02분; OD-H, 카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies) 4.6mm×250mm, 3.0 ml/분에서 0.1% DEA와 함께 20% MeOH. 출구 압력: 100 bar. 분취 크로마토그래피용 조건: OD-H, 카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies) 20mm×250mm, 50 ml/분에서 0.1% DEA와 함께 20% MeOH. 출구 압력: 100 bar.

[0572] 단계 B: (S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: DCM(0.5ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 (0.074g, 0.14 mmol)의 용액에 IPA 중 5N HCl(2.73ml, 13.6 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 고체를 ACN(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 다이-HCl염으로서의 (S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.066g, 93.9%)을 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 443 (M+H).

[0573] 실시예 9A



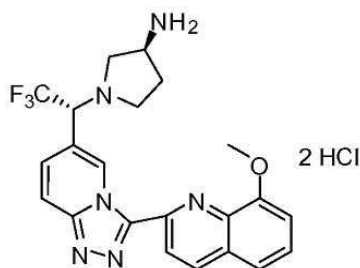
[0574]

[0575] **방법 A:** (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0576] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 거울상이성질체적으로 순수한 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 카이럴 SFC(분석적 크로마토그래피용 조건: (S,S) 부분입체이성질체의 Rt = 6.53분; (R, S) 부분입체이성질체의 Rt = 7.02분; OD-H, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies) 4.6mm×250mm, 3.0 ml/분에서 0.1% DEA와 함께 20% MeOH. 출구 압력: 100 bar. 분취 크로마토그래피용 조건: OD-H, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies) 20mm×250mm, 50 ml/분에서의 0.1% DEA와 함께 20% MeOH. 출구 압력: 100 bar)에 의해 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 1의 단계 A 내지 E에서처럼 제조됨)로부터 분리하였다.

[0577] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: DCM(0.5ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 (0.061g, 0.11 mmol)의 용액에 IPA 중 5N HCl(2.25ml, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 고체를 ACN(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 다이-HCl염으로서의 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.052g, 89.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 443 (M+H).

[0578] 실시예 9B



[0579]

[0580] **방법 B:** (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0581] 단계 A: 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논의 제조: DME(480ml) 중 메틸 6-클로로니코티네이트(150.0g, 874.2 mmol) 및 CsF(1.73g, 11.36 mmol)의 용액에 트라이메틸(트리플루오로메틸)실란(138.9ml, 939.8 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 물 중 4N HCl(655.7ml, 2623 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(500ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 얻었다. 이 오일을 벤젠(200ml) 중에 용해시키고 나서, 단-스타크 장치(Dean-Stark apparatus)에서 물/벤젠에 의해 탈수시켰다. 18시간 후, 혼합물을 감압 하에 증발시켜 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논(171g, 93.3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0582] 단계 B: (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올의 제조: 오토클레이브 속에서 IPA(136ml) 및 톨루엔(34ml) 중 *t*-BuOH 중 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(46.8g, 223.3 mmol) 및 1.0M KO_tBu(4.47ml, 4.47 mmol)의 용액에 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일릴)-포스포노-1,1'-비나프틸][(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄디아민](0.273g, 0.22 mmol)(Strem Chemicals)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 사이클로 3회 진공 충전에 의해 탈기시켰다. 오토클레이브에 300 psi의 압력에서 수소를 도입시키고 나서, 스탬 밸브를 서서히 개방시켜서 20 psi로 저감시켰다. 이 절차를 3회 반복한 후, 오토클레이브를 수소로 300 psi로 가압시켰다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 4일 동안 격렬하게 교반하였다(내부 압력이 200 psi 이하로 떨어질 경우 압력을 300 psi로 재충진시켰다). 압력을 방출하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트(300 ml) 및 10% 시트르산 용액(50ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(3:1 DCM/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(46.76g, 99.0%)을 백색 고체로서 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산류:10% (1:1 MeOH/EtOH), 86.4% e.e. (S)-거울상이성질체)에 의해 결정하였다. (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(97.8g, 462 mmol, 76% e.e.)을 가열 환류 하에 4.5% 에틸 아세테이트/헥산(v/v)(2170ml)에 용해시켰다. 용해 완료 후, 주위 온도까지 하룻밤 서서히 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(62.5g, 63.9%)을 백색 고체로서 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산류: 10% (1:1 MeOH/EtOH), 98.8% e.e. (S)-거울상이성질체)에 의해 결정하였다.

[0583] 단계 C: (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트의 제조: DCM(500ml) 중 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(50.0g, 236.3 mmol) 및 루티딘(33.03 ml, 283.6 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설포산 무수물(43.74ml, 260.0 mmol)을 -40℃에서 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물(200ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(4:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(79.8g, 98.3%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0584] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(500ml) 중 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(79.8g, 232 mmol), (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(51.9g, 279 mmol) 및 K₂CO₃(44.9g, 325 mmol)의 용액을 56℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 물(200ml) 및 에틸 아세테이트(200ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(4:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 걸쭉한 오일을 얻었다. 이 오일을 에터(200ml) 중에 용해시키고, 헥산(500ml)을 첨가하였다. 용액을 약 200ml로 농축시키고 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 헥산(300ml)을 첨가하고, 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(68.2g, 77.3%) 백색 고체로서 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산류/10% (1:1 MeOH/EtOH), >99% d.e. (R,S)-부분입체이성질체)에 의해 결정하였다.

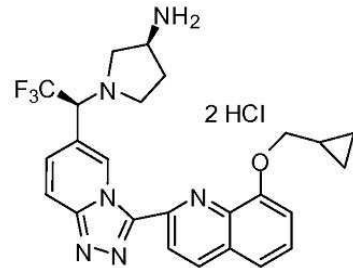
[0585] 단계 E: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: *i*-BuOH(80ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(68.5g, 180.4 mmol) 및 무수 하이드라진(56.61ml, 180.4 mmol)의 용액을 밀봉 플라스크 속에서 16시간 동안 106℃에서 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(800ml)와 물(100ml)로 분별시켰다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(68.1g, 95.6%)를 백색 발포 고체로서 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산/10% (1:1 MeOH/EtOH), >99% d.e. (R,S)-부분입체이성질체)에 의해 결정하였다.

[0586] 단계 F: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 주위 온도에서 EtOH(10ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.279g, 0.67 mmol) 및 8-메

톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(0.125g, 0.67 mmol)의 용액을 18시간 동안 교반하였다용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(10ml) 중에 용해시키고, 아이오도벤젠 다이아세테이트(0.259g, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔(20:1 에틸 아세테이트/MeOH) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.140g, 38.6%)를 고체로서 수득하였다.

[0587] 단계 G: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: DCM(1.0ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 (0.140g, 0.26 mmol)의 용액에 IPA 중 5N HCl(5.16ml, 25.80 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 고체를 얻었다. 이 고체를 ACN(5ml) 중에 현탁시키고, 10분 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 다이-HCl염으로서의 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.104g, 78.2%)을 고체로서 수득하였다. 비선광도: $[\alpha]_D^{24} = -1.01^\circ$ (c = 1.01, MeOH).

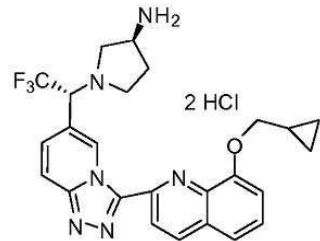
[0588] 실시예 10



[0589] [0590] (S)-1-((S)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0591] *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 5의 단계 A 내지 C에서처럼 제조됨)를 이용하고 단계 A에서의 카이럴 분리 동안 피크 1을 단리시켜, 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483 (M+H).

[0592] 실시예 11

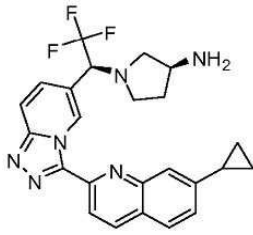


[0593] [0594] (S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0595] *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 5의 단계 A 내지 C에서처럼 제조됨)를 이용하고 단계 A에서의 카이럴 분리 동안 피크 2를 단리시켜, 실시예 9A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483 (M+H).

[0596] 실시예 12



[0597]

[0598] (S)-1-((S)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

[0599] *tert*-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 3, 단계 A)로 대체하고, 또한 단계 A에서의 카이랄 분리 동안 피크 1을 단리시켜, 실시예 8의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453 (M+H).

[0600] 실시예 13



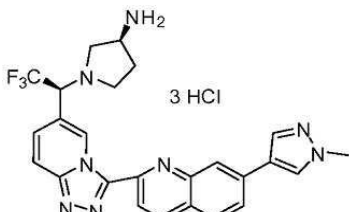
[0601]

[0602] (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

[0603] *tert*-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 3, 단계 A)로 대체하고, 또한 단계 A에서의 카이랄 분리 동안 피크 2를 단리시켜, 실시예 8의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453 (M+H).

[0604] 실시예 14



[0605]

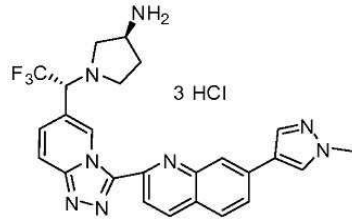
[0606] (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 tri-하이드로클로라이드

[0607] *tert*-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 4, 단계 A)를

이용하고, 또한 단계 A에서의 카이랄 분리 동안 피크 1을 단리해서, 실시예 8의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 493 (M+H).

[0608] 실시예 15



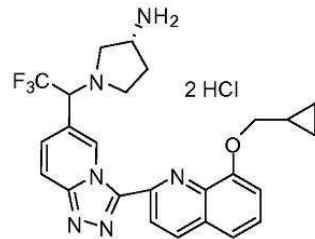
[0609]

[0610] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 tri-하이드로클로라이드

[0611] tert-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 4, 단계 A)를 이용하고 또한 단계 A에서의 카이랄 분리 동안 피크 2를 단리해서, 실시예 9A의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 493 (M+H).

[0612] 실시예 16

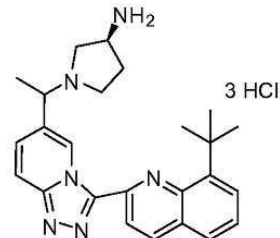


[0613]

[0614] (3R)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0615] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483 (M+H).

[0616] 실시예 17



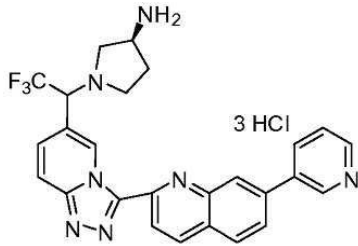
[0617]

[0618] (3S)-1-(1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드

[0619] 단계 A: 메틸 6-하이드라지닐니코티네이트의 제조: THF(200ml) 중 메틸 6-플루오로니코티네이트(13.9g, 89.60 mmol) 및 하이드라진(5.625ml, 179.2 mmol)의 용액을 56℃에서 2시간 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 물(200ml)을 첨가하였다. 현탁액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 메틸 6-하이드라지닐니코티네이트(13.4g, 89.5%)를 고체로서 수득하였다.

- [0620] 단계 B: (E)-메틸 6-(2-((8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)니코티네이트: 무수 에탄올(20ml) 중 메틸 6-하이드라지닐니코티네이트(1.00g, 5.98 mmol) 및 8-*tert*-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드(1.28g, 5.98 mmol)의 용액을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에탄올(10ml), 에터(100ml)로 세척하고 건조시켜 (E)-메틸 6-(2-((8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)니코티네이트(1.78g, 82.1%)를 고체로서 수득하였다.
- [0621] 단계 C: 3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카복실산의 제조: DCM(40ml) 중 (E)-메틸 6-(2-((8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)니코티네이트(1.78g, 4.91 mmol)의 현탁액에 아이오도벤젠 다이아세테이트(1.90g, 5.89 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 얻어진 잔류물을 1:1 헥산/에터(50ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 얻어진 고체를 이어서 1:1 THF/H₂O(50ml) 중에 현탁시키고, LiOH-H₂O(0.82g, 19.6 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 수성 용액을 포화 황산수소나트륨으로 pH 대략 3 내지 4로 산성화시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물, 1:1 헥산/에터(50ml)로 세척하고 건조시켜 3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카복실산(1.55g, 91.1%)을 고체로서 수득하였다.
- [0622] 단계 D: 3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-N-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카복스아마이드의 제조: DMF(1ml) 중 3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카복실산(0.60g, 1.73 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드릴록실아민 하이드릴로클로라이드(0.25g, 2.60 mmol) 및 DIEA(0.91ml, 5.20 mmol)의 용액에 HATU(1.15g, 3.03 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:3 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-N-메톡시-N-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카복스아마이드(0.54g, 80.6%)를 고체로서 수득하였다.
- [0623] 단계 E: 1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논의 제조: THF(10ml) 중 3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-N-메톡시-N-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카복스아마이드(0.54g, 1.40 mmol)의 용액에 THF 중 1N MeMgBr(2.00ml, 2.79 mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 20시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 물(10ml) 및 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:1 DCM/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논(0.385g, 80.0%)을 고체로서 수득하였다.
- [0624] 단계 F: *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(20ml) 중 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(0.502g, 2.69 mmol), 1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논(0.464g, 1.35 mmol)의 용액에 테트라아이소프로폭시타타늄(0.79ml, 2.69 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 에탄올(2ml) 및 NaBH₄(0.204g, 5.39 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10ml), 진한 수산화암모늄(2ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 25M 칼럼, 0-90% CH₃CN/물 구배; 25 CV)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.485g, 69.9%)를 고체로서 수득하였다.
- [0625] 단계 G: (3S)-1-(1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드릴로클로라이드의 제조: DCM(2ml) 중 *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.028g, 0.0544 mmol)의 용액에 IPA 중 5N HCl(0.33ml, 1.63 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (3S)-1-(1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이-HCl염(0.027g, 94.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 415(M+H).

[0626] 실시예 18

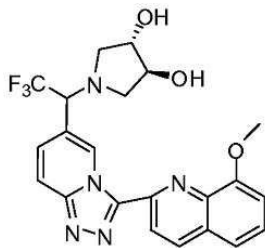


[0627]

[0628] (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(피리딘-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 tri-하이드로클로라이드

[0629] 단계 A에서의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘을 이용해서, 실시예 4의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 490 (M+H).

[0630] 실시예 19

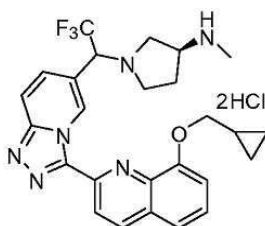


[0631]

[0632] (3S,4S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3,4-다이올

[0633] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (3S,4S)-피롤리딘-3,4-다이올을 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 460 (M+H).

[0634] 실시예 20



[0635]

[0636] (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0637] 단계 A: (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 빙육 상에서 0℃까지 냉각된 다이클로로메탄(60ml) 중 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(6.0g, 32.2 mmol) 및 DIEA(12.5g, 16.8ml, 96.6 mmol)의 용액에 벤질 클로로포르메이트(8.7g, 7.2ml, 48.3 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(30ml)로 희석시키고, 냉 수성 10% HCl, 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피실리카겔(Biotage, 65M; 20% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(10g, 97%)를 수득하였다.

[0638] 단계 B: (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐(메틸)

[0639] 아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 0℃로 빙육 상에서 냉각된 무수 DMF(20ml) 중 미네랄 오일(1.5g, 37.5 mmol) 중 수소화나트륨의 60% 분산액의 현탁액에 무수 DMF(100ml) 중 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤

리딘-1-카복실레이트(10g, 31.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하고 나서 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 이어서 0°C까지 냉각시키고, 아이오도메탄(2.1ml, 34.3 mmol)로 적가 처리하고 나서, 이 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 주위 온도까지 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300ml)로 희석시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류 오일을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 65M; 10-20% 에틸 아세테이트: 헥산류)에 의해 정제시켜 (S)-벤질 3-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7.2g, 69%)를 수득하였다.

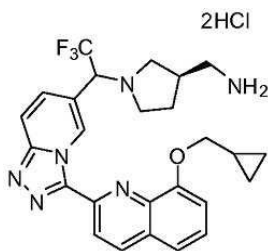
[0640] 단계 C: (S)-*tert*-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: 에탄올(40ml) 중 5% Pd/C(4.60g, 2.16 mmol)의 현탁액에 메탄올(20ml) 중 (S)-벤질 3-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(7.2g, 21.6 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 진공배기시키고 질소로 도로 충전시키고 나서, 배기시키고 수소로 도로 충전시킨 후, 소수 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고, 메탄올(60ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 (S)-*tert*-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트(4.3g, 99%)를 수득하였다.

[0641] 단계 D: *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일(메틸)카바메이트의 제조: 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(1.50g, 4.37 mmol) 및 (S)-*tert*-부틸 메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트(1.2g, 6.11 mmol)를 이용해서, 실시예 1의 단계 C에 기재된 바와 같이 제조하여, *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일(메틸)카바메이트(1.15g, 67%)를 수득하였다.

[0642] 단계 E: *tert*-부틸 메틸((3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일(메틸)카바메이트(1.15g, 2.92 mmol)를 이용해서, 실시예 1의 단계 D에 기재된 바와 같이 제조하여, *tert*-부틸 메틸((3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(1.0g, 88%)를 수득하였다.

[0643] 단계 F: (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 에탄올(10ml) 중 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.14g, 0.62 mmol) 및 *tert*-부틸 메틸((3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(0.20g, 0.51 mmol)의 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(10ml) 중에 용해시키고, 아이오도벤젠 다이아세테이트(0.20g, 0.62 mmol)로 처리하고 나서, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml)와 포화 중탄산나트륨 용액(10ml) 간에 분별시켰다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(Biotage SP4, C-18 25M; 10-90% CH₃CN/물 구배)에 의해 정제시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄(1ml) 중에 용해시키고, TFA(4ml)로 처리하고 나서, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(Biotage SP4, C-18 25M; 10-70% CH₃CN/물 구배)에 의해 정제시켰다. 이 TFA염을 메탄올(0.50ml) 중에 용해시키고 다이에틸 에터(4ml) 중 2N HCl로 처리하고 나서 10분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 MeCN(5ml) 중에 현탁시키고, 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 (3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민(0.129g, 44%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 497(M + H).

[0644] 실시예 21

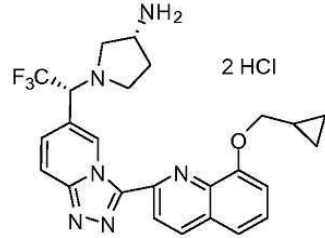


[0645] ((3R)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민(0.129g, 44%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 497(M + H).

이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 다이하이드로클로라이드

[0647] 단계 C에서의 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) *m/z* 497 (M+1)이 검출되었다.

[0648] 실시예 22



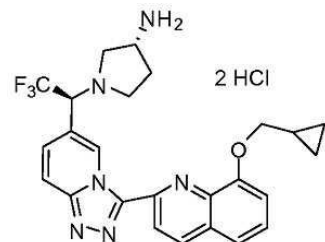
[0649]

[0650] (R)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

[0651] *tert*-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 A에서의 카이랄 분리 동안 피크 2를 단리시켜, 실시예 9A의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 483 (M+H).

[0652] 실시예 23



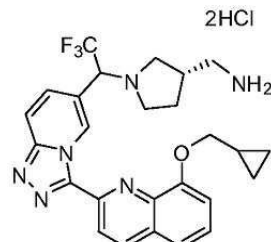
[0653]

[0654] (R)-1-((S)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

[0655] *tert*-부틸

(3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3R)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 A에서의 카이랄 분리 동안 피크 1을 단리시켜, 실시예 8의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 483 (M+H).

[0656] 실시예 24



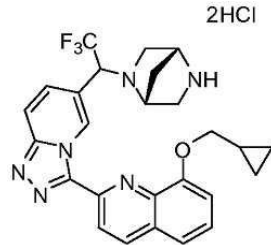
[0657]

[0658] ((3S)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이

이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 다이하이드로클로라이드

[0659] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트를 이용하고 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 497 (M+1)이 검출되었다.

[0660] 실시예 25

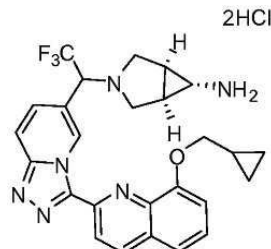


[0661]

[0662] 2-(6-(1-((1R,4R)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0663] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1R,4R)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 495 (M+1)이 검출되었다.

[0664] 실시예 26

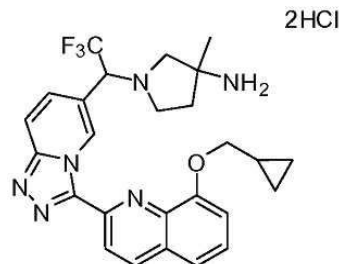


[0665]

[0666] (1R,5S,6S)-3-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산산-6-아민 다이하이드로클로라이드

[0667] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 tert-부틸 (1R,5S,6S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산산-6-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 495 (M+1)이 검출되었다.

[0668] 실시예 27



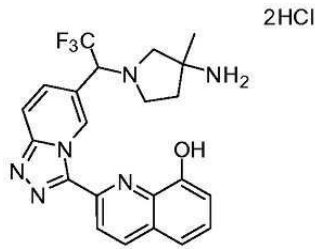
[0669]

[0670] 1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0671] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (+/-) tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린

-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하여 생성물들의 혼합물을 얻었다. 이 생성물을 반분취 HPLC에 의해 분리하여 표제의 생성물을 수득하였다. MS APCI (+) m/z 497 (M+1) 이 검출되었다.

[0672] 실시예 28

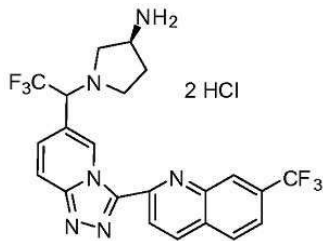


[0673]

[0674] 2-(6-(1-(3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-올 다이하이드로클로라이드

[0675] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (+/-) tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하여 생성물들의 혼합물을 얻었다. 이 생성물을 반분취 HPLC에 의해 분리하여 표제의 생성물을 수득하였다. MS APCI (+) m/z 443 (M+1) 이 검출되었다.

[0676] 실시예 29



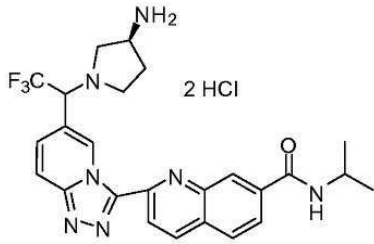
[0677]

[0678] (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0679] 단계 A: 2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린의 제조: 수중 6N HCl(50ml) 중 3-(트라이플루오로메틸)아닐린 (12.43ml, 99.92 mmol)의 용액에 (E)-부트-2-엔알(18.77ml, 229.8 mmol)을 환류 하게 적가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(200ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 수산화암모늄으로 약 pH 9로 염기성화하고, DCM(2×200ml)으로 추출하였다. 유기층들을 합하여 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린(6.1g, 28.9%)을 고체로서 수득하였다.

[0680] 단계 B: ((3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(트라이플루오로메틸) 퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서의 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린을 이용해서, 실시예 5의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 481 (M+H).

[0681] 실시예 30



[0682]

[0683] 2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복사마이드 다이하이드로클로라이드

[0684] 단계 A: 2-메틸퀴놀린-7-카복실산의 제조: 2-메틸-7-(트라이플루오로메틸)퀴놀린(5.2g, 24.6 mmol) 및 80% H₂SO₄(18.1g, 148 mmol)의 혼합물을 230℃에서 20분 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 이 혼합물을 6N NaOH에 의해 약 pH 12로 염기성화하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 2N HCl에 의해 약 pH 3으로 산성화시키고, 3:1 DCM/IPA(2×50ml)로 추출하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 2-메틸퀴놀린-7-카복실산(3.3g, 71.6%)을 고체로서 수득하였다.

[0685] 단계 B: 메틸 2-메틸퀴놀린-7-카복실레이트의 제조: DMA(10ml) 중 2-메틸퀴놀린-7-카복실산(1.00g, 5.34 mmol) 및 K₂CO₃(2.36g, 17.1 mmol)의 용액에 MeI(0.35ml, 5.61 mmol)를 주위 온도에서 적가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 물(30ml) 및 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:5 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸퀴놀린-7-카복실레이트(0.99g, 92.1%)를 고체로서 수득하였다.

[0686] 단계 C: 메틸 2-포르밀퀴놀린-7-카복실레이트의 제조: 다이옥산(60ml) 및 물(0.6ml) 중 메틸 2-메틸퀴놀린-7-카복실레이트(0.99g, 4.92 mmol)의 용액에 SeO₂(0.66g, 5.90 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:4 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-포르밀퀴놀린-7-카복실레이트(0.75g, 70.8%)를 고체로서 수득하였다.

[0687] 단계 D: 2-(6-(1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카복실산의 제조: EtOH(10ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 1, 단계 D; 0.46g, 1.03 mmol) 및 메틸 2-포르밀퀴놀린-7-카복실레이트(0.22g, 1.03 mmol)의 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(10ml) 중에 용해시키고, 아이오도 벤젠 다이아세테이트(0.40g, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10 ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 THF(5ml) 중에 용해시키고, 2N LiOH(5.15ml, 10.30 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 에터(20ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 포화 황산수소나트륨으로 약 pH 3으로 산성화시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 2-(6-(1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카복실산(0.45g, 78.5%)을 고체로서 수득하였다.

[0688] 단계 E: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필카바모일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DMF(1ml) 중 2-(6-(1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카복실산(0.075g, 0.135 mmol), HATU(0.062g, 0.16 mmol) 및 프로판-2-아민(0.057ml, 0.67 mmol)의 용액에 DIEA(0.047 ml, 0.27 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 25M 칼럼, 0-90% CH₃CN/물 구배; 30 CV)에 의해 직접 정제시켜 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필카바모일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.023g, 28.6%)를 고체로서 수득하였다.

[0689] 단계 F: 2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복사마이드 다이하이드로클로라이드의 제조: DCM(0.5ml) 중 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필카바모일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.023g, 0.039 mmol)의 용액에 IPA 중 5N HCl(0.39ml, 1.92 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복사마이드 다이하이드로클로라이드(0.023g, 95.7%)를 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 498 (M+H).

[0690] 실시예 31



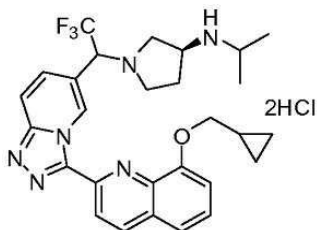
[0691]

[0692] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0693] 단계 A: 8-아이소프로필퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 A에서의 (브로모메틸)사이클로프로판 대신에 2-아이오도프로판을 이용해서, 실시예 5의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0694] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로필퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = +2.83^\circ$ (c = 1.07, MeOH).

[0695] 실시예 32

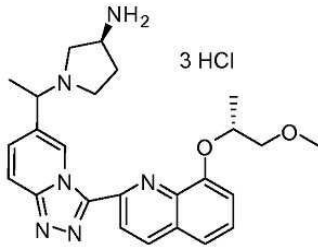


[0696]

[0697] (3S)-1-((1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-아이소프로필피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0698] 메탄올(6ml) 중
 (3S)-1-((1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민(실시예 5; 0.15g, 0.27 mmol), DIEA(0.14ml, 0.81 mmol) 및 트라이메틸 오쏘포스페이트(0.59ml, 5.40 mmol)의 용액에 아세톤(0.30ml, 0.41 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 용액을 빙욕 상에서 0℃까지 냉각시키고, 수소화붕소 나트륨(0.02g, 0.54 mmol)을 첨가 후, 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고 나서, 포화 중탄산나트륨 용액(10ml) 중에 붓고, 에틸 아세테이트(20ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(Biotage SP4, C-18 25M; 10-70% CH₃CN/물 구배)에 의해 정제시켰다. 잔류물을 메탄올(0.20ml) 중에서 교반하고, 다이에틸 에터(2ml) 중 2N HCl로 처리하고 나서 30분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올(0.50ml) 중에 용해시키고, 다이클로로메탄(0.50ml) 및 헥산류(0.50ml)로 처리하고 나서 감압 하에 농축시켜 (3S)-1-((1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-아이소프로필피롤리딘-3-아민(0.49g, 30%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 525 (M + H).

[0699] 실시예 33

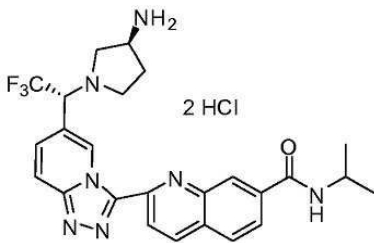


[0700]

[0701] (3S)-1-(1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드

[0702] 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드로 치환하여, 실시예 1의 단계 D 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 447 (M+H).

[0703] 실시예 34

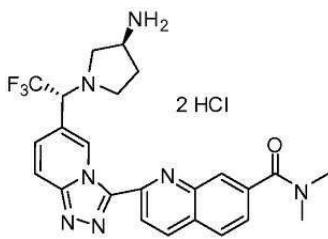


[0704]

[0705] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0706] 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 9B의 단계 A 내지 E)를 이용해서 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 498 (M+H).

[0707] 실시예 35

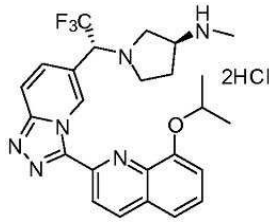


[0708]

[0709] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N,N-다이메틸퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0710] 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 9B의 단계 A 내지 E)를 이용하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 다이메틸 아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 484 (M+H).

[0711] 실시예 36



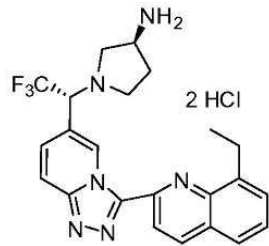
[0712]

[0713] (S)-N-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0714] 단계 A: tert-부틸 메틸((S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 대신에 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트를 이용해서 실시예 20에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0715] 단계 B: (S)-N-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 대신에 tert-부틸 메틸((S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 사용하고 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485 (M + H).

[0716] 실시예 37



[0717]

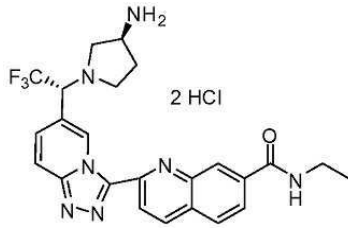
[0718] (S)-1-((R)-1-(3-(8-에틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0719] 단계 A: 8-에틸-2-메틸퀴놀린의 제조: 6N HCl(40ml) 중 2-에틸아닐린(4.00g, 33.0 mmol)의 용액에 (E)-부트-2-엔알(6.20ml, 75.9 mmol)을 환류 하에 적가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(40ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 수산화암모늄으로 약 pH 9로 염기성화하고, DCM(2×50ml)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 건조시키고(황산나트륨), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(3:1 헥산/DCM) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-에틸-2-메틸퀴놀린(3.34g, 59.1%)을 고체로서 수득하였다.

[0720] 단계 B: 8-에틸퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(150ml) 및 물(1.5ml) 중 8-에틸-2-메틸퀴놀린(3.34g, 19.5 mmol)의 용액에 SeO₂(2.60g, 23.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산/DCM) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-에틸퀴놀린-2-카브알데하이드(3.1g, 85.8%)를 고체로서 수득하였다.

[0721] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(8-에틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-에틸퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 441 (M+H).

[0722] 실시예 38



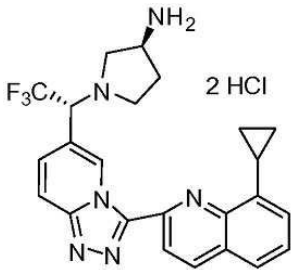
[0723]

[0724] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-에틸퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0725]

단계 D에서 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 에틸 아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 484 (M+H).

[0726] 실시예 39



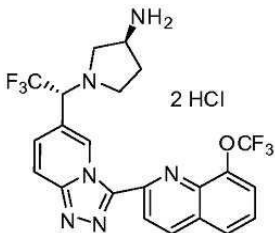
[0727]

[0728] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0729]

단계 A에서 2-에틸아닐린 대신에 2-사이클로프로필아닐린을 이용해서 실시예 37의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453 (M+H).

[0730] 실시예 40



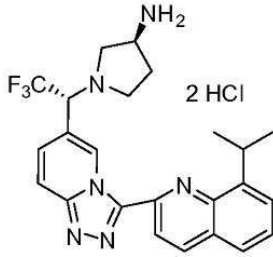
[0731]

[0732] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0733]

아닐린 단계 A에서 2-에틸아닐린 대신에 2-(트라이플루오로메톡시)아닐린을 이용해서 실시예 37에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 497 (M+H).

[0734] 실시예 41

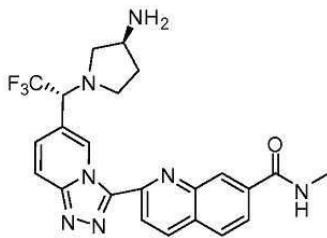


[0735]

[0736] (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0737] 단계 A에서 2-에틸아닐린 대신에 2-아이소프로필아닐린을 이용해서 실시예 37의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 455 (M+H).

[0738] 실시예 42

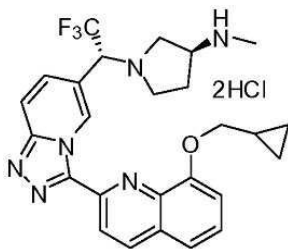


[0739]

[0740] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-메틸퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0741] 단계 D에서 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 메틸아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 470 (M+H).

[0742] 실시예 43

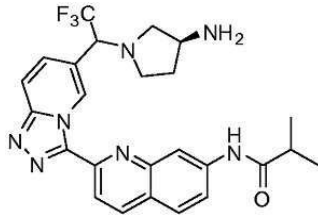


[0743]

[0744] (S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-N-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0745] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 대신에 tert-부틸 메틸((S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 이용하고, 단계 F에서 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 497 (M + H).

[0746] 실시예 44



[0747]

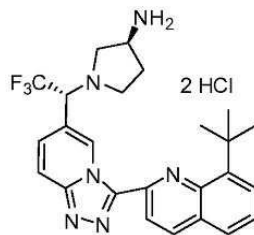
[0748] N-(2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소뷰티르아마이드

[0749] 단계 A: tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-브로모퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0750] 단계 B: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소뷰티르아마이드퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(50mg, 0.085 mmol), 아이소뷰티르아마이드(18.4mg, 0.211 mmol), K_3PO_4 (53.8mg, 0.254 mmol) 및 $Cu(I)I$ (1.61mg, 0.0085 mmol)를 40ml 테플론(Teflon)(등록상표)제 뚜껑달린 바이알 속에서 칭량하였다. 이 바이알을 N_2 로 퍼지시키고 나서 톨루엔(20ml) 및 N1,N2-다이메틸에탄-1,2-디아민(4.55 μ l, 0.042 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 밀봉하고, 90 $^{\circ}C$ 까지 하룻밤 가열하고, 그 후, 이 반응은 TLC에 의해 완료된다. 조질의 반응물을 농축시키고 나서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(10% MeOH/DCM로 용리)에 의해 정제시켜, 목적으로 하는 생성물(55mg, 수율 97%)을 수득하였다.

[0751] 단계 C: N-(2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소뷰티르아마이드의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소뷰티르아마이드퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(56mg, 0.094 mmol)를 100ml 1구 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고, 클로로포름 5ml 중에 용해시키고 나서, HCl(937 μ l, 3.7 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 이어서 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이때 탈보호가 완료되어, 연한 황색 침전물이 생성되었다. 이 반응물을 진공 하 농축시켜, N-(2-(6-(1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소뷰티르아마이드(32mg, 수율 69%)를 연한 황색 반고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 498.2 (M+H).

[0752] 실시예 45

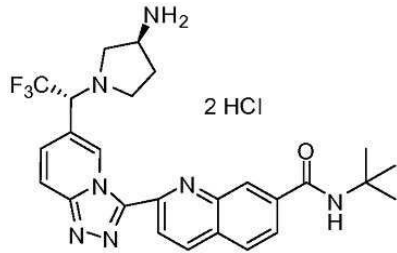


[0753]

[0754] (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0755] 단계 A에서 2-에틸아닐린 대신에 2-tert-부틸아닐린을 이용해서, 실시예 37의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 469 (M+H).

[0756] 실시예 46

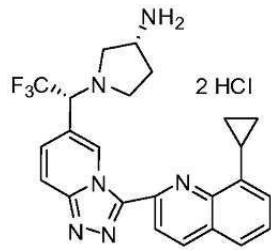


[0757]

[0758] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-부틸퀴놀린-7-카복사마이드 다이하이드로클로라이드

[0759] 단계 D에서 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 tert-부틸아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 512 (M+H).

[0760] 실시예 47

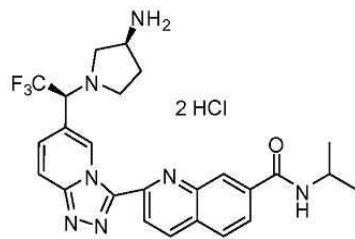


[0761]

[0762] (R)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0763] 단계 D에서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453 (M+H).

[0764] 실시예 48



[0765]

[0766] 2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복사마이드 다이하이드로클로라이드

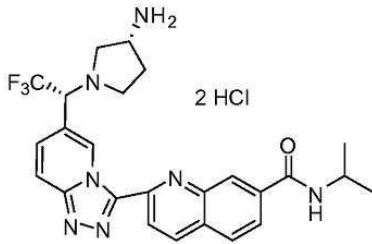
[0767] 단계 A: (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올의 제조: 오토클레이브 속에서 IPA(200ml) 및 톨루엔(50ml) 중 t-BuOH 중 1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(실시예 9B, 단계 A; 85.0g, 406 mmol) 및 1.0M KOtBu(8.11ml, 8.11 mmol)의 용액에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-비나프틸]}[(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄디아민(0.991g, 0.81 mmol)(Strem Chemicals)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 사이클에서 3회 진공 충전시켜 탈기시켰다. 오토클레이브에 300 psi의 압력에서 수소를 도입시키고 나서, 스태프 밸브를 서서히 개방시켜서 20 psi로 저감시켰다. 이 절차를 3회 반복한 후, 오토클레이브를 수소로 520 psi로 가압시켰다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2일 동안 격렬하게 교반하였다(내부 압력이 200 psi 이하로 떨어질 경우 압력을 520 psi로 재충전시켰다). 압력을 방출하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트(300ml) 및 10% 시트르산 용액(50ml)을 첨가하였다. 유기층을

분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (3:1 DCM/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(83.5g, 97.3%)을 백색 고체로서 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산류:10% (1:1 MeOH/EtOH), 77.2% e.e. (R)-거울상이성질체)에 의해 결정하였다. (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(171g, 808 mmol, 77.2% e.e.)을 4.5% 에틸 아세테이트/헥산(v/v)(3410ml) 중에 가열 환류 하에 용해시켰다. 완전한 용해 후, 주위 온도로 하룻밤 서서히 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척 후 건조시켜 (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올(97.1g, 56.8%)을 백색 고체로서 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산류: 10% (1:1 MeOH/EtOH), 98.9% e.e. (R)-거울상이성질체)에 의해 결정하였다.

[0768] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 C에서의 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올 대신에 (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올을 이용해서, 실시예 9B의 단계 C 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0769] 단계 C: 2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 498 (M+H).

[0770] 실시예 49

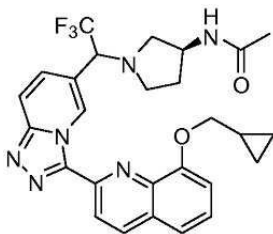


[0771]

[0772] 2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0773] 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 1의 단계 A 내지 D의 절차에 따라 제조됨)를 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 498 (M+H).

[0774] 실시예 50



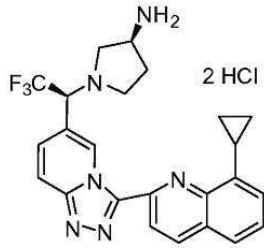
[0775]

[0776] N-((3S)-1-(1-(3-(8-사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)아세트아마이드

[0777] 다이클로로메탄(4ml) 중 (3S)-1-(1-(3-(8-사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민(실시예 5; 0.15g, 0.27 mmol), DIEA(0.14ml, 0.81 mmol) 및 아세트산 무수물(0.038ml, 0.41 mmol)의 용액을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(15ml)와 물(5ml) 간에 분별하였다. 유기층을 분액시키고, 수성 1N HCl(5ml), 물 및 염수로 세척하고 나

서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 *N*-((3*S*)-1-(1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)아세트아마이드(0.076g, 54%)를 수득하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 525 (M + H).

[0778] 실시예 51

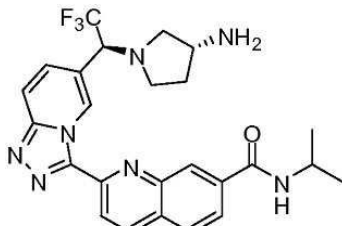


[0779]

[0780] (*S*)-1-((*S*)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0781] 단계 C에서의 (*S*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올 대신에 (*R*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 C 내지G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 453 (M+H).

[0782] 실시예 52

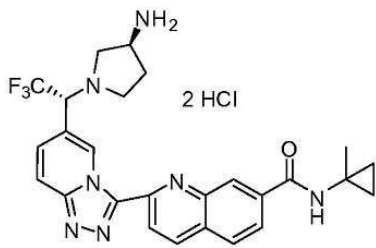


[0783]

[0784] 2-(6-((*S*)-1-((*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-*N*-아이소프로필퀴놀린-7-카복스아마이드

[0785] 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3*S*)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*R*)-1-((*S*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 498 (M+H).

[0786] 실시예 53

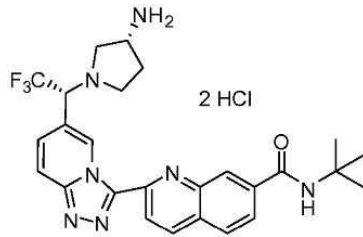


[0787]

[0788] 2-(6-((*R*)-1-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-*N*-(1-메틸사이클로프로필)퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0789] 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3*S*)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 1-메틸사이클로프로판아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 510 (M+H).

[0790] 실시예 54

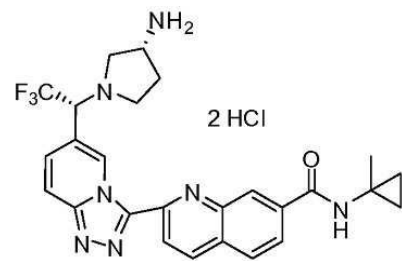


[0791]

[0792] 2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-부틸퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0793] 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 tert-부틸아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 512 (M+H).

[0794] 실시예 55

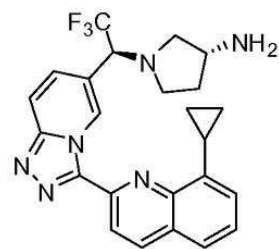


[0795]

[0796] 2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-(1-메틸사이클로프로필)퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0797] 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 1-메틸사이클로프로판아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 510 (M+H).

[0798] 실시예 56



[0799]

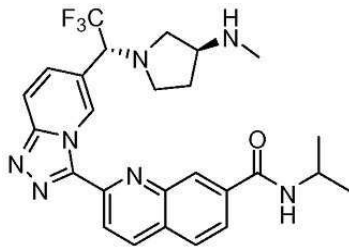
[0800] (R)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

[0801] 단계 A: 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 A에서 2-에틸아닐린 대신에 2-사이클로프로필아닐린을 이용해서, 실시예 37의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0802] 단계 B: (R)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용하고, 또한 단계 F에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재

된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453.2 (M+H).

[0803] 실시예 57

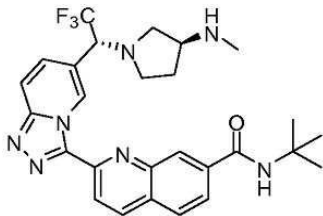


[0804]

[0805] N-아이소프로필-2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카복스아마이드

[0806] *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필카바모일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 메틸((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 512 (M+H).

[0807] 실시예 58

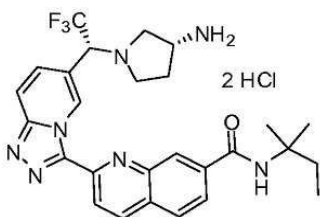


[0808]

[0809] N-tert-부틸-2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카복스아마이드

[0810] 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필카바모일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 메틸((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트로 대체하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 *tert*-부틸아민을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 526.3 (M+H).

[0811] 실시예 59

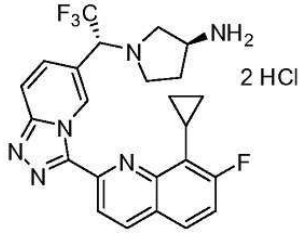


[0812]

[0813] 2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-펜틸퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0814] 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민 대신에 2-메틸부탄-2-아민을 이용해서, 실시예 30에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 526 (M+H).

[0815] 실시예 60



[0816]

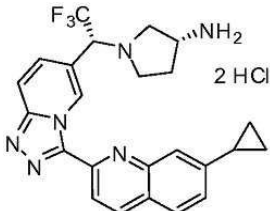
[0817] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0818] 단계 A: 8-브로모-7-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-에틸아닐린 대신에 2-브로모-3-플루오로아닐린을 이용해서, 실시예 37의 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0819] 단계 B: 8-사이클로프로필-7-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 톨루엔(20ml) 및 물(2ml) 중 8-브로모-7-플루오로-2-메틸퀴놀린(1.00g, 4.17 mmol), Pd(OAc)₂(0.047g, 0.21 mmol), P(Cy)₃(0.13g, 0.46 mmol), K₃PO₄(3.09g, 14.6 mmol) 및 사이클로프로필보론산(0.72g, 8.33 mmol)의 용액을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(5ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(3:1 헥산/DCM)에 의해 정제시켜 8-사이클로프로필-7-플루오로-2-메틸퀴놀린(0.78g, 92.7%)을 오일로서 수득하였다.

[0820] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-사이클로프로필-7-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

[0821] 실시예 61



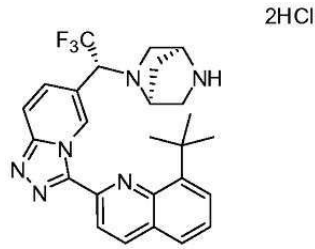
[0822]

[0823] (R)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0824] 단계 A: tert-부틸 (R)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 7-브로모퀴놀린-2-카브알데하이드 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0825] 단계 B: (R)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 A에서의 tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (R)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 3의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 453 (M+H).

[0826] 실시예 62

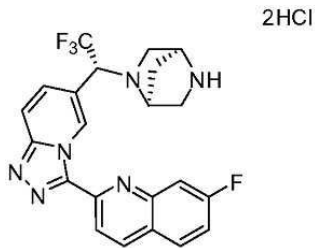


[0827]

[0828] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-tert-부틸퀴놀린

[0829] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-tert-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 481 (M+1)이 검출되었다.

[0830] 실시예 63

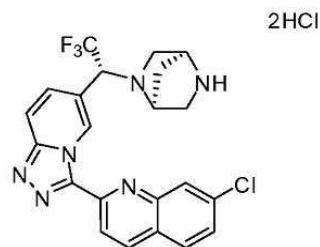


[0831]

[0832] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-플루오로퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0833] 단계 B: 단계 C에서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드(3-플루오로아닐린을 이용해서 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조됨)을 이용해서 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 443 (M+1)이 검출되었다.

[0834] 실시예 64

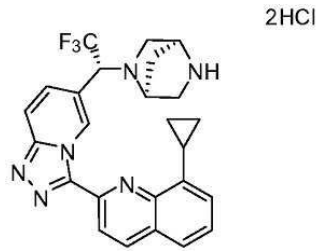


[0835]

[0836] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-클로로퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0837] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-클로로퀴놀린-2-카브알데하이드(3-클로로아닐린을 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조됨)를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 459 (M+1)이 검출되었다.

[0838] 실시예 65

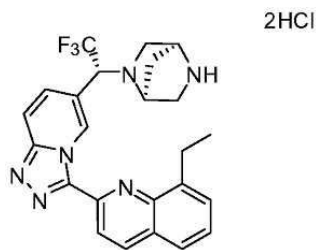


[0839]

[0840] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-사이클로프로필퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0841] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 465 (M+1)이 검출되었다.

[0842] 실시예 66

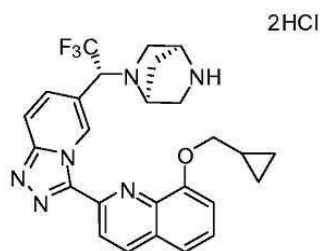


[0843]

[0844] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-에틸퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0845] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-에틸퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 453 (M+1)이 검출되었다.

[0846] 실시예 67

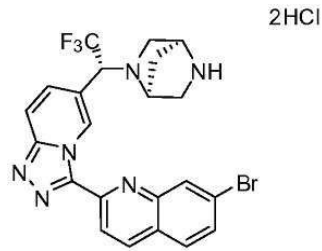


[0847]

[0848] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0849] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 495 (M+1)이 검출되었다.

[0850] 실시예 68

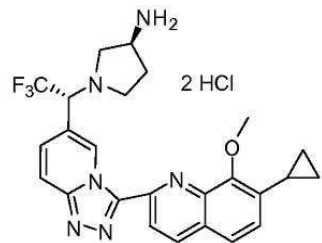


[0851]

[0852] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-브로모퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0853] 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-브로모퀴놀린-2-카브알데하이드(3-브로모아닐린을 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조됨)를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 504 (M+1)이 검출되었다.

[0854] 실시예 69



[0855]

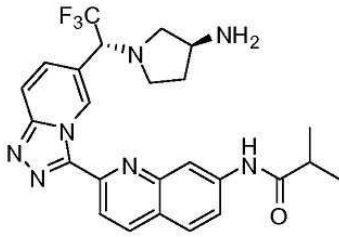
[0856] (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0857] 단계 A: 7-브로모-8-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: NMP(20ml) 중 7-브로모-2-메틸퀴놀린-8-올(4.10g, 14.64 mmol) 및 Cs₂CO₃(11.92g, 36.59 mmol)의 용액에 아이오도메탄(1.01ml, 16.10 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도까지 가온시키고, 주위 온도에서 40분 동안 교반하였다. 물(30ml)을 첨가하고, DCM(30ml)으로 추출하고 나서, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(DCM) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-8-메톡시-2-메틸퀴놀린(3.62g, 91.23%)을 오일로서 수득하였다.

[0858] 단계 B: 7-사이클로프로필-8-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 톨루엔(4ml) 및 물(0.4ml) 중 7-브로모-8-메톡시-2-메틸퀴놀린(1.00g, 3.97 mmol), Pd(OAc)₂(0.045g, 0.198 mmol), P(Cy)₃(0.122g, 0.44 mmol) 및 사이클로프로필보론산(0.68g, 7.93 mmol)의 용액을 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(5ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 7-사이클로프로필-8-메톡시-2-메틸퀴놀린(0.84g, 99%)을 오일로서 수득하였다.

[0859] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 7-사이클로프로필-8-메톡시-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483 (M+H).

[0860] 실시예 70

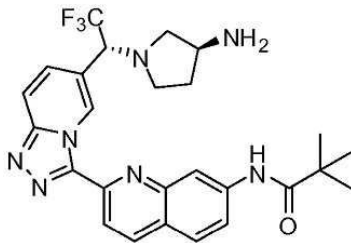


[0861]

[0862] N-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소뷰티르아마이드

[0863] 단계 B에서의 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 9B의 단계 A 내지 E)로 대체해서, 실시예 44의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 498.2 (M+H).

[0864] 실시예 71

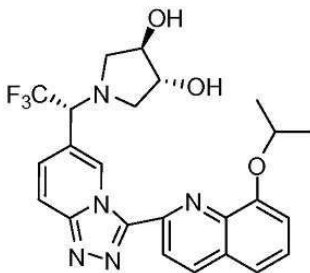


[0865]

[0866] N-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)피발아마이드

[0867] 단계 B에서의 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 아이소프로필아마이드를 tert-부틸아마이드로 대체해서, 실시예 44의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 512.2 (M+H).

[0868] 실시예 72

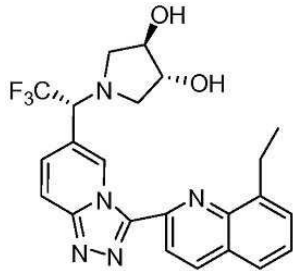


[0869]

[0870] (3R,4R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3,4-다이올

[0871] 단계 D에서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-다이올을 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 488 (M+H).

[0872] 실시예 73

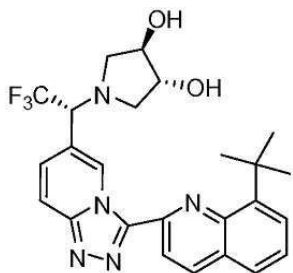


[0873]

[0874] (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(8-에틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3,4-다이올

[0875] 단계 D에서 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-다이올을 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-에틸퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 458 (M+H).

[0876] 실시예 74

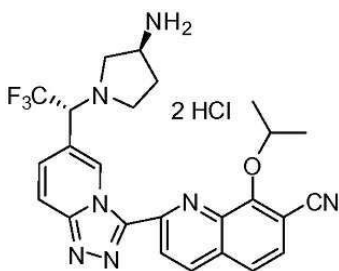


[0877]

[0878] (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3,4-다이올

[0879] 단계 D에서 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-다이올을 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-*tert*-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 486 (M+H).

[0880] 실시예 75



[0881]

[0882] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-아이소프로폭시퀴놀린-7-카보나이트릴 다이하이드로클로라이드

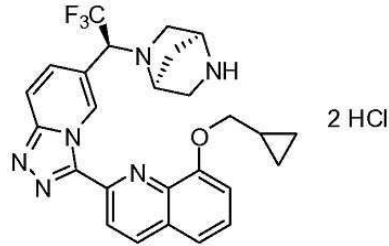
[0883] 단계 A: 7-브로모-8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(20ml) 중 7-브로모-2-메틸퀴놀린-8-올(1.00g, 4.20 mmol), K₂CO₃(1.74g, 12.6 mmol) 및 2-아이오도프로판(0.84ml, 8.40 mmol)의 용액을 밀봉관 속에서 88°C에서 24시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(50ml) 및 물(30ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린(1.13g, 96.0%)을 오일로서 수득하였다.

[0884] 단계 B: 8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린-7-카보나이트릴의 제조: DMA(5ml) 중 7-브로모-8-아이소프로폭시-2-메

틸퀴놀린(1.13g, 4.03 mmol), PdCl₂(dppf) 다이클로로메탄 부가물(0.165g, 0.202 mmol), 아연(0.063g, 0.97 mmol) 및 다이사이아노아연(0.31g, 2.62 mmol)의 용액을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 물(10mℓ) 및 에틸 아세테이트(20mℓ)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(DCM) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린-7-카보나이트릴(0.83g, 91.1%)을 고체로서 수득하였다.

[0885] 단계 C: 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-아이소프로폭시퀴놀린-7-카보나이트릴 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린-7-카보나이트릴을 이용해서 실시예 37에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 496 (M+H).

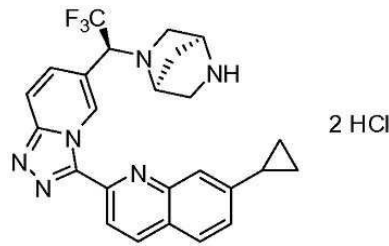
[0886] 실시예 76



[0887] [0888] 2-(6-((S)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0889] (1S,4S)-tert-부틸 5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 대신에 (1S,4S)-tert-부틸 5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용해서, 실시예 67에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 495 (M+H).

[0890] 실시예 77



[0891] [0892] 2-(6-((S)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-사이클로프로필퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[0893] 단계 A: (1S,4S)-tert-부틸 5-((S)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트의 제조: (1S,4S)-tert-부틸-5-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 (1S,4S)-tert-부틸-5-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트로 대체해서, 실시예 68의 방법에 따라 제조하였다.

[0894] 단계 B: 2-(6-((S)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-7-사이클로프로필퀴놀린 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 (1S,4S)-tert-부틸 5-((S)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트로 대체해서, 실시예 3의 방법에 따라 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 465 (M+H).

[0895] 실시예 78

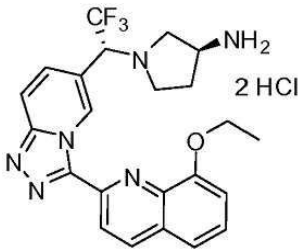


[0896]

[0897] (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3,4-다이올

[0898] 단계 D에서 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-다이올을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 470 (M+H).

[0899] 실시예 79

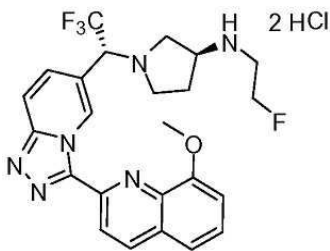


[0900]

[0901] (S)-1-((R)-1-(3-(8-에톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

[0902] 단계 A에서의 2-아이오도프로판 대신에 아이오도에탄을 이용해서, 실시예 31에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457 (M+H).

[0903] 실시예 80



[0904]

[0905] (S)-N-(2-플루오로에틸)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0906] 단계 A: (S)-벤질 3-(*tert*-부톡시카보닐(2-플루오로에틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 무수 DMF(15ml) 중 (S)-벤질 3-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.3g, 7.1 mmol) 및 1-플루오로-2-브로모에탄의 용액에 미네랄 오일(0.43g, 10.7 mmol) 중 수소화나트륨의 60% 분산액을 첨가하였다. 이 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50ml)과 에틸 아세테이트(100ml) 간에 분별시켰다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40M; 10-20% 에틸 아세테이트/헥산 구매)에 의해 정제시켜 (S)-벤질 3-(*tert*-부톡시카보닐(2-플루오로에틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.77g, 35%)를 수득하였다.

[0907] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일(2-플루오로에틸)카바메이트의 제조: 에탄올(12ml) 중 5% Pd/C(1.4g, 2.2 mmol)의 현탁액에 메탄올(5ml) 중 (S)-벤질 3-(*tert*-부톡시카보닐(2-플루오로에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.44g, 21.6 mmol)의 용액을 서서히 첨가

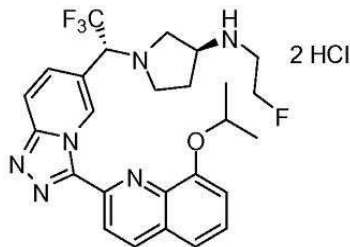
하였다. 이 혼합물을 진공배기시키고, 질소로 도로 충전시킨 후, 배기시키고 나서 수소로 도로 충전시킨 후, 수소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고, 메탄올(50ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 (*S*)-*tert*-부틸 2-플루오로에틸(피롤리딘-3-일)카바메이트를 얻었다. 무수 THF(5ml) 중 (*S*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(0.97g, 2.82 mmol)의 용액에 (*S*)-*tert*-부틸 2-플루오로에틸(피롤리딘-3-일)카바메이트(0.92g, 3.95 mmol) 및 K₂CO₃(0.59g, 4.23 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반 하에 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 이 혼합물을 물(12ml)과 에틸 아세테이트(30ml) 간에 분별시켰다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 25M; 10% 에틸 아세테이트: 헥산류)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일(2-플루오로에틸)카바메이트(0.58g, 48%)를 수득하였다.

[0908] 단계 C: *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일(2-플루오로에틸)카바메이트(0.58g, 1.36 mmol)로 대체해서, 실시예 9B의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하여 *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(0.523g, 92%)를 수득하였다.

[0909] 단계 D: *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 및 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(0.044g, 0.237 mmol) 대신에 *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(0.10g, 0.237 mmol)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 589 (M + H).

[0910] 단계 E: (*S*)-*N*-(2-플루오로에틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트로 대체해서 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M + H).

[0911] 실시예 81



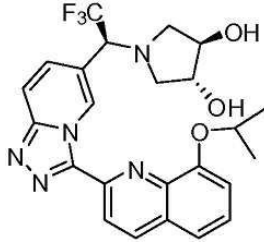
[0912] (*S*)-*N*-(2-플루오로에틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0914] 단계 A: *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(0.10g, 0.237 mmol)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드(0.051g, 0.237 mmol)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 617 (M + H).

[0915] 단계 B: (*S*)-*N*-(2-플루오로에틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 G에서 *tert*-부틸 2-플루오로에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트로 대체해서, 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 517 (M + H).

[0916] 실시예 82

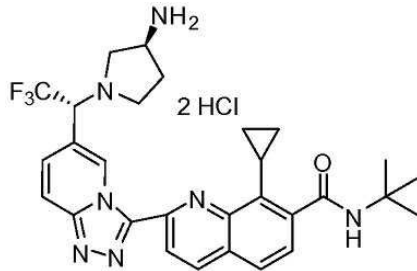


[0917]

[0918] (3R,4R)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3,4-다이올

[0919] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-다이올을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 488 (M + H).

[0920] 실시예 83



[0921]

[0922] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-부틸-8-사이클로프로필퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드

[0923] 단계 A: 2-사이클로프로필-3-나이트로벤조산의 제조: 톨루엔(4ml) 및 물(1ml) 중 2-브로모-3-나이트로벤조산 (1.17g, 4.28 mmol), Pd(OAc)₂(0.048g, 0.21 mmol), P(Cy)₃(0.132g, 0.471 mmol), K₃PO₄(3.18g, 15.0 mmol) 및 사이클로프로필보론산(0.735g, 8.56 mmol)의 용액을 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(5ml)을 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 포화 황산수소나트륨으로 약 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 2-사이클로프로필-3-나이트로벤조산(0.63g, 71.0%)을 고체로서 수득하였다.

[0924] 단계 B: 3-아미노-2-사이클로프로필벤조산의 제조: 메탄올(10ml) 중 2-사이클로프로필-3-나이트로벤조산(0.63g, 3.04 mmol) 및 5% Pt/C(0.59g, 0.152 mmol)의 용액에 수소 40 psi를 주입하고 3시간 동안 진탕시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 메탄올(10ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 3-아미노-2-사이클로프로필벤조산(0.51g, 94.1%)을 고체로서 수득하였다.

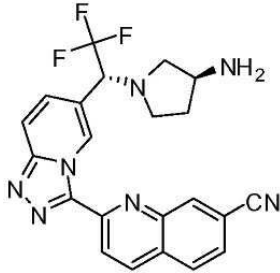
[0925] 단계 C: 8-사이클로프로필-2-메틸퀴놀린-7-카복실산의 제조: 6N HCl(8ml) 중 3-아미노-2-사이클로프로필벤조산 (0.507g, 2.86 mmol)의 용액에 (E)-부트-2-엔알(0.47ml, 5.72 mmol)을 환류 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 수산화나트륨으로 약 pH 12로 염기성화시키고 DCM(20ml)을 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 포화 황산수소나트륨으로 약 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 수층을 이어서 3:1 CHCl₃/IPA(2×30ml)로 추출하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 8-사이클로프로필-2-메틸퀴놀린-7-카복실산(0.18g, 27.7%)을 고체로서 수득하였다.

[0926] 단계 D: N-tert-부틸-8-사이클로프로필-2-메틸퀴놀린-7-카복스아마이드의 제조: DMF(1ml) 중 8-사이클로프로필-2-메틸퀴놀린-7-카복실산(0.050g, 0.220 mmol) 및 2-메틸프로판-2-아민(0.116ml, 1.10 mmol)의 용액에 HATU(0.125g, 0.33 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 25M 칼럼, 0-90% CH₃CN/물 구매;

25 칼럼 용적)에 의해 직접 정제시켜 *N-tert*-부틸-8-사이클로프로필-2-메틸퀴놀린-7-카복사마이드(0.033g, 53.1%)를 고체로서 수득하였다.

[0927] 단계 E: 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-tert-부틸-8-사이클로프로필퀴놀린-7-카복사마이드 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 *N-tert*-부틸-8-사이클로프로필-2-메틸퀴놀린-7-카복사마이드를 이용해서, 실시예 37에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 552(M+H).

[0928] 실시예 84

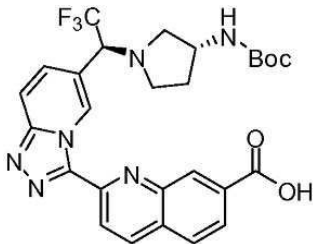


[0929]

[0930] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카보나이트릴

[0931] 단계 B에서의 8-메톡시-2-카브알데하이드를 7-시아아노퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 31의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (-) m/z 436 (M1-H).

[0932] 실시예 85

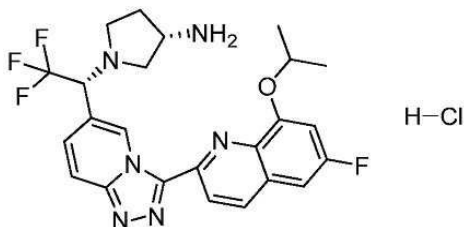


[0933]

[0934] 2-(6-((S)-1-((R)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-카복실산

[0935] *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 (R)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 30에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (-) m/z 555(M1-H).

[0936] 실시예 86



[0937]

[0938] (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0939] 단계 A: 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올의 제조: 환류 중인 6N HCl(50ml) 중의 2-아미노-5-플루오로페놀(5.0g, 39 mmol)에 (E)-부트-2-엔알(5.5g, 79 mmol)을 10분에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 가열 환류시키고 나서 냉각시킨 후 NH₄OH의 첨가에 의해 중화(pH = 7 내지 8)시켰다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올(5.7g, 수율 82%)을

흑색 오일로서 수득하였고, 이것은 정치 시 고형화되었다.

[0940] 단계 B: 6-플루오로-8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(20ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올(1.0g, 5.6 mmol)에 2-아이오도프로판(1.9g, 11 mmol) 및 K₂CO₃(2.3g, 17 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 70°C 까지 20시간 동안 밀봉관 속에서 가열하고 나서 냉각시켰다. 물을 첨가하고 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기상들을 합하여 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 6-플루오로-8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린(1.1g, 수율 89%)을 검은색 오일로서 수득하였다.

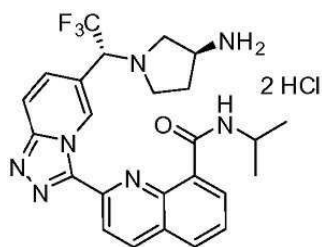
[0941] 단계 C: 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 주위 온도에서 다이옥산/물(3.5ml/0.3ml) 중 6-플루오로-8-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린(1.1g, 5.02 mmol)에 이산화셀렌(0.668g, 6.02 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2 내지 3시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 여과시키고, 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 물질을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드(410mg, 수율 35.0%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0942] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(100mg, 0.266 mmol) 및 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드(62.1mg, 0.266 mmol)를 에탄올(5ml) 중에서 주위 온도에서 72시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(157mg, 수율 99.8%)를 황색 페이트스로서 수득하였다.

[0943] 단계 E: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(10ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(157mg, 0.266 mmol)에 아이오도소벤젠 다이아세테이트(94.2mg, 0.292 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(124mg, 수율 79.3%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0944] 단계 F: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(120mg, 0.204 mmol)에 TFA(2ml)를 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 교반하였다. 건조 상태로 농축 후, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 에터 중 2N HCl에 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과 후, 고진공 하에 건조시켜 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(105mg, 수율 105%)을 하이드로클로라이드 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 489(M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{26} = +1.43^\circ$ (c = 0.93, MeOH).

[0945] 실시예 87



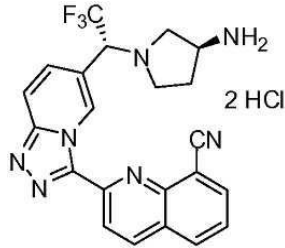
[0946] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-

[0947]

일)-N-아이소프로필퀴놀린-8-카복사아마이드 다이하이드로클로라이드

[0948] 단계 C에서의 3-아미노-2-사이클로프로필벤조산 대신에 2-아미노벤조산을 이용하고, 단계 D에서의 2-메틸프로판-2-아민을 프로판-2-아민으로 대체해서, 실시예 83의 단계 C 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 498(M+H).

[0949] 실시예 88



[0950]

[0951] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-카보나이트릴 다이하이드로클로라이드

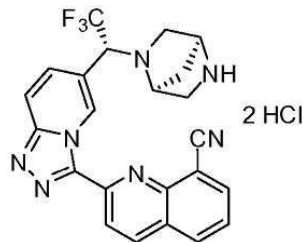
[0952] 단계 A: 2-메틸퀴놀린-8-일 트라이플루오로메탄설포네이트의 제조: 무수 다이클로로메탄(200ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(10.0g, 62.8 mmol) 및 2,6-루티딘(10.2ml, 88 mmol)의 용액을 -20℃까지 냉각시키고, 트라이플루오로메탄설포산 무수물(12.7ml, 75.4 mmol)으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반하고 나서 물(50ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40 M; 5% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 2-메틸퀴놀린-8-일 트라이플루오로메탄설포네이트(18g, 98%)를 수득하였다.

[0953] 단계 B: 2-메틸퀴놀린-8-카보나이트릴의 제조: 아세토나이트릴(26ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-일 트라이플루오로메탄설포네이트(3.0g, 10.3 mmol)의 용액에 사이안화나트륨(1.0g, 20.6 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 질소 하에 10분 동안 탈기시키고 나서, 요오드화구리(I)(0.20g, 1.03 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.60g, 0.52 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)로 희석시키고, 셀라이트(Celite)를 통해서 여과시키고 나서, 에틸 아세테이트(50ml)로 세척하였다. 여과액을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40 M; 20% 에틸 아세테이트: 헥산류)에 의해 정제시켜 2-메틸퀴놀린-8-카보나이트릴(1.70g, 98%)을 수득하였다.

[0954] 단계 C: 2-포르밀퀴놀린-8-카보나이트릴의 제조: 1,4-다이옥산(50ml) 및 물(1ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-카보나이트릴(1.70g, 10.1 mmol)의 용액에 이산화셀렌(2.80g, 25.3 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 7시간 동안 가열 환류시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 형성된 고체를 셀라이트(Celite)(등록상표)의 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트/다이클로로메탄(50ml)의 1:1 혼합물로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40M; 1% MeOH: 다이클로로메탄)에 의해 정제시켜 2-포르밀퀴놀린-8-카보나이트릴(1.51g, 82%)을 수득하였다.

[0955] 단계 D: 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-카보나이트릴 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 및 2-포르밀퀴놀린-8-카보나이트릴을 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 438 (M + H).

[0956] 실시예 89



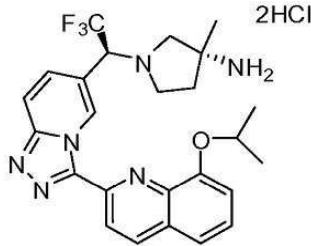
[0957]

[0958] 2-(6-((R)-1-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아

아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-카보나이트릴 다이하이드로클로라이드

[0959] *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (1S,4S)-*tert*-부틸 5-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 2-포르밀퀴놀린-8-카보나이트릴을 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 450 (M + H).

[0960] 실시예 90

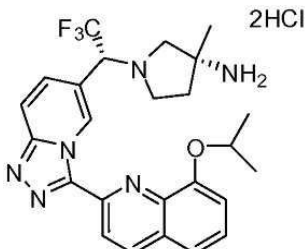


[0961]

[0962] (R)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0963] (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) *m/z* 485 (M+1)이 검출되었다.

[0964] 실시예 91

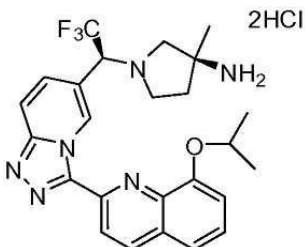


[0965]

[0966] (R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0967] (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)을 이용하고, 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) *m/z* 485 (M+1)이 검출되었다.

[0968] 실시예 92



[0969]

[0970] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0971] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용해서, 실시예 1의 단계 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

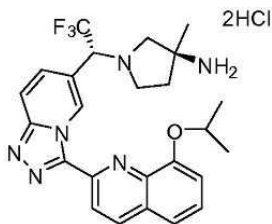
[0972] 단계 B: *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일 카바메이트를 이용해서, 실시예 1의 단계 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0973] 단계 C: *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-((E)-2-((8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: 에탄올(25ml) 중 *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.30g, 3.34 mmol)의 용액에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드(0.719g, 3.34 mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(C18, 300g, 10% MeCN/물 to 95% MeCN/물 over 25 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-((E)-2-((8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.33g, 2.27 mmol, 수율 67.9%)를 수득하였다.

[0974] 단계 D: *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: DCM(20ml) 중 *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-((E)-2-((8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.33g, 2.27 mmol)의 교반된 용액에 아이오도 벤젠 다이아세테이트(0.949g, 2.95 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고 나서, 에틸 아세테이트와포화 수성 NaHCO₃ 간에 분별시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1:3 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.30g, 98%)를 수득하였다.

[0975] 단계 E: (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: DCM(20ml) 중 *tert*-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.30g, 2.22 mmol)의 교반 용액에 다이옥산(5.56ml, 22.2 mmol) 중 4N HCl을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 다이에틸 에터(100ml)를 이 반응 혼합물에 첨가하였다. 이 현탁액을 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드(1.20g, 97%)를 수득하였다. MS APCI (+) *m/z* 485 (M+1)이 검출되었다. 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = -2.14^\circ$ (c = 0.97, MeOH).

[0976] 실시예 93

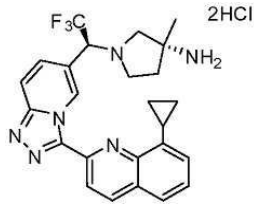


[0977]

[0978] (S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0979] (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일 카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) *m/z* 485 (M+1)이 검출되었다.

[0980] 실시예 94

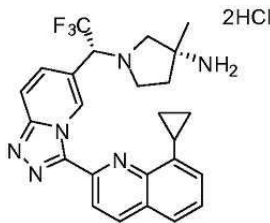


[0981]

[0982] (R)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0983] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체하고, 실시예 8의 단계 A에 기재된 카이털 크로마토그래피 조건에 따라서 거울상이성질체를 분리한 후, 실시예 8의 단계 B에 따라 HCl염의 제조를 행하여, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 467 (M+1)이 검출되었다.

[0984] 실시예 95

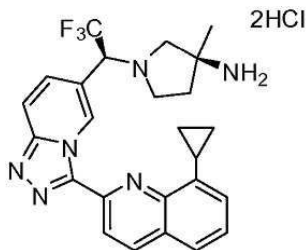


[0985]

[0986] (R)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0987] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 467 (M+1)이 검출되었다.

[0988] 실시예 96

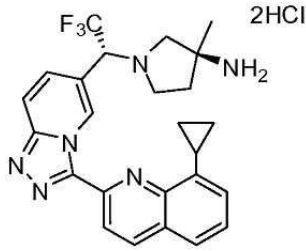


[0989]

[0990] (S)-1-((S)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0991] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체하고, 또한 실시예 8, 단계 A에 기재된 카이털 크로마토그래피 조건에 따라 거울상이성질체를 분리시킨 후, 실시예 8의 단계 B에 따라서 HCl염의 제조를 행하여, 실시예 1의 단계 A 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 467 (M+1)이 검출되었다.

[0992] 실시예 97

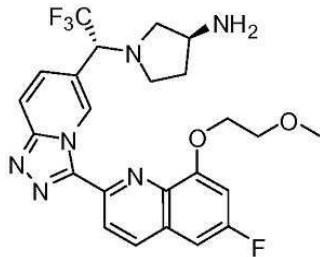


[0993]

[0994] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0995] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 467 (M+1)이 검출되었다.

[0996] 실시예 98

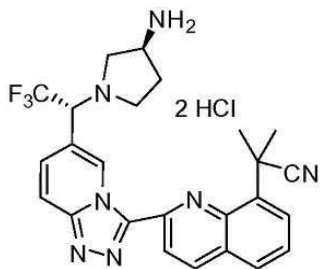


[0997]

[0998] (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로에틸-1-(3-(6-플루오로-8-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[0999] 단계 B의 2-아이오도프로판을 1-브로모-2-메톡시에탄(32mg, 수율 64%)로 대체해서, 실시예 86에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 505 (M+H).

[1000] 실시예 99



[1001]

[1002] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판나이트릴다이하이드로클로라이드

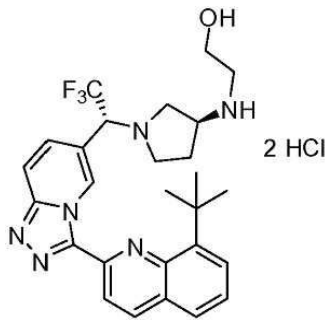
[1003] 단계 A: 8-(브로모메틸)-2-메틸퀴놀린의 제조: 사염화탄소(50ml) 중 2,8-다이메틸퀴놀린(3.00g, 19.1 mmol)의 용액에 벤조일 퍼옥사이드(0.0139g, 0.057 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(3.57g, 20.0 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(100ml) 중에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 8-(브로모메틸)-2-메틸퀴놀린(1.50g, 33.3%)을 고체로서 수득하였다.

[1004] 단계 B: 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세트나이트릴의 제조: DMSO(20ml) 중 8-(브로모메틸)-2-메틸퀴놀린(1.50g, 6.35 mmol)의 용액에 NACN(0.62g, 12.7 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. 물(100ml) 및 에터(100ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세트나이트릴(0.75g, 58.3%)을 고체로서 수득하였다.

[1005] 단계 C: 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판나이트릴의 제조: 20 내지 35℃에서 DMSO(15ml) 중 60% NaH(0.33g, 8.15 mmol)의 혼합물에 THF(5ml) 중 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세트나이트릴(0.75g, 3.70 mmol) 및 아이오도메탄(0.58ml, 9.26 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 염수(40ml) 및 에터(50ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(30:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판나이트릴(0.17g, 22.1%)을 고체로서 수득하였다.

[1006] 단계 D: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판나이트릴다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판나이트릴을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 480(M+H).

[1007] 실시예 100



[1008]

[1009] 2-((S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올 다이하이드로클로라이드

[1010] 단계 A: (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐(2-tert-부톡시에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 빙욕 속에서 0℃까지 냉각된 무수 DMF(20ml) 중 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.50g, 7.80 mmol)의 용액에 미네랄 오일(0.47g, 11.7 mmol) 중 수소화나트륨의 60% 분산액을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 2-tert-부톡시에틸 메탄설포네이트(2.3g, 11.7 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 빙욕 속에서 0℃에서 교반하고 나서, 주위 온도로 서서히 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(50ml)과 에틸 아세테이트(100ml) 간에 분별시켰다. 층들을 분액시키고, 수성 1N HCl, 물 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40M; 20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐(2-tert-부톡시에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.87g, 88%)를 수득하였다.

[1011] 단계 B: (S)-tert-부틸 2-tert-부톡시에틸(피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: 단계 C에서의 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 (S)-벤질 3-(tert-부톡시카보닐(2-tert-부톡시에틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(2.87g, 6.82 mmol)를 이용해서, 실시예 20에 기재된 바와 같이 제조하여, 목적으로 하는 생성물을 정량적 수율로 수득하였다.

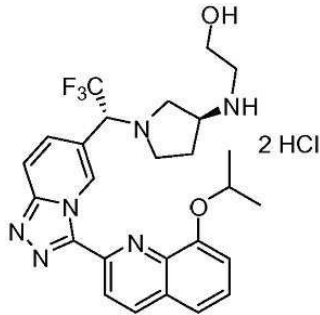
[1012] 단계 C: tert-부틸 2-tert-부톡시에틸((S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(1.69g, 81%) 대신에 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(1.50g, 4.37 mmol) 및 (S)-tert-부틸 2-tert-부톡시에틸(피롤리딘-3-일)카바메이트(2.0g, 6.98 mmol)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1013] 단계 D: tert-부틸 2-tert-부톡시에틸((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.55g, 93%) 대신에 tert-부틸 2-tert-부톡시에틸((S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(1.69g, 3.52 mmol)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1014] 단계 E: 2-((S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이

플루오로에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-*tert*-부톡시에틸 ((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 이용하고, 또한 8-*tert*-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 513 (M + H).

[1015] 실시예 101

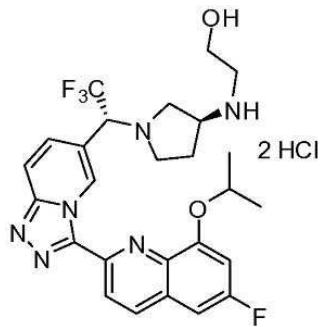


[1016]

[1017] 2-((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올 다이하이드로클로라이드

[1018] *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-*tert*-부톡시에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 515 (M + H).

[1019] 실시예 102

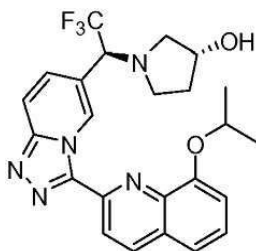


[1020]

[1021] 2-((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일아미노)에탄올 다이하이드로클로라이드

[1022] *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-*tert*-부톡시에틸((*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 대체해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 533 (M+H).

[1023] 실시예 103



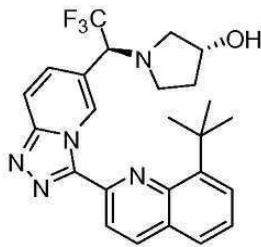
[1024]

[1025] (R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올

[1026] 단계 A: 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 A에서의 (브로모메틸)사이클로프로판 대신에 2-아이오도프로판을 이용해서, 실시예 5의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1027] 단계 B: (R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 472.1 (M+H).

[1028] 실시예 104

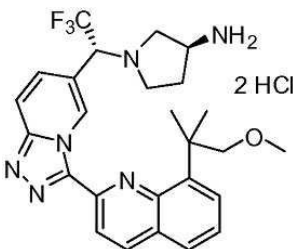


[1029] (R)-1-((S)-1-(3-(8-(*tert*-부틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올

[1030] 삭제

[1031] 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-*tert*-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 103에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 470.1 (M+H).

[1032] 실시예 105



[1033] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1035] 단계 A: 다이에틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)말로네이트의 제조: 다이옥산(25ml) 중 8-브로모-2-메틸퀴놀린(2.00g, 9.01 mmol), Pd(PtBu₃)₂(0.23g, 0.45 mmol), Cs₂CO₃(11.74g, 36.02 mmol) 및 디에틸 말로네이트(2.73ml, 18.01 mmol)의 용액을 118°C에서 밀봉관 속에서 1시간 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(30ml) 및 물(15ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(7:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 디에틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)말로네이트(2.24g, 82.54%)를 오일로서 수득하였다.

[1036] 단계 B: 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세트산의 제조: 물 및 아세트산(7.77ml) 중 디에틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)말로네이트(2.34g, 7.77 mmol), 6N HCl(7.77ml, 46.6 mmol)의 용액을 106°C에서 18시간 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 용매를 감압하에 제거하여 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세트산(1.56g, 99.8%)을 고체로서 수득하였다.

[1037] 단계 C: 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트의 제조: 건조 MeOH(100ml) 중 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세트산

(1.45g, 7.21 mmol)의 용액에 클로로트라이메틸실란(1.82ml, 14.4 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50ml)와 포화 중탄산나트륨(20ml) 간에 분별시켰다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트(1.35g, 87.0%)를 오일로서 수득하였다.

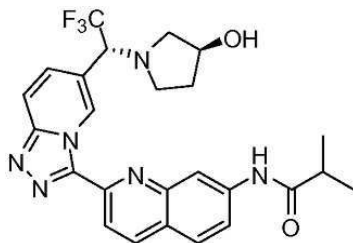
[1038] 단계 D: 메틸 2-(2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로파노에이트)의 제조: 20 내지 35℃에서 DMSO(15ml) 중 NaH(0.58g, 14.43 mmol)의 혼합물에 THF(5ml) 중 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트(1.35g, 6.272 mmol) 및 아이오도메탄(1.08ml, 17.25 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 염수(20ml) 및 에터(50ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로파노에이트(1.44g, 100%)를 오일로서 수득하였다. 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로파노에이트(1.44g, 6.28 mmol)를 THF(10ml)에 장입하고, THF 중 1N 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(12.56ml, 12.56 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 40분 동안 교반하였다. 아이오도메탄(0.78ml, 12.56 mmol)을 적가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 에터(50ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(8:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로파노에이트(0.67g, 43.9%)를 오일로서 수득하였다.

[1039] 단계 E: 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판-1-올의 제조: THF(10ml) 중 메틸 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로파노에이트(0.57g, 2.3 mmol)의 용액에 THF 중 1N LAH(5.9ml, 5.9 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 황산나트륨 10수화물(2.0g)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트(30ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판-1-올(0.43g, 85%)을 오일로서 수득하였다.

[1040] 단계 F: 8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸퀴놀린의 제조: DMSO(10ml) 중 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판-1-올(0.43g, 2.00 mmol) 및 아이오도메탄(0.37ml, 5.99 mmol)의 용액에 NaH(0.16g, 3.99 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 에터(40ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트)를 8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸퀴놀린(0.43g, 93.0%)을 오일로서 수득하였다.

[1041] 단계 G: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 499(M+H).

[1042] 실시예 106

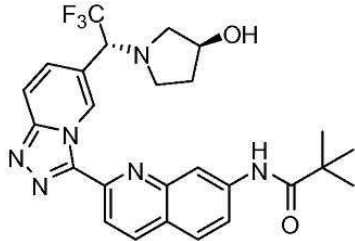


[1043] N-(2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이소부티르아마이드

[1045] 단계 A: (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올의 제조: 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-피롤리딘-3-올을 이용해서, 실시예 30의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1046] 단계 B: N-(2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)아이스뷰티르아마이드의 제조: *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올로 대체해서, 실시예 44의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 499.1 (M+H).

[1047] 실시예 107

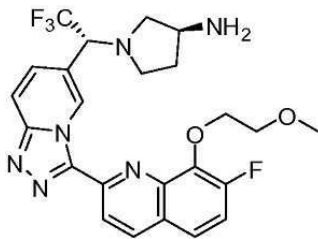


[1048]

[1049] N-(2-(6-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-((S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)피발아마이드

[1050] *tert*-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올로 대체하고, 아이소프로필아마이드를 *tert*-부틸아마이드로 대체해서, 실시예 44의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 513.3 (M+H).

[1051] 실시예 108

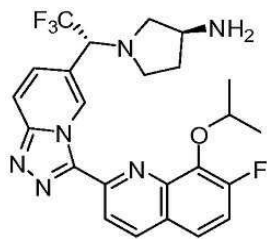


[1052]

[1053] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-플루오로-8-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1054] 단계 A에서의 2-아미노-5-플루오로페놀 대신에 2-아미노-6-플루오로페놀을 이용하고, 또한 단계 B에서 2-아이오도프로판 대신에 1-브로모-2-메톡시에탄을 이용해서, 실시예 86에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 505 (M+H).

[1055] 실시예 109

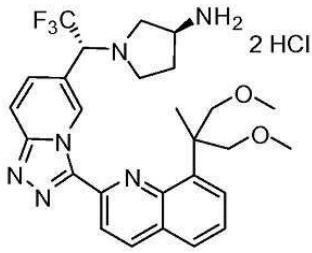


[1056]

[1057] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1058] 단계 A에서의 2-아미노-5-플루오로페놀 대신에 2-아미노-6-플루오로페놀을 이용해서, 실시예 86에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 489 (M+H).

[1059] 실시예 110

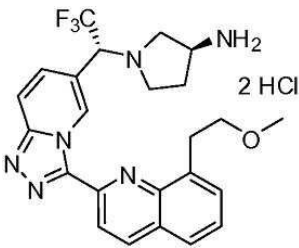


[1060]

[1061] (S)-1-((R)-1-(3-(8-(1,3-다이메톡시-2-메틸프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1062] 단계 D에서의 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트 대신에 다이에틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)말로네이트를 이용하여, 실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 529(M+H).

[1063] 실시예 111

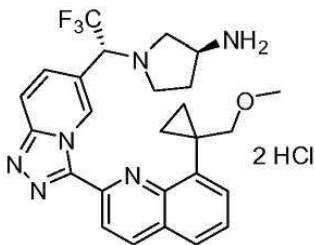


[1064]

[1065] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1066] 단계 D에서의 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트 대신에 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트를 이용해서, 실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471(M+H).

[1067] 실시예 112



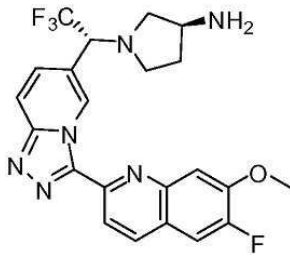
[1068]

[1069] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1070] 단계 A: 메틸 1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로판카복실레이트의 제조: DMSO(10ml) 및 THF(5ml) 중 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트(0.78g, 3.62 mmol)의 용액에 60% NaH(0.72g, 18.12 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 1-브로모-2-클로로에탄(0.90ml, 10.87 mmol)을 서서히 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 40시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 에터(50ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (7:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로판카복실레이트(0.416g, 47.6%)를 오일로서 수득하였다.

[1071] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 E에서의 메틸 2-메틸-2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로파노에이트 대신에 메틸 1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로판카복실레이트를 이용해서, 실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 497(M+H).

[1072] 실시예 113



[1073]

[1074] (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1075] 단계 A: 6-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 환류 중인 6N HCl(20ml) 중의 4-플루오로-3-메톡시아닐린 (1.0g, 7.1 mmol)에 (E)-뷰트-2-엔알(0.99g, 14 mmol)을 적가하고, 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 수산화암모늄으로 중화시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 6-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린 갈색 고체로서 수득하였다.

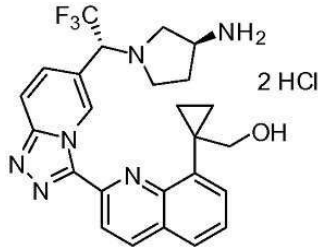
[1076] 단계 B: 6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 주위 온도에서 다이옥산/물(10ml/1ml) 중 6-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(1.4g, 7.3 mmol)에 이산화셀렌(0.97g, 8.8 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2 내지 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 여과시키고, 얻어진 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 물질을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(1.1g, 수율 73%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1077] 단계 C: tert-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(5ml) 중 6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(54.7mg, 0.266 mmol)에 tert-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(100mg, 0.266 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 다음 단계에서 그대로 이용하였다.

[1078] 단계 D: tert-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(5ml) 중 tert-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(150mg, 0.267 mmol)에 아이오도소벤젠 아세테이트(112mg, 0.347 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(109mg, 수율 72.9%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1079] 단계 E: (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: tert-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 (109mg, 0.194 mmol)를 TFA(3ml) 중 1시간 동안 교반시키고 나서 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(67mg, 수율 74.8%)을 하이드로클로라이드 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 461 (M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = +1.07^\circ$ (c = 0.96, MeOH).

[1080] 실시예 114



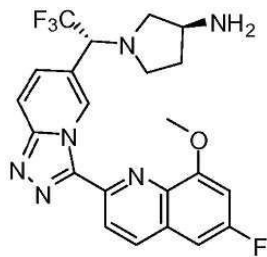
[1081]

[1082] (1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올다이하이드로클로라이드

[1083] 단계 A: 8-(1-((*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)사이클로프로필)-2-메틸퀴놀린의 제조: DCM(5ml) 중 (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올(0.050g, 0.234 mmol) 및 트리에틸아민(0.065ml, 0.47 mmol)의 용액에 TBSOTf(0.065ml, 0.28 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨(10ml) 및 DCM(20ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고 (황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(10:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-(1-((*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)사이클로프로필)-2-메틸퀴놀린 (0.071g, 92.5%)을 오일로서 수득하였다.

[1084] 단계 B: ((1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-(1-((*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)사이클로프로필)-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483(M+H).

[1085] 실시예 115



[1086]

[1087] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1088] 단계 A: 6-플루오로-8-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 환류 중인 6N HCl(5ml) 중 4-플루오로-2-메톡시아닐린(370 mg, 2.62 mmol)에 (E)-부트-2-엔알(367mg, 5.24 mmol)을 적가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시키고 나서, 냉각시키고, NH₄OH로 중화시켰다. 수상을 DCM으로 추출하고, 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 6-플루오로-8-메톡시-2-메틸퀴놀린(500mg, 수율 99.8%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

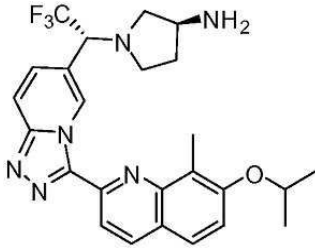
[1089] 단계 B: 6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 주위 온도에서 다이옥산/물(5ml/0.5ml) 중 6-플루오로-8-메톡시-2-메틸퀴놀린(500mg, 2.62 mmol)에 이산화셀렌(348mg, 3.14 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2 내지 3시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 여과시키고, 얻어진 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(423mg, 수율 78.8%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1090] 단계 C: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(200mg, 0.533 mmol) 및 6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(109mg, 0.533 mmol)를 에탄올 중에서 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 다음 단계에서 그대로 이용한다.

[1091] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(5ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-(E)-2-((6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(300mg, 0.533 mmol)에 아이오도소벤젠 다이아세테이트(206mg, 0.640 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(189 mg, 수율 63.2%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1092] 단계 E: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 (189mg, 0.337 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반시키고 나서 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드(77mg, 수율 49.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 461 (M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = -0.15^\circ$ (c = 0.97, MeOH).

[1093] 실시예 116



[1094] [1095] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

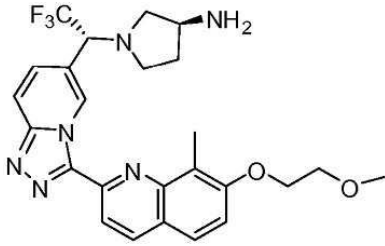
[1096] 단계 A: 2,8-다이메틸퀴놀린-7-올의 제조: 환류 중인 6N HCl(100ml) 중 3-아미노-2-메틸페놀(5.0g, 41 mmol)에 (E)-부트-2-엔알(5.7g, 81 mmol)을 적가하고, 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 수산화암모늄으로 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 2,8-다이메틸퀴놀린-7-올(9.0g, 수율 51%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1097] 단계 B: 7-아이소프로폭시-2,8-다이메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(15ml) 중 2,8-다이메틸퀴놀린-7-올(1.0g, 2.31 mmol), 2-아이오도프로판(0.785g, 4.62 mmol) 및 탄산칼륨(0.957g, 6.93 mmol)을 밀봉관 속에서 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 물(20ml)을 첨가하고, 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 7-아이소프로폭시-2,8-다이메틸퀴놀린(120mg, 수율 24.1%)을 오일로서 수득하였다.

[1098] 단계 C: 7-아이소프로폭시-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 주위 온도에서 다이옥산/물(5ml /0.5ml) 중 7-아이소프로폭시-2,8-다이메틸퀴놀린(120mg, 0.557 mmol)에 이산화셀렌(74.2mg, 0.669 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 여과시키고, 얻어진 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 7-아이소프로폭시-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드(45mg, 수율 35.2%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1099] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: 단계 D에서의 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-아이소프로폭시-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 교체해서, 실시예 86의 단계 D, E 및 F에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485 (M+H).

[1100] 실시예 117



[1101]

[1102] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1103] 단계 A: 7-(2-메톡시에톡시)-2,8-다이메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(15ml) 중 1-브로모-2-메톡시에탄(0.64g, 4.6 mmol), 2,8-다이메틸퀴놀린-7-올(1.0g, 2.3 mmol) 및 탄산칼륨(0.96g, 6.9 mmol)을 밀봉관 속에서 70℃까지 18시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 물(20ml)을 첨가하고, 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 7-(2-메톡시에톡시)-2,8-다이메틸퀴놀린(90mg, 수율 17%)을 오일로서 수득하였다.

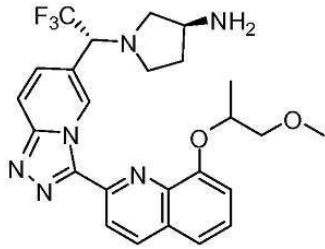
[1104] 단계 B: 7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 주위 온도에서 다이옥산/물(5ml /0.5ml) 중 7-(2-메톡시에톡시)-2,8-다이메틸퀴놀린(90mg, 0.39 mmol)에 이산화셀렌(52mg, 0.47 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 여과시키고, 얻어진 고체를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드(67mg, 수율 70%)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1105] 단계 C: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(98.0mg, 0.261 mmol) 및 7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드(64mg, 0.261 mmol)를 에탄올 중에서 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 다음 단계에서 그대로 이용한다.

[1106] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(5ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(157mg, 0.261 mmol)에 아이오도소벤젠 다이아세테이트(101mg, 0.313 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(93mg, 수율 59.4%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1107] 단계 E: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(93mg, 0.15 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반하고 나서 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드(87mg, 수율 112%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1108] 실시예 118



[1109]

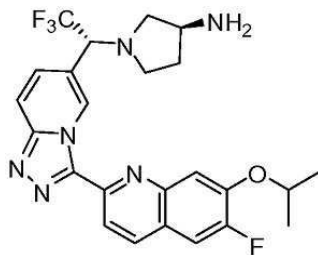
[1110] (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1111] 단계 A: 8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: THF(5ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(1.0g, 6.28 mmol)을 PPh₃(6.92g, 26.4 mmol), DEAD(1.58ml, 10.1 mmol) 및 1-메톡시프로판-2-올(0.736g, 8.17 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 24시간 동안 주위 온도에서 교반하고 나서, 물을 첨가하였다. 수상을 DCM으로 추출하고, 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 역상 크로마토그래피(SP4, 40M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(1.0g, 수율 68.8%)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[1112] 단계 B: 8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카보알데하이드의 제조: 다이옥산/물(10/1ml) 중 8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(1.0g, 4.32 mmol)에 이산화셀렌(0.576g, 5.19 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카보알데하이드(874mg, 수율 82.4%)를 고체로서 수득하였다.

[1113] 단계 C: (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: 단계 D에서의 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카보알데하이드를 8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카보알데하이드로 교체해서, 실시예 86의 단계 D, E 및 F에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1114] 실시예 119



[1115]

[1116] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1117] 단계 A: 6-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 환류 중인 6N HCl(50ml) 중 4-플루오로-3-메톡시아닐린(4.0g, 28 mmol)에 (E)-부트-2-엔알(4.0g, 57 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시키고 나서 냉각시키고, NH₄OH로 중화시켰다. 유기 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 6-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(5.2g, 수율 96%)을 암갈색 페이스트로서 수득하였다.

[1118] 단계 B: 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올의 제조: 6-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(5.2g, 19 mmol)을 48% 수성 HBr 중에서 48시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 NH₄OH의 첨가에 의해 염기성화(pH 8)시켰다. 얻어진 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 나서, 건조시켜 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(4.5g, 수율 93%)을 흑색 고체로서 수득하였다.

[1119] 단계 C: 6-플루오로-7-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(5ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(800

mg, 3.16 mmol)에 2-아이오도프로판(1075mg, 6.32 mmol) 및 탄산칼륨(1310mg, 9.48 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 70℃에서 밀봉관 속에서 18시간 동안 교반시키고 나서, 냉각시키고, 물로 희석시켰다. 수상을 DCM으로 추출한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 6-플루오로-7-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린(270mg, 수율 39.0%)을 오일로서 수득하였다.

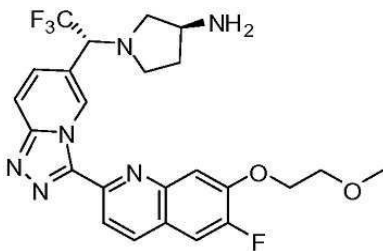
[1120] 단계 D: 6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산/물(5ml /0.05ml) 중 6-플루오로-7-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린(270mg, 1.23 mmol)에 이산화셀렌(164mg, 1.48 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 및 농축 후, 잔류물을 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 고체로서 수득하였다.

[1121] 단계 E: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(5ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(451mg, 1.20 mmol) 및 6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드(280mg, 1.20 mmol)를 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

[1122] 단계 F: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(700mg, 1.19 mmol)에 아이오도소벤젠 아세테이트(496mg, 1.54 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 25 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(280mg, 수율 40.1%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1123] 단계 G: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(280mg, 0.476 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반하고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(150mg, 수율 64.6%)을 하이드로클로라이드 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H).

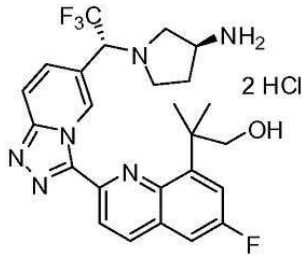
[1124] 실시예 120



[1125] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1127] 단계 C에서의 2-아이오도프로판을 1-브로모-2-메톡시에탄으로 대체해서, 실시예 119에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 505 (M+H).

[1128] 실시예 121



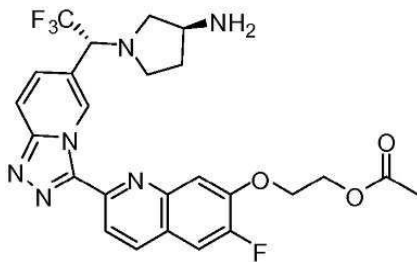
[1129]

[1130] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올 다이하이드로클로라이드

[1131] 단계 A: 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올의 제조: 단계 A에서의 8-브로모-2-메틸퀴놀린 대신에 8-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1132] 단계 B: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 A에서의 (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올 대신에 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올을 이용해서, 실시예 114에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503(M+H).

[1133] 실시예 122



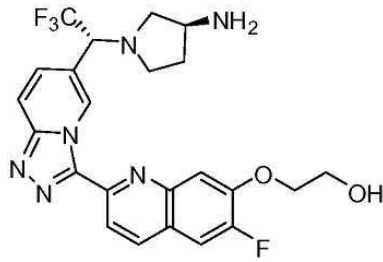
[1134]

[1135] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트 하이드로클로라이드

[1136] 단계 A: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트의 제조: 단계 C에서의 2-아이오도프로판올 2-브로모에틸 아세테이트로 대체해서, 실시예 119(단계 A 내지 F)에 기재된 바와 같이 제조하였다

[1137] 단계 B: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트의 제조: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트(40mg, 0.063 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반시키고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트(27mg, 수율 80%)를 하이드로클로라이드 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 505 (M+H).

[1138] 실시예 123



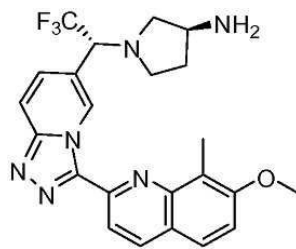
[1139]

[1140] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에탄올 하이드로클로라이드

[1141] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: MeOH(5ml) 중 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아세테이트(250mg, 0.395 mmol)(실시예 122, 단계 A)에 2N LiOH(1 ml)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 25 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(210mg, 수율 90.0%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1142] 단계 B: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에탄올 하이드로-클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(200mg, 0.339 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반하고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에탄올(128mg, 수율 77.1%)을 하이드로클로라이드 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 491 (M+H).

[1143] 실시예 124

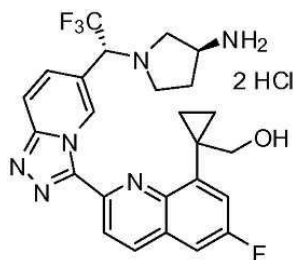


[1144]

[1145] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1146] 단계 A에서의 1-브로모-2-메톡시에탄올 아이오도메탄으로 대체해서, 실시예 117에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457 (M+H).

[1147] 실시예 125

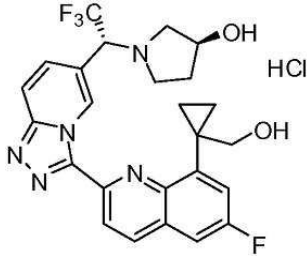


[1148]

[1149] (1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올다이하이드로클로라이드

[1150] 단계 A에서의 (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올 대신에 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올을 이용해서, 실시예 114에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501(M+H).

[1151] **실시예 126**



[1152]

[1153] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드

[1154] 단계 A: (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올의 제조: 단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-피롤리딘-3-올을 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 E에서와 마찬가지로 제조하였다.

[1155] 단계 B: 8-(1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올 대신에 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일)-2-메틸프로판-1-올을 이용해서, 실시예 114의 단계 A에 따라서 제조하였다.

[1156] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 제조: (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올 및 8-(1-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)사이클로프로필)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서 실시예 114의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 502(M+H).

[1157] **실시예 127**



[1158]

[1159] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1160] 단계 A에서의 4-플루오로-2-메톡시아닐린을 2-아미노-5-메틸페놀로, 단계 B에서의 2-아이오도프로판을 아이오도메탄으로 대체해서, 실시예 86에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457 (M+H).

[1161] 실시예 128

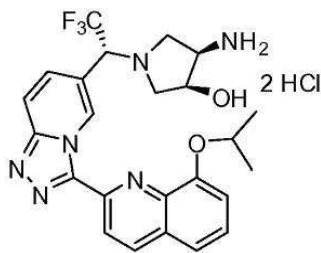


[1162]

[1163] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아미노피롤리딘-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1164] 단계 A에서의 4-플루오로-2-메톡시아닐린을 2-아미노-5-메틸페놀로 대체해서, 실시예 86에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485 (M+H).

[1165] 실시예 129



[1166]

[1167] (3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아미노피롤리딘-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1168] 단계 A: (3S,4S)-tert-부틸 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 주위 온도에서 메탄올(70ml) 중 (3S,4S)-피롤리딘-3,4-다이올(2.49g, 24.1 mmol)(실시예 19)의 용액에 트라이에틸아민(6.7ml, 48.3 mmol)을 첨가하고 나서, DMAP(0.12g, 0.97 mmol) 및 Boc₂O(7.90g, 36.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 5% MeOH/다이클로로메탄)에 의해 정제시켜 (3S,4S)-tert-부틸 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(2.79g, 57%)를 수득하였다.

[1169] 단계 B: (3S,4S)-tert-부틸 3-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 무수 피리딘(144ml) 중 (3S,4S)-tert-부틸 3,4-다이하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(2.79g, 13.7 mmol)의 용액에 4,4'-(클로로(페닐)메틸렌)비스(메톡시벤젠)(5.43g 15.2 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 4일 동안 교반하였다. 이 반응물을 메탄올(10ml)로 반응중지시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이에틸 에터(150ml) 중에서 교반하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40M; 1% 메탄올: 다이클로로메탄)에 의해 정제시켜 (3S,4S)-tert-부틸 3-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.48g, 65%)를 수득하였다.

[1170] 단계 C: (3S,4S)-tert-부틸 3-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)-4-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트

[1171] 메톡시)-4-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 빙욕 속에서 0°C에서 다이클로로메탄(60ml) 중 (3S,4S)-tert-부틸 3-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(3.50g, 6.92 mmol) 및 DMAP(4.23g, 34.61 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(2.69ml, 34.61 mmol)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하고, 빙욕 속에서 0°C에서 냉각시키고 나서, 물(15ml)로 반응중지시켰다. 층들을 분액시키고, 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액(60ml)으로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 (3S,4S)-tert-부틸 3-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)-4-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트(4.01g, 99%)를 수득하였다.

[1172] 단계 D: (3R,4S)-tert-부틸 3-아지이도-4-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트

[1173] (페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 무수 DMSO(70ml) 중 (3S,4S)-tert-부틸 3-(비스(4-메톡시페닐)

(페닐)메톡시)-4-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트(4.0g, 6.85 mmol)의 용액에 아자이드화나트륨(1.78g, 27.4 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이 용액을 주위 온도까지 냉각시키고, 물(150ml) 속에 부은 후, 분리된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 나서 건조시켜 (3R,4S)-tert-부틸 3-아지이드-4-(*H*/스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트(3.37g, 93%)를 수득하였다.

[1174] 단계 E: (3R,4S)-tert-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-(*H*/스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 무수 THF(70ml) 중 (3R,4S)-tert-부틸 3-아지이드-4-(*H*/스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트(3.0g, 5.65 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(2.97g, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 이 잔류물에 메탄올(35ml) 및 0.5N 수산화나트륨 용액(35ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 교반하고 나서, 물(35ml)과 에틸 아세테이트(150ml) 간에 분별시켰다. 층들을 분액시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 2.5% MeOH: 다이클로로메탄)에 의해 정제시켰다. 1,4-다이옥산/물(20ml)의 50% 혼합물 중 (3R,4S)-tert-부틸 3-아미노-4-(*H*/스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트(2.85g, 5.65 mmol)의 용액에 탄산나트륨(0.72g, 6.78 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 0℃로 빙욕 속에서 냉각시켰다. 벤질 클로로포르메이트(1ml, 6.78 mmol)를 적가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고 나서, 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(20ml)과 다이에틸 에터(100ml) 간에 분별시키고, 층들을 분액시켰다. 유기층을 물, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 순차 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M 25% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 (3R,4S)-tert-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-(*H*/스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트(2.18g, 60%)를 수득하였다.

[1175] 단계 F: 벤질 (3R,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: (3R,4S)-tert-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-(*H*/스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)피롤리딘-1-카복실레이트(2.18g, 3.14 mmol)의 용액을 10% TFA/다이클로로메탄 용액(30ml) 중에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(15 ml) 중에 용해시키고, 2N HCl-다이에틸 에터(30ml)로 1시간 동안 처리하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 나서 건조시켜 희백색 고체를 얻었다. 이 고체를 50% MeOH:다이클로로메탄 용액(30ml) 중에 용해시키고, 고체 탄산나트륨(5g)과 함께 2.5시간 동안 교반하였다. 이 고체를 여과에 의해 수집하고, 50% MeOH/다이클로로메탄 용액으로 세척하고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켜 벤질 (3R,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(0.80g, 99%)를 수득하였다.

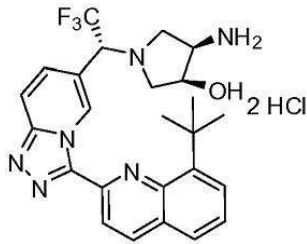
[1176] 단계 G: 벤질 (3R,4S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(1.06g, 3.08 mmol)를 이용하고, 단계 D에서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(1.16g, 88%) 대신에 벤질 (3R,4S)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(0.802g, 3.39 mmol)를 이용해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1177] 단계 H: tert-부틸 (3R,4S)-4-하이드록시-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 빙욕 속에서 0℃까지 냉각시킨 아세트나이트릴(2ml) 중 벤질 (3R,4S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(1.16g, 2.7 mmol)의 용액에 아이오도트라이메틸실란(1.22ml, 8.10 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도까지 1시간 동안 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 1N HCl(15ml)에 붓고, 10분 동안 교반시키고 나서 다이에틸 에터로 추출하였다. 수층을, 5N 수산화나트륨 용액을 이용해서 pH를 10으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물(0.512g, 1.29 mmol)을 밀봉관 속에서 *i*-BuOH(3ml) 중 무수 하이드라진(0.81ml, 25.87 mmol)과 배합하고, 100℃에서 18시간 동안 교반 하에 가열하였다. 냉각 후, 이 혼합물을 물(15ml)과 에틸 아세테이트(50ml) 간에 분별시켰다. 층들을 분액시키고, 유기층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (3R,4S)-4-하이드록시-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.44 g, 86%)를 수득하였다.

[1178] 단계 I: (3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로-클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4S)-4-하이드

록시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 487 (M + H).

[1179] 실시예 130

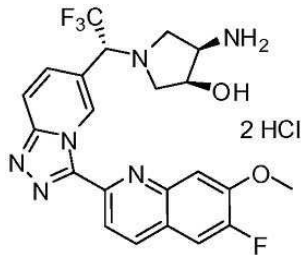


[1180]

[1181] (3S,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1182] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4S)-4-하이드록시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-tert-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485 (M + H).

[1183] 실시예 131

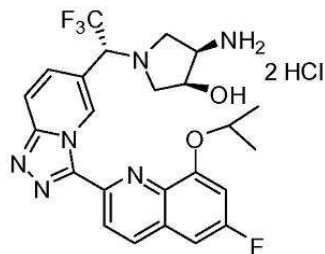


[1184]

[1185] (3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1186] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4S)-4-하이드록시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 477 (M + H).

[1187] 실시예 132



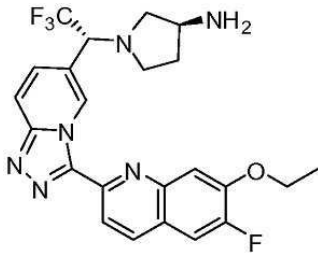
[1188]

[1189] (3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1190] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4S)-4-하이드록시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 505

(M + H).

[1191] 실시예 133



[1192]

[1193] (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1194]

단계 A: 7-에톡시-6-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(10ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(500mg, 1.41 mmol)(실시예 119, 단계 B), 탄산칼륨(585mg, 4.23 mmol) 및 브로모에탄(308mg, 2.82 mmol)을 70°C에서 밀봉관 속에서 20시간 동안 교반하였다. 물(50ml)로 희석 후, 이 반응물을 DCM으로 추출하였다. 유기상들을 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 7-에톡시-6-플루오로-2-메틸퀴놀린(190mg, 수율 65.6%)을 고체로서 수득하였다.

[1195]

단계 B: 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산/물(5ml /0.05ml) 중 7-에톡시-6-플루오로-2-메틸퀴놀린(180mg, 0.877 mmol)에 이산화셀렌(136mg, 1.23 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, DCM을 첨가하고 이어서 MgSO₄를 첨가하였다. 농축 후, 잔류물을 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

[1196]

단계 C: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-((E)-2-((7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(5ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(240mg, 0.639 mmol) 및 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드(140mg, 0.639 mmol)를 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

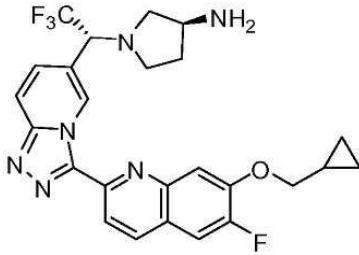
[1197]

단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트: DCM 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-((E)-2-((7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(368mg, 0.638 mmol)에 아이오도소벤젠 아세테이트(267mg, 0.830 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(265mg, 수율 72.3%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1198]

단계 E: (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(265mg, 0.461 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반하고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민(186mg, 수율 85.0%)을 하이드로클로라이드 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 475 (M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{24} = 1.84^\circ$ (c = 1.03, MeOH).

[1199] 실시예 134



[1200]

[1201] (S)-1-((R)-1-(3-(7-(사이클로프로필메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1202] 단계 A에서의 브로모에탄을 (브로모메틸)사이클로프로판으로 대체해서, 실시예 133에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1203] 실시예 135

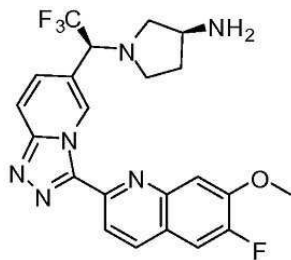


[1204]

[1205] (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1206] 단계 D에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 86에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H).

[1207] 실시예 136

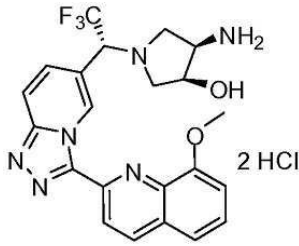


[1208]

[1209] (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1210] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 113에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 461 (M+H).

[1211] 실시예 137



[1212]

[1213] (3S,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1214] *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3R,4S)-4-하이드록시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 459 (M + H).

[1215] 실시예 138



[1216]

[1217] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1218] 단계 A: 7-메톡시-2,6-다이메틸퀴놀린의 제조: 환류 중인 6N HCl(50ml) 중 3-메톡시-4-메틸아닐린(1.0g, 7.29 mmol)에 (E)-부트-2-엔알(1.02g, 14.6 mmol)을 적가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 가열환류시키고 나서 냉각시키고, NH₄OH로 중화시켰다. 유기 상을 DCM으로 추출하고, 유기 상들을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 검은색 잔류물을 남겼다. 이 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 7-메톡시-2,6-다이메틸퀴놀린(580mg, 수율 29.7%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

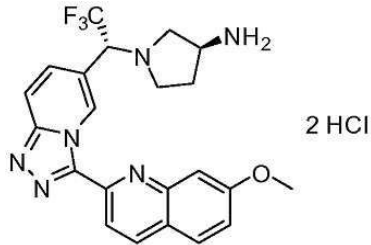
[1219] 단계 B: 7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산/물(15/0.015ml) 중 7-메톡시-2,6-다이메틸퀴놀린(580mg, 3.10 mmol)에 이산화셀렌(447mg, 4.03 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 5시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, DCM을 첨가하고 나서 MgSO₄를 첨가하였다. 농축 후, 잔류물을 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

[1220] 단계 C: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(5ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(187mg, 0.497 mmol) 및 7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드(100mg, 0.497 mmol)를 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다.

[1221] 단계 D: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(278mg, 0.498 mmol)에 아이오도소벤젠 다이아세테이트(208mg, 0.647 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 25 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(130mg, 수율 46.9%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[1222] 단계 E: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: *tert*-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(154 mg, 0.277 mmol)를 TFA(3ml) 중에서 1시간 동안 교반시키고 나서, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 메탄올 중에 용해시키고, 에터 용액 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고 건조시켜 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시-6-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(109 mg, 수율 86.3%)을 하이드로클로라이드 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 457 (M+H).

[1223] 실시예 139



[1224]

[1225] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1226] 4-플루오로-3-메톡시아닐린을 3-메톡시아닐린으로 대체해서, 실시예 113의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 443 (M+H).

[1227] 실시예 140



[1228]

[1229] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1230] 단계 A: (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 테트라하이드로퓨란(5.2ml, 6.3 mmol) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(1.0g, 6.3 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(6.9g, 26 mmol), 다이에틸 아조다이카복실레이트(1.6 ml, 10 mmol) 및 (S)-1-메톡시프로판-2-올(0.80ml, 8.2 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. C18(0-80% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제에 의해 표제의 화합물(0.46g, 28%)을 수득하였다.

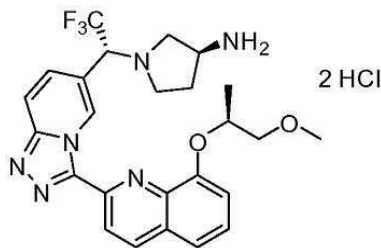
[1231] 단계 B: (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(35ml) 및 물(0.35ml) 중 (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(0.45g, 1.9 mmol)의 용액에 이산화셀렌(0.26g, 2.3 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)의 플러그를 통해 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄으로 행구었다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔(10-20% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.42g, 88%)을 수득하였다.

[1232] 단계 C: *tert*-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(4.3ml, 0.87 mmol) 중 *tert*-뷰틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.33g, 0.87 mmol) 및 (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.21g, 0.87 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(4.3ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.31g, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서

1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(25-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.38g, 73%)을 수득하였다.

[1233] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.37g, 0.61 mmol)의 용액에 염산(2-프로판올 중 5 내지 6M; 8.7ml, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 아세토나이트릴(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.31g, 87%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 501 (M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{25} = 0.48^\circ$ (c = 1.03, MeOH).

[1234] 실시예 141

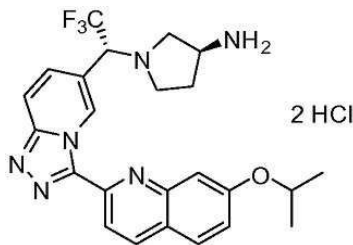


[1235]

[1236] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((S)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1237] (S)-1-메톡시프로판-2-올을 (R)-1-메톡시프로판-2-올로 대체해서, 실시예 140의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 501 (M+H).

[1238] 실시예 142

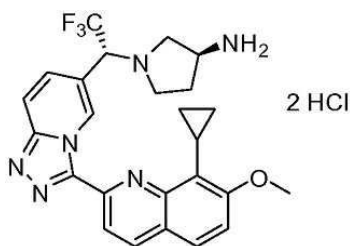


[1239]

[1240] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1241] 단계 A에서의 4-플루오로-3-메톡시아닐린을 3-메톡시아닐린으로 대체해서, 실시예 119의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 471 (M+H).

[1242] 실시예 143



[1243]

[1244] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트

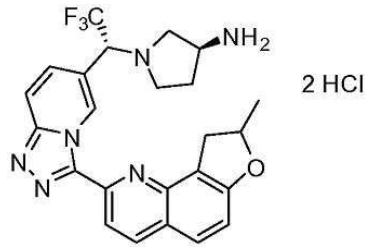
라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1245] 단계 A: 8-사이클로프로필-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-에틸아닐린을 2-브로모-3-메톡시아닐린으로 대체해서, 실시예 37의 단계 A에 따라서 제조하였다.

[1246] 단계 B: 8-사이클로프로필-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-브로모-7-플루오로-2-메틸퀴놀린을 8-사이클로프로필-7-메톡시-2-메틸퀴놀린으로 교체해서, 실시예 60의 단계 B에 따라서 제조하였다.

[1247] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드: 단계 F에서의 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-사이클로프로필-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 483 (M+H).

[1248] **실시예 144**



[1249] (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-8,9-다이하이드로퓨로[2,3-*h*]퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

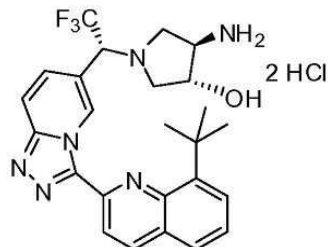
[1250]

[1251] 단계 A: 8-사이클로프로필-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-브로모-3-플루오로아닐린을 2-브로모-3-메톡시아닐린으로 대체해서, 실시예 60의 방법에 따라서 제조하였다.

[1252] 단계 B: 2,8-다이메틸-8,9-다이하이드로퓨로[2,3-*h*]퀴놀린의 제조: 브롬화수소산(48%; 9.9ml, 2.5 mmol) 중 8-사이클로프로필-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(0.53g, 2.5 mmol)의 용액을 3일 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 수산화암모늄의 첨가에 의해 pH 8로 중화시키고, 다이클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. C18(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 표제의 화합물(0.39g, 79%)을 수득하였다.

[1253] 단계 C: (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-8,9-다이하이드로퓨로[2,3-*h*]퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서의 8-에틸-2-메틸퀴놀린을 2,8-다이메틸-8,9-다이하이드로퓨로[2,3-*h*]퀴놀린으로 대체해서, 실시예 37의 단계 B 및 C의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 469 (M+H).

[1254] **실시예 145**



[1255] (3R,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1256]

[1257] 단계 A: (3R,4R)-*tert*-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 다이옥산(50ml) 및 물(50ml) 중 (3R,4R)-*tert*-부틸 3-아미노-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.40g, 21.76 mmol) 및 Na₂CO₃(2.77g, 26.11 mmol)의 용액에 Cbz-Cl(3.87ml, 26.11 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하였다. 유

기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3R,4R)-*tert*-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.91g, 67.1%)를 오일로서 수득하였다.

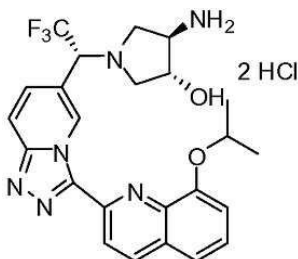
[1258] 단계 B: 벤질 (3R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(20ml) 중 (3R,4R)-*tert*-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.91g, 14.60 mmol)의 용액에 TFA(11.25ml, 146.0 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 물(10ml) 중 6N HCl을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨으로 약 pH 8로 중화시켰다. 이것을 DCM:IPA=4:1(50ml)으로 추출하였다. 유기층을 분액시키고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 벤질 (3R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(2.45g, 71.0%)를 고체로서 수득하였다.

[1259] 단계 C: 벤질 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(40ml) 중 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(2.50g, 7.28 mmol), 벤질 (3R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(2.41g, 10.2 mmol) 및 K₂CO₃(1.51g, 10.9 mmol)의 용액을 56°C에서 12시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(40ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(20:1 에틸 아세테이트/MeOH) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 벤질 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(1.85g, 59.2%)를 고체로서 수득하였다.

[1260] 단계 D: 벤질 tert-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: ACN(20ml) 중 벤질 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(1.85g, 4.30 mmol)의 용액에 아이오도트라이메틸실란(1.85ml, 12.9 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. ACN을 감압 하에 제거하였다. 1N HCl(10ml) 및 에터(20ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 고체 NaOH로 약 pH 12로 염기성화시켰다. THF(15ml) 및 Boc₂O(1.88g, 8.61 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:2 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트(0.67g, 39.3%)를 고체로서 수득하였다.

[1261] 단계 E: (3R,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-*tert*-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 E에서의 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-*tert*-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485(M+H).

[1262] 실시예 146

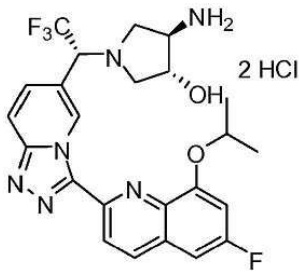


[1263] (3R,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1265] 단계 E에서의 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린

-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 487(M+H).

[1266] 실시예 147

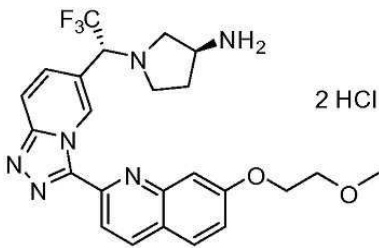


[1267]

[1268] (3R,4R)-4-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1269] 단계 E에서의 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 505(M+H).

[1270] 실시예 148



[1271]

[1272] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1273] 단계 A: 7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세트(5.0ml, 1.3 mmol) 중 2-메틸퀴놀린-7-올(0.20g, 1.3 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄(0.24ml, 2.5 mmol) 및 탄산칼륨(0.52g, 3.8 mmol)의 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(10-50% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.16g, 60%)을 얻었다.

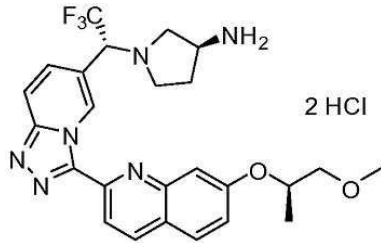
[1274] 단계 B: 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(15ml) 및 물(0.15ml) 중 7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(0.16g, 0.76 mmol)의 용액에 이산화셀렌(0.10g, 0.91 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)의 플러그를 통해 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄으로 행구었다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔(10-20% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.12g, 70%)을 수득하였다.

[1275] 단계 C: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(2.7ml, 0.53 mmol) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.20g, 0.53 mmol) 및 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.12g, 0.53 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(2.7ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.19g, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.20g, 63%)을 수득하였다.

[1276] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시프로판)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.20g, 0.33 mmol)의 용액에 염산(2-프로판올 중 5 내지 6M; 8.3ml, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 아세트나이트릴(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.17g, 91%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 487 (M+H).

[1277] 실시예 149



[1278]

[1279] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

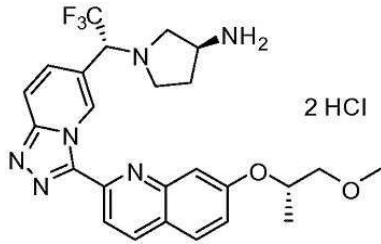
[1280] 단계 A: (R)-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 테트라하이드로퓨란(1.1ml, 1.3 mmol) 중 2-메틸퀴놀린-7-올(0.20g, 1.3 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(0.82g, 3.1 mmol), 다이에틸 아조다리카복실레이트(0.32ml, 2.0 mmol) 및 (S)-1-메톡시프로판-2-올(0.16ml, 1.6 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. C18(0-80% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.22g, 66%)을 수득하였다.

[1281] 단계 B: (R)-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(7ml) 및 물(0.07ml) 중 (R)-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(0.22g, 0.96 mmol)의 용액에 이산화셀렌(0.13g, 1.2 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)의 플러그를 통해 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄으로 행구었다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔(10-20% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.11g, 46%)을 수득하였다.

[1282] 단계 C: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(2.2ml, 0.44 mmol) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.17g, 0.44 mmol) 및 (R)-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.11g, 0.44 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(2.2ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.16g, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-100% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.11g, 42%)을 수득하였다.

[1283] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.11g, 0.18 mmol)의 용액에 염산(2-프로판올 중 5 내지 6M; 9.2ml, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 아세트나이트릴(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.084g, 77%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 501 (M+H).

[1284] 실시예 150

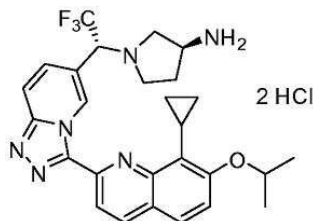


[1285]

[1286] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((S)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1287] (S)-1-메톡시프로판-2-올을 (R)-1-메톡시프로판-2-올로 대체해서, 실시예 149의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1288] 실시예 151



[1289]

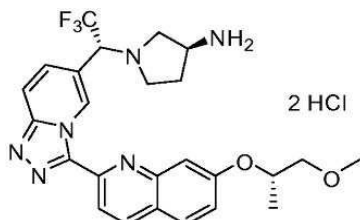
[1290] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1291] 단계 A: 8-브로모-2-메틸퀴놀린-7-올의 제조: 단계 B에서의 8-사이클로프로필-7-메톡시-2-메틸퀴놀린을 8-브로모-7-메톡시-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 144의 방법에 따라서 제조하였다.

[1292] 단계 B: 8-브로모-7-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(1.6ml, 0.39 mmol) 중 8-브로모-2-메틸퀴놀린-7-올(0.093g, 0.39 mmol), 2-아이오도프로판(0.078ml, 0.78 mmol) 및 탄산칼륨(0.16g, 1.2 mmol)의 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 실리카(10% 에틸 아세테이트/헥산류) 상에서의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다.

[1293] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 8-사이클로프로필-7-메톡시-2-메틸퀴놀린을 8-브로모-7-아이소프로폭시-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 143의 단계 B 및 C의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 511 (M+H).

[1294] 실시예 152

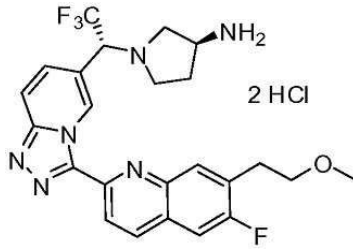


[1295]

[1296] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1297] 단계 B에서의 2-아이오도프로판을 1-브로모-2-메톡시에탄으로 대체해서, 실시예 151의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 527 (M+H).

[1298] 실시예 153



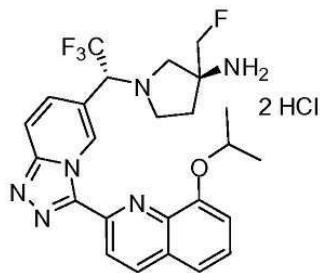
[1299]

[1300] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1301] 단계 A: 7-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 6N HCl(150ml) 중 3-브로모-4-플루오로아닐린(10.00g, 52.63 mmol)의 용액에 (E)-부트-2-엔알(7.524ml, 92.10 mmol)을 10분에 걸쳐서 106°C에서 적가하였다. 이 반응물을 106°C에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 수산화암모늄으로 약 pH 12로 염기성화시키고, DCM(2x100ml)으로 추출하고 나서, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 5:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린(3.26g, 25.8%)을 고체로서 수득하였다.

[1302] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 A에서의 8-브로모-2-메틸퀴놀린 대신에 7-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489(M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{26} = 0.73^\circ$ (c = 1.10, MeOH).

[1303] 실시예 154



[1304]

[1305] (S)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1306] 단계 A: 에틸 2-(플루오로메틸)아크릴레이트의 제조: -78°C로 냉각된 다이클로로메탄(40ml) 중 에틸 2-(하이드록시메틸)아크릴레이트(3.0g, 23.1 mmol)의 용액에 DAST(3.32ml, 25.4 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고 나서 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(40ml)로 반응중지시키고, 층들을 분액시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-(플루오로메틸)아크릴레이트(2.54g, 83%)를 수득하였다.

[1307] 단계 B: 에틸 1-벤질-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실레이트의 제조: 빙욕 속에서 0°C까지 냉각시킨 다이클로로메탄(15ml) 중 에틸 2-(플루오로메틸)아크릴레이트(2.54g, 19.2 mmol) 및 N-벤질-N-(메톡시메틸)트라이메틸실릴메틸아민(5.1ml, 19.2 mmol)의 용액에 다이클로로메탄(1.8ml) 중 TFA의 1M 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0 내지 2°C에서 75분 동안 교반하였다. 이 반응물을 다이클로로메탄(20ml)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 10% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 에틸 1-벤질-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실레이트(2.98g, 58%)를 수득하였다.

[1308] 단계 C: 에틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실레이트의 제조: 에탄올(100ml) 중 에틸 1-벤질-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실레이트(2.98g, 11.2 mmol) 및 포름산암모늄(3.54g, 56.2 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 플라싱하였다(flushed). 10% Pd/C(1.2g, 1.12 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 가열 환류시켰다. 이

반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고 나서, 에탄올(50ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 에틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실레이트(1.86g, 95%)를 수득하였다.

[1309] 단계 D: 1-벤질 3-에틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산/물(18ml)의 1:1 혼합물 중 에틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실레이트(1.86g, 10.62 mmol)의 용액에 탄산나트륨(1.35g, 12.74 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 빙욕 속에서 0°C까지 냉각시켰다. 벤질 클로로포르메이트(1.79ml, 12.74 mmol)를 적가하고, 얻어진 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고 나서, 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물과 에터 간에 분별하고, 층들을 분리시켰다. 유기층을 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 순차 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(Biotage 25M; 15% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 1-벤질 3-에틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(3.3g, 100%)를 수득하였다.

[1310] 단계 E: 1-(벤질옥시카보닐)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실산의 제조: 빙욕 속에서 0°C로 냉각된 무수 THF(30ml) 중 1-벤질-3-에틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(3.3g, 10.7 mmol)의 용액에 LiOH-H₂O(1.79g, 42.7 mmol)를 첨가하고 나서 물(6ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 세척하고 나서, 수성 1M HCl로 산성화시켰다. 이 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물들을 합하여 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 1-(벤질옥시카보닐)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실산(2.77g, 92%)을 수득하였다.

[1311] 단계 F: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 무수 *t*-BuOH(30ml) 중 1-(벤질옥시카보닐)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-카복실산(2.77g, 9.85 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(6.86ml, 49.24 mmol) 및 다이페닐 포스포릴 아자이드(3.29ml, 14.77 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 분위기 하에 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 다이에틸 에터와 물 간에 분별하였다. 유기층을 분액시키고, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M, 20% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(2.27g, 65%)를 수득하였다.

[1312] 단계 G: tert-부틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(60ml) 중 에틸 벤질-3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(2.27g, 6.44 mmol) 및 포름산암모늄(3.03g, 32.2 mmol)의 용액을 15분 동안 질소로 플러싱하였다. 10% Pd/C(0.69g, 0.644 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고 나서, 에탄올(30ml)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.4g, 100%)를 수득하였다.

[1313] 단계 H: tert-부틸 1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 D에서 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(1.03g, 78%) 대신에 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(1.10g, 3.20 mmol) 및 tert-부틸 3-(플루오로메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.70g, 3.21 mmol)를 이용해서 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1314] 단계 I: tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 E(0.980g, 99%)에서 tert-부틸 1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-(플루오로메틸) 피롤리딘-3-일카바메이트(1.0g, 2.43 mmol)로 대체해서, 실시예 9B 에 기재된 바와 같이 제조하였다.

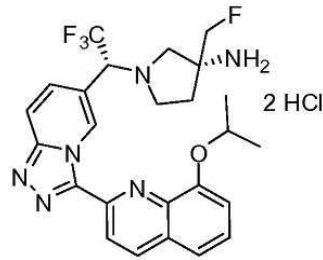
[1315] 단계 J: tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 603 (M + H).

[1316] 단계 K: tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-

[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 입체이성질체(*S*): 단계 J로부터의 라세미 물질을 카이럴 HPLC(OD-H, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies))(10% EtOH: 90% 헥산류)에 의해 정제시켜, 모셔(Mosher) 아미드의 양성자 NMR 분석에 의해 (*S*) 입체이성질체로 지칭되는 단일 입체이성질체(99% ee)로서 제1용리 피크를 얻었다.

[1317] 단계 L: (*S*)-3-(플루오로메틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 503 (M + H).

[1318] 실시예 155



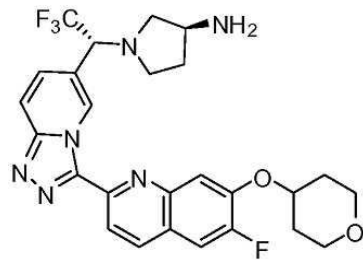
[1319]

[1320] (*R*)-3-(플루오로메틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1321] 단계 A: *tert*-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트의 입체이성질체(*R*)의 제조: 실시예 154의 단계 J로부터의 라세미 물질을, 10% EtOH/90% 헥산류로 용리시키는 카이럴 HPLC(OD-H, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies))에 의해 정제시켜, 모셔(Mosher) 아미드의 ¹H NMR 분석에 의해 (*R*)로 지칭되는 단일 입체이성질체(99% ee)로서 제2용리 피크를 얻었다.

[1322] 단계 B: (*R*)-3-(플루오로메틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: (*R*)-*tert*-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 503 (M + H).

[1323] 실시예 156

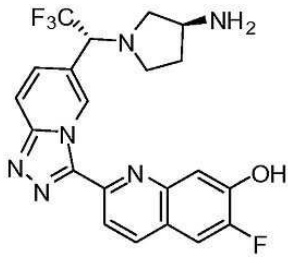


[1324]

[1325] (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1326] 단계 A에서의 아이오도에탄을 4-브로모테트라하이드로-2H-피란으로 대체해서, 실시예 133에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 531 (M+H).

[1327] 실시예 157



[1328]

[1329] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-올 하이드로클로라이드

[1330]

(S)-1-((R)-1-(3-(7-(사이클로프로필메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드(실시예 134; 50mg, 0.1 mmol)를 IPA 중 6N HCl 중에서 60°C까지 3일 동안 가열하였다. 농축 후, 잔류물을 MeOH 1ml 중에 용해시키고 나서, 에터 중 2N HCl에 첨가하였다. 얻어진 고체를 고진공 하 건조시켜 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-올 하이드로클로라이드(39mg, 수율 87%)를 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 447 (M+H).

[1331] 실시예 158



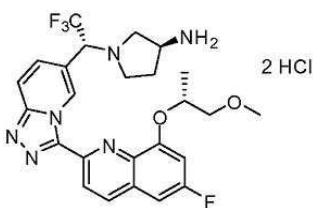
[1332]

[1333] (S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1334]

단계 B에서의 2-아이오도-프로판을 (브로모메틸)사이클로프로판으로 대체해서, 실시예 86에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1335] 실시예 159



[1336]

[1337] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1338]

단계 A: (R)-6-플루오로-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 테트라하이드로퓨란(2.4ml, 2.8 mmol) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올(0.50g, 2.8 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(2.6g, 9.9 mmol), 다이아이스프로필 아조다이카복실레이트(0.91mg, 4.5 mmol) 및 (S)-1-메톡시프로판-2-올(0.33mg, 3.7 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2x20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 실리카겔(0-2% 메탄올/다이클로로메탄) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 후속의 단계에서 취하였으며, 잔류 트라이페닐포스핀 옥사이드로 오염되었음에도 불구하고 이론적 수율(0.70g, 100%)이 얻어졌다.

[1339]

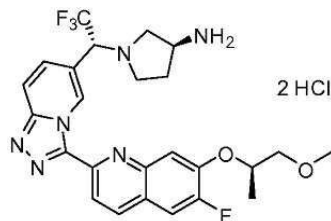
단계 B: (R)-6-플루오로-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 다이옥산(55ml) 및 물(0.55ml) 중 (R)-6-플루오로-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(0.70g, 2.8 mmol)의 용액에 이산화셀렌

(0.38g, 3.4 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 셀라이트 (Celite)(등록상표)의 플러그를 통해서 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄으로 행구었다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔(10-30% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.66g, 89%)을 수득하였다.

[1340] 단계 C: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(2.2ml, 0.43 mmol) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.16g, 0.43 mmol) 및 (R)-6-플루오로-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.11g, 0.43 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(2.2ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.15g, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.12g, 44%)을 수득하였다.

[1341] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이클로로메탄 (0.5ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.12g, 0.19 mmol)의 용액에 염산(2-프로판올 중 5 내지 6M; 9.5ml, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 아세토나이트릴(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.89g, 79%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H). 비선광도: $[\alpha]_D^{24} = 2.44^\circ$ (c = 0.97, MeOH).

[1342] 실시예 160

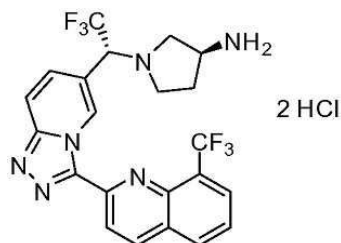


[1343]

[1344] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1345] 단계 A에서의 2-메틸퀴놀린-7-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올로 대체해서, 실시예 149의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H).

[1346] 실시예 161

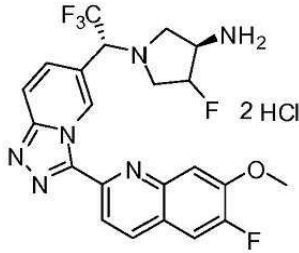


[1347]

[1348] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1349] 단계 B에서의 (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 140의 단계 B 내지 D의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 481 (M+H).

[1350] 실시예 162



[1351]

[1352] (3R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1353]

단계 A: (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 500ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트(15.42g, 83.25 mmol), (1S,2S)-(-)-[1,2-사이클로헥산다이아미노-N,N'-비스(3,5-다이-t-부틸살리실리덴)]크롬(III) 클로라이드(1.18g, 1.67 mmol) 및 아지이도트라이메틸실란(12.8ml, 91.58 mmol)을 주입하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 질소 분위기 하에 48시간 동안 교반하였다. 암적갈색 혼합물을 클로로포름(250ml)으로 희석시키고, 물 및 염수로 순차 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(830ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨(11.51g, 83.25 mmol)으로 처리하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 이 메탄올 용액을 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고, 메탄올로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 간에 분별시켰다. 층들을 분액시키고, 수성 백(back)을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 포화 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 20% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(18g, 95%)를 수득하였다. 거울상체 초과량을 카이럴 HPLC(AD-H, Chiralcel, 0.80 ml/분에서 10% EtOH: 90% 헥산류, 94.5% e.e)에 의해 결정하였다.

[1354]

단계 B: (3R,4R)-4-아지이도피롤리딘-3-올의 제조: (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(3.6g, 16.0 mmol)를 다이클로로메탄(100ml) 중 10% TFA 중에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔류물을 10% MeOH/다이클로로메탄 용액(50ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨(20g)으로 처리하고, 이 현탁액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고 나서, 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고, 10% MeOH:다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 (3R,4R)-4-아지이도피롤리딘-3-올을 정량적 수율로 얻었다.

[1355]

단계 C: (3R,4R)-4-아지이도-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올의 제조: 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(2.44g, 52%) 대신에 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(5.06g, 14.7 mmol) 및 (3R,4R)-4-아지이도피롤리딘-3-올(2.08g, 16.2 mmol)를 이용해서, 실시예 9B 에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1356]

단계 D: 5-((1R)-1-((3R)-3-아지이도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-클로로피리딘의 제조: -78℃에서 다이클로로메탄(30ml) 중 (3S,4R)-4-아지이도-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올(2.4g, 7.5 mmol)의 용액에 다이에틸아미노설포 트라이플루오라이드(1.17ml, 8.95 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도까지 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후 농축시켰다. 조질의 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 40M; 10-25% 에틸 아세테이트/헥산류 구배)에 의해 정제시켜 5-((1R)-1-((3R)-3-아지이도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-클로로피리딘(1.02g, 42%)을 수득하였다.

[1357]

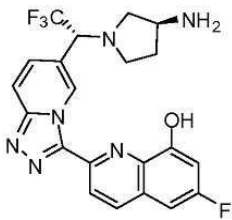
단계 E: tert-부틸 (3R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-플루오로피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: 무수 THF(40ml) 중 5-((1R)-1-((3R)-3-아지이도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-클로로피리딘(1.0g, 3.15 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(1.65g, 6.30 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(20ml) 및 0.5M 수산화나트륨 용액(20ml) 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하고 나서 농축시켰다. 잔류물을 수성 6N HCl으로 pH 3으로 조정하고, 다이클로로메탄으로 세척하였다. 수층을 5N NaOH로 염기성화시키고,

이 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 농축시켰다. 조질의 아민을 에틸 아세테이트(10ml) 중에 용해시키고, DIEA(1.10ml, 6.30 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 빙욕 속에서 0°C까지 냉각시키고 Boc₂O(0.83g, 3.78 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 하룻밤 교반하고 나서, 물과 에틸 아세테이트 간에 분별시켰다. 층들을 분액시키고, 유기 층을 수성 1N HCl, 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 순차 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 25M; 10-20% 에틸 아세테이트/헥산류 구배)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (3*R*)-1-((*R*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-플루오로피롤리딘-3-일 카바메이트(0.584g, 47%)를 수득하였다.

[1358] 단계 F: *tert*-부틸 (3*R*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: *tert*-부틸 (3*R*)-1-((*R*)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-플루오로피롤리딘-3-일카바메이트(0.565g, 98%)로 대체해서, 실시예 9B의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1359] 단계 G: (3*R*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 479 (M + H).

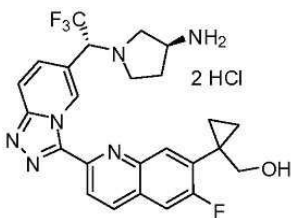
[1360] 실시예 163



[1361] [1362] 2-(6-((*R*)-1-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일 하이드로클로라이드

[1363] (S)-1-((*R*)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드(실시예 158; 200mg, 0.400 mmol)를 밀봉관 속에서 60°C에서 14시간 동안 IPA 중 5 내지 6N HCl(2ml) 중에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(6-((*R*)-1-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일 하이드로클로라이드(128mg, 수율 71.8%)를 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 447 (M+H).

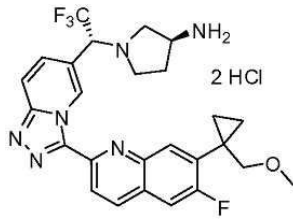
[1364] 실시예 164



[1365] [1366] (1-(2-(6-((*R*)-1-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일)사이클로프로필)메탄올다이하이드로클로라이드

[1367] 단계 A에서의 (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올 대신에 (1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일)사이클로프로필)메탄올을 이용해서, 실시예 114에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501(M+H).

[1368] 실시예 165

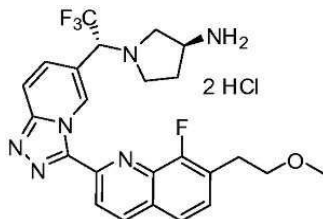


[1369]

[1370] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1371] 단계 A에서의 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트 대신에 메틸 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일)아세테이트를 이용해서, 실시예 112에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 515(M+H).

[1372] 실시예 166



[1373]

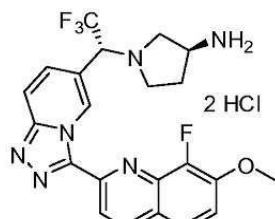
[1374] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1375] 단계 A: *tert*-부틸 3-브로모-2-플루오로페닐카바메이트의 제조: *t*-BuOH(30ml) 중 3-브로모-2-플루오로벤조산 (6.86g, 31.32 mmol), 트라이에틸아민(5.24ml, 37.59 mmol) 및 DPPA(7.45ml, 34.46 mmol)의 용액을 20시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 ml) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(4:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-브로모-2-플루오로페닐카바메이트(6.0g, 66.0%)를 오일로서 수득하였다.

[1376] 단계 B: 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 다이옥산 중 4N HCl(30ml) 중 *tert*-부틸 3-브로모-2-플루오로페닐카바메이트(6.0g, 20.7 mmol)의 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 6N HCl(100ml) 중에 용해시키고, (E)-부트-2-엔알(2.96ml, 36.2 mmol)을 106°C에서 적가하였다. 이 반응물을 106°C에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 수산화암모늄으로 약 pH 12로 염기성화시키고, DCM(2×100ml)으로 추출하고 나서, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린(2.99g, 60.2%)을 고체로서 수득하였다.

[1377] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 A에서의 8-브로모-2-메틸퀴놀린 대신에 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 105에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489(M+H).

[1378] 실시예 167



[1379]

[1380] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-

6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1381] 단계 A: 2-플루오로-3-메톡시벤조산의 제조: 아세톤(154ml) 중 2-플루오로-3-하이드록시벤조산(12.0g, 76.9 mmol) 및 탄산칼륨(23.4g, 169 mmol)의 현탁액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 다이메틸 설페이트(21.8ml, 231 mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고 나서, 4시간 동안 가열 환류시켰다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 무수 THF(154ml) 중 에 용해시키고, 이 용액을 빙욕 속에서 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 LiOH·H₂O(12.9g, 307 mmol)를 첨가하고 이어서 물(30ml)을 첨가하여 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 간에 분별시키고, 층들을 분리시켰다. 수층을 1N HCl 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 2-플루오로-3-메톡시벤조산(12.31g, 94%)을 수득하였다.

[1382] 단계 B: tert-부틸 2-플루오로-3-메톡시페닐카바메이트의 제조: 톨루엔(12ml) 및 t-BuOH(12ml)의 혼합물 중 2-플루오로-3-메톡시벤조산(2.50g, 14.69 mmol) 및 DIEA(3.07ml, 17.63 mmol)의 용액을 4Å 분자체(molecular sieves)(3g) 상에서 1시간 동안 주위 온도에서 교반하고 나서, 다이페닐 포스포릴 아자이드(3.9ml, 17.63 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 18시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 여과하고, 그 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50ml) 중에 용해시키고, 1N HCl 용액, 포화 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 2.5% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 tert-부틸 2-플루오로-3-메톡시페닐카바메이트(2.27g, 수율 64%)를 수득하였다.

[1383] 단계 C: 8-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 메탄올(5ml) 중 tert-부틸 2-플루오로-3-메톡시페닐카바메이트(2.27g, 9.41 mmol)의 용액을 1,4-다이옥산(30ml) 중 4N HCl로 2시간 동안 처리하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 수성 6N HCl(20ml) 중에서 106℃에서 교반하였다. n-BuOH(2ml) 중 크로톤알데하이드(1.56 ml, 18.8 mmol)의 용액을 적가 깔때기로부터 20분에 걸쳐서 적가하고, 얻어진 혼합물을 추가로 2시간 동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 주위 온도까지 냉각시키고, 이 혼합물을 수산화암모늄으로 pH를 9로 조정하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하고, 다이클로로메탄 추출물을 합하여 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 10% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 8-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(1.20g, 6.28 mmol, 67%)을 수득하였다.

[1384] 단계 D: 8-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-에틸-2-메틸퀴놀린(0.43g, 79%) 대신에 8-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(0.60g, 3.14 mmol)을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1385] 단계 E: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서 8-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 461 (M + H).

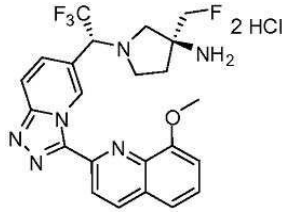
[1386] 실시예 168



[1387] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1389] 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 431(M+H).

[1390] 실시예 169



[1391]

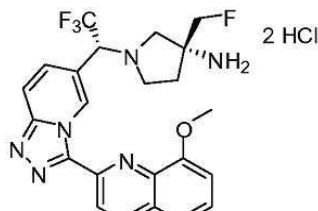
[1392] (S)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[1393] 단계 A: tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 E에서 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 및 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 (0.092g, 0.491 mmol) 대신에 *tert*-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 154; 0.20g, 0.491 mmol)를 이용해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다(0.229g, 81%). LCMS APCI (+) m/z 575 (M + H).

[1394] 단계 B: tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 입체이성질체 (S)의 분리: 단계 A로부터의 라세미 물질을 카이럴 HPLC(IC, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies))(20% EtOH: 80% 헥산류)에 의해 정제시켜, 모셔(Mosher) 아마이드의 양성자 NMR 분석에 의해 (S)로 지칭되는 단일 입체이성질체(99% ee)로서 제1용리 피크를 얻었다.

[1395] 단계 C: (S)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: 단계 F에서 (S)-*tert*-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 475 (M + H).

[1396] 실시예 170



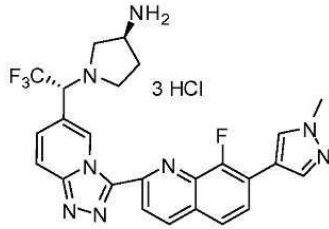
[1397]

[1398] (R)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[1399] 단계 A: tert-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 입체이성질체 (R)의 분리: 실시예 169로부터의 라세미 물질을 카이럴 HPLC(카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies))(IC 20% EtOH: 80% 헥산류)에 의해 정제시켜, 모셔(Mosher) 아마이드의 양성자 NMR 분석에 의해 (R)로 지칭되는 단일 입체이성질체(99% ee)로서 제2용리 피크를 얻었다.

[1400] 단계 B: (R)-3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: (R)-*tert*-부틸 3-(플루오로메틸)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 475 (M + H).

[1401] 실시예 171



[1402]

[1403] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 tri-하이드로클로라이드

[1404]

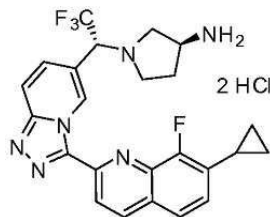
단계 A: 8-플루오로-2-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린의 제조: IPA(3ml) 중 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린(0.15g, 0.63 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.26g, 1.25 mmol), PdCl₂(dppf)*DCM(0.051g, 0.063 mmol), CsF(0.247g, 1.62 mmol) 및 트라이에틸아민(0.13ml, 0.94 mmol)의 용액을 100℃에서 밀봉관 속에서 6시간 동안 가열하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 물(10ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-플루오로-2-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린(0.132g, 87.6%)을 고체로서 수득하였다.

[1405]

단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 tri-하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-플루오로-2-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 511(M+H).

[1406]

실시예 172



[1407]

[1408] (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-8-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

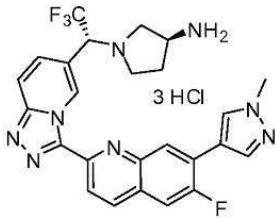
[1409]

단계 A: 7-사이클로프로필-8-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: THF 중 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린(0.15g, 0.63 mmol), Pd(PPh₃)₄(0.072g, 0.063 mmol) 및 0.5M 사이클로프로필아연(II) 브로마이드(2.50ml, 1.25 mmol)의 용액을 12시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(5ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 2:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-사이클로프로필-8-플루오로-2-메틸퀴놀린(0.10g, 80.3%)을 고체로서 수득하였다.

[1410]

단계 B: (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-8-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 7-사이클로프로필-8-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471(M+H).

[1411] 실시예 173

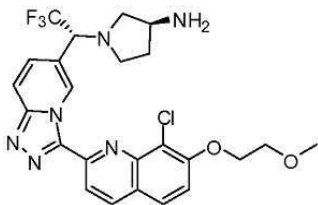


[1412]

[1413] (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 tri-하이드로클로라이드

[1414] 단계 A에서의 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신에 7-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 171에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 511(M+H).

[1415] 실시예 174



[1416]

[1417] (S)-1-((R)-1-(3-(8-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1418] 단계 A: 8-클로로-2-메틸퀴놀린-7-올의 제조: 2-메틸퀴놀린-7-올(200mg, 1.26 mmol)을 DCM(10ml) 중 1-클로로피롤리딘-2,5-다이온(168mg, 1.26 mmol) 및 염화지르코늄(IV)(14.6mg, 0.0628 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 클로로포름(30ml)으로 희석시키고, 수성 탄산나트륨 용액에 이어서 염수로 세척하였다. 건조(MgSO₄) 후, 이 용액을 여과하고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 90:10 내지 0:100의 구배로 용리, 30 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 8-클로로-2-메틸퀴놀린-7-올(134mg, 수율 55.1%)을 걸쭉한 오일로서 수득하였다.

[1419] 단계 B: 8-클로로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(10ml) 중 8-클로로-2-메틸퀴놀린-7-올 (80 mg, 0.41 mmol), 탄산칼륨(171mg, 1.2 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(115mg, 0.83 mmol)을 밀봉관 속에서 20시간 동안 70°C에서 교반하였다. 물(50ml)로 희석 후, 이 반응물을 DCM으로 추출하였다. DCM 상을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(SP4, 25M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 20 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 8-클로로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린을 고체로서 수득하였다.

[1420] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(8-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 2,8-다이메틸퀴놀린-7-올을 8-클로로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 117의 단계 B 내지 F를 수행하여 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 521 (M+H).

[1421] 실시예 175



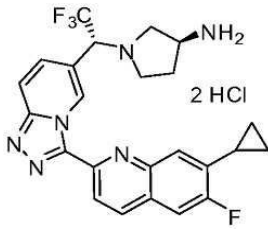
[1422]

[1423] (S)-1-((R)-1-(3-(8-클로로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1424] 단계 B에서의 1-브로모-2-메톡시에탄을 아이오도메탄으로 대체해서, 실시예 174에서와 마찬가지로 제조하였다.

LCMS APCI (+) m/z 477 (M+H).

[1425] 실시예 176

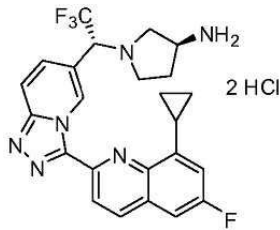


[1426]

[1427] (S)-1-((R)-1-(3-(7-사이클로프로필-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1428] 단계 A에서의 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신에 7-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 172에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471(M+H).

[1429] 실시예 177

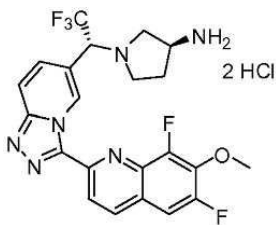


[1430]

[1431] (S)-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1432] 단계 A에서의 7-브로모-8-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신에 8-브로모-6-플루오로-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 172에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471(M+H).

[1433] 실시예 178



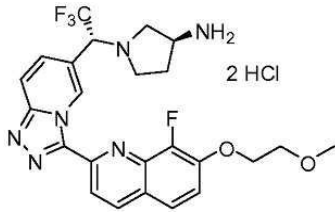
[1434]

[1435] (S)-1-((R)-1-(3-(6,8-다이플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1436] 단계 A: 6,8-다이플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 B에서의 2-플루오로-3-메톡시벤조산 (0.942g, 65%) 대신에 2,4-다이플루오로-3-메톡시벤조산(5.0g, 26.58 mmol)을 이용해서, 실시예 167의 단계 A 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1437] (S)-1-((R)-1-(3-(6,8-다이플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 및 6,8-다이플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 479 (M + H).

[1438] 실시예 179



[1439]

[1440] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1441] 단계 A: 8-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 실시예 167의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다(1.20g, 67%).

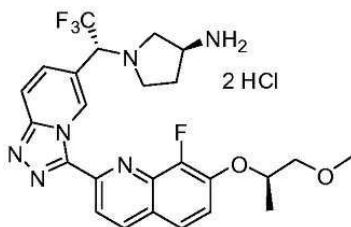
[1442] 단계 B: 8-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올의 제조: 8-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(0.57g, 2.96 mmol)의 용액을 다이클로로메탄(5ml) 중에서 교반하고, 다이클로로메탄(15ml) 중 BBr₃의 1M 용액으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시키고 나서, 분쇄된 얼음에 붓고, 6N NaOH 용액으로 pH 14로 염기성화시켰다. 유기층을 분액시키고 수층을 다이클로로메탄으로 더욱 추출하였다. 유기층을 수성 6N HCl에 의해 pH 6으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 정량적 수율로 8-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올을 수득하였다.

[1443] 단계 C: 8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세톤(7ml) 중 8-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(0.30g, 1.69 mmol) 및 탄산칼륨(0.70mg, 5.08 mmol)의 혼합물에 1-브로모-2-메톡시에탄(0.47g, 3.39 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 브로모-2-메톡시에탄(0.150ml) 및 탄산칼륨(0.35g)을 첨가하고, 16시간 동안 계속 가열하였다. 이 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 간에 분별시키고, 층들을 분액시켰다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 25M; 25% 에틸 아세테이트: 헥산류)에 의해 정제시켜 8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(0.217g, 54%)을 수득하였다.

[1444] 단계 D: 8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 B에서의 8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(0.216g, 0.918 mmol) 로 대체해서(0.20g, 87%), 실시예 37에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1445] 단계 E: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 및 8-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 505 (M + H).

[1446] 실시예 180



[1447]

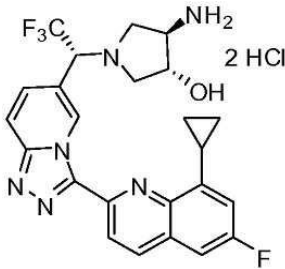
[1448] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1449] 단계 A: (R)-8-플루오로-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-메틸퀴놀린-8-올 대신에 8-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(0.30g, 1.69 mmol)을 이용하고, (S)-1-메톡시프로판-2-올(0.196g, 46%)을 이용해서, 실시예 140의 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1450] 단계 B: (R)-8-플루오로-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: (R)-8-플루오로-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(0.195g, 0.782 mmol)을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하여 목적으로 하는 생성물 0.141g(69%)을 수득하였다.

[1451] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-플루오로-7-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 및 (R)-8-플루오로-7-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS (APCI) (+) m/z 519 (M + H).

[1452] 실시예 181

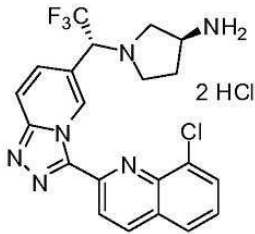


[1453]

[1454] (3R,4R)-4-아미노-1-((R)-1-(3-(8-사이클로프로필-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-올 다이하이드로클로라이드

[1455] 단계 E에서 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 E 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 487(M+H).

[1456] 실시예 182

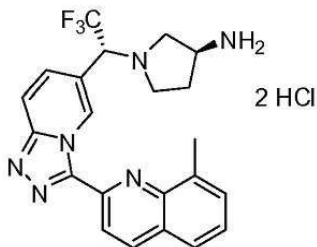


[1457]

[1458] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-클로로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1459] 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-클로로퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 447(M+H).

[1460] 실시예 183



[1461]

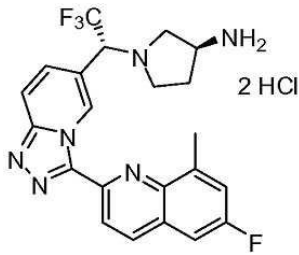
[1462] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1463] 단계 A: 2,8-다이메틸퀴놀린의 제조: 2-에틸아닐린(5.72g, 49%) 대신에 톨루이딘(8.0g, 74.7 mmol)을 이용해서, 실시예 37의 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1464] 단계 B: 8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 B에서의 8-에틸-2-메틸퀴놀린피롤리딘-3-일카바메이트(5.47g, 88%) 대신에 2,8-다이메틸퀴놀린(5.72g, 36.4 mmol)을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1465] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드 및 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. APCI (+) m/z 427 (M + H).

[1466] 실시예 184



[1467]

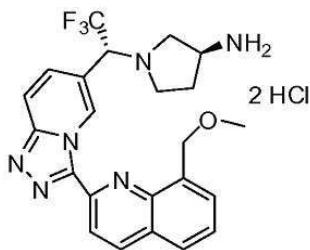
[1468] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1469] 단계 A: 6-플루오로-2,8-다이메틸퀴놀린의 제조: 2-에틸아닐린 대신에 4-플루오로-2,메틸아닐린을 이용해서, 실시예 37, 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하여, 6-플루오로-2,8-다이메틸퀴놀린(21g, 98%)을 수득하였다.

[1470] 단계 B: 6-플루오로-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-에틸-2-메틸퀴놀린(3.08g, 51%) 대신에 6-플루오로-2,8-다이메틸퀴놀린(5.62g, 32.1 mmol)을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1471] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고 단계 F에서 6-플루오로-8-메틸퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 445 (M + H).

[1472] 실시예 185



[1473]

[1474] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(메톡시메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1475] 단계 A: 1-(메톡시메틸)-2-나이트로벤젠의 제조: DCM(75ml) 중 (2-나이트로페닐)메탄올(5.13g, 33.50 mmol)의 용액에 수증 3.35N NaOH(75ml, 251.2 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. Me₂SO₄(6.38ml, 67.0 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트(0.57g, 1.68 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 20시간 동안 주위 온도에서 격렬하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 유기층들을 분액시키고 나서, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(메톡시메틸)-2-나이트

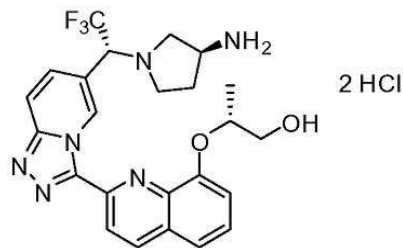
로벤젠(5.12g, 91.4%)을 오일로서 수득하였다.

[1476] 단계 B: 2-(메톡시메틸)아닐린의 제조: MeOH(30ml) 중 1-(메톡시메틸)-2-나이트로벤젠(4.30g, 25.7 mmol) 및 PtO₂(0.29g, 1.29 mmol)의 용액에 1기압 수소를 충전하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. charcoal (Charcoal)(5g)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 2-(메톡시메틸)아닐린(3.42g, 96.9%)을 고체로서 수득하였다.

[1477] 단계 C: 8-(메톡시메틸)-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-에틸아닐린 대신에 2-(메톡시메틸)아닐린을 이용해서, 실시예 37, 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1478] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(메톡시메틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-(메톡시메틸)-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457(M+H).

[1479] 실시예 186



[1480]

[1481] (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로클로라이드

[1482] 단계 A: (S)-1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-올의 제조: 무수 다이메틸포름아마이드(6.6ml, 26 mmol) 중 (S)-프로판-1,2-다이올(1.9ml, 26 mmol), tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(4.87g, 32 mmol) 및 이미다졸(4.5g, 66 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml) 중에 붓고 포화 수성 중탄산나트륨(30ml) 및 물(30ml)로 순차 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켜 표제의 화합물(5.2g, 104%)을 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다.

[1483] 단계 B: (R)-8-(1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 테트라하이드로퓨란(2.1 ml, 2.5 mmol) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(0.40g, 2.5 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(1.6g, 6.3 mmol), 다이에틸 아조다이크아복실레이트(0.63ml, 4.0 mmol) 및 (S)-1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-올(0.62g, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(2×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(10-30% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.33g, 40%)을 수득하였다.

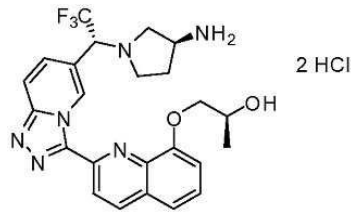
[1484] 단계 C: (R)-8-(1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(40 ml) 및 물(0.4ml) 중 (R)-8-(1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(0.33g, 1.0 mmol)의 용액에 이산화셀렌(0.13g, 1.2 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)의 플러그를 통해 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄으로 행구고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(10% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.29g, 84%)을 수득하였다.

[1485] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-((R)-1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(4.2ml, 0.84 mmol) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 9B의 단계 A 내지 E; 0.32g, 0.84 mmol) 및 (R)-8-(1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.29g, 0.84 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(4.2ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.30g, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테

이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-100% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.29g, 49%)을 수득하였다.

[1486] 단계 E: (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로-클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-((R)-1-*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.29g, 0.41 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2ml)을 첨가하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-80% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 정제 후 단리된 물질을 메탄올(0.5ml) 중에 용해시키고 염산(다이에틸 에터 중 2M; 5ml)에 적가하였다. 얻어진 염을 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.17g, 73%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 487 (M+H).

[1487] 실시예 187



[1488]

[1489] (S)-1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[1490] 단계 A: (S)-1-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올의 제조: 다이메틸포름아마이드(3.7ml, 3.1 mmol) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(0.50g, 3.1 mmol), 탄산세슘(3.1g, 9.4 mmol) 및 S-(-)-프로필렌 옥사이드(0.66 mL, 9.4 mmol)의 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 격렬하게 교반하였다. 냉각된 반응혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.36g, 53%)을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 이용되었다.

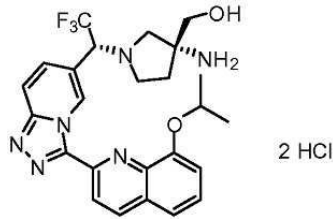
[1491] 단계 B: (S)-8-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(10ml) 및 물(0.1ml) 중 (S)-1-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올(0.15g, 0.69 mmol)의 용액에 이산화셀렌(0.092g, 0.83 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2.5시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)의 플러그를 통해 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄을 행구고 나서, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(20-40% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.091g, 57%)을 수득하였다.

[1492] 단계 C: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-((S)-2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(2.0ml, 0.39 mmol) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.16g, 0.39 mmol) 및 (S)-8-(2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.91g, 0.39 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(2.0ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.14g, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-100% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.11g, 49%)을 수득하였다.

[1493] 단계 D: (S)-1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올 다이하이드로-클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 및 트리플루오로아세트산(2ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-((S)-2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.11g, 0.19 mmol)의 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 on C18 (0-80% 아세트나이트릴/물) 상에서 역상 크로마토그

래피에 의해 정제시켰다. 정제 후 단리된 물질을 메탄올(0.5ml) 중에 용해시키고 염산(다이에틸 에터 중 2M; 5 ml)에 적가하였다. 얻어진 염을 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.026g, 25%)을 얻었다. LCMS APCI (+) m/z 487 (MH).

[1494] 실시예 188



[1495]

[1496] ((R)-3-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)메탄올다이하이드로클로라이드

[1497] 단계 A: (S)-메틸 3-(벤질옥시카보닐옥시)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로파노에이트의 제조: DCM(570ml) 중 N-(tert-부톡시카보닐)-L-세린 메틸 에스터(25.0g, 114 mmol)의 용액을 -50℃로 냉각시켰다. 피리딘(23.0ml, 285 mmol)을 첨가하였다. CBZ-Cl(18.9ml, 125 mmol)을 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 이어서 DCM으로 희석시키고, 10% 시트르산 및 염수로 세척 후, 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-메틸 3-(벤질옥시카보닐옥시)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로파노에이트(36.0g, 89%)를 수득하였다.

[1498] 단계 B: 메틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아크릴레이트의 제조: (S)-메틸 3-(벤질옥시카보닐옥시)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)프로파노에이트(36.0g, 102 mmol), K₂CO₃(28.2g, 204 mmol) 및 DMF(204ml)의 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 에터와 물 간에 분별시켰다. 수층을 에터로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(10:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아크릴레이트(16.5g, 81%)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 이용되었다.

[1499] 단계 C: 메틸 1-벤질-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-3-카복실레이트의 제조: DCM(400ml) 중 메틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)아크릴레이트(16.5g, 82.0 mmol) 및 N-(메톡시메틸)-N-(트라이메틸실릴메틸)벤질아민(19.5g, 82.0 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에 TFA(0.32ml)를 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 나서, 건조 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(DCM 중 3% MeOH) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 1-벤질-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(21.7g, 79%)를 수득하였다.

[1500] 단계 D: tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(320ml) 중 메틸 1-벤질-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(21.7g, 64.9 mmol)의 용액에 THF(1.0 M, 55.2ml, 55.2 mmol) 중 LiAlH₄의 용액을 -78℃에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃까지 5분 동안 가온시키고 나서 물(2.1ml)에 이어서 15% NaOH(2.1ml) 및 물(6.3ml)을 적가하여 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하고 나서, 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔(DCM 중 4% MeOH) 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(11.2g, 56%)를 무색 오일로서 수득하였다.

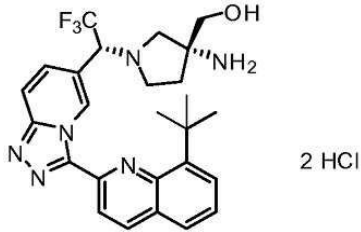
[1501] 단계 E: (R)-tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 단리: 거울상이성질체적으로 순수한 (R)-tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(3.95g)를 카이랄 SFC(분석용: (R) 거울상이성질체의 Rt = 4.22분; (S) 거울상이성질체의 Rt = 6.45분; Chiralpak AD-H 4.6mm×150mm, 1.5 ml/분에서의 85/15 헥탄/EtOH(0.2% DEA와 함께). 분취 SFC용: AD-H 21mm×250mm, 65 ml/분에서 0.1% DEA와 함께 8% EtOH)에 의해 라세미체인 tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(11.0g, 35.9 mmol)로부터 분리하였다.

[1502] 단계 F: (R)-tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: (R)-tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(387mg, 1.26 mmol), 10% Pd/C(134mg, 0.126 mmol), 포름산암모늄(398mg, 6.32 mmol)

mol) 및 MeOH(10ml)의 혼합물을 질소 하에 3시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 장입시키고, 셀라이트(Celite)를 통해서 재차 여과시켰다. 용매를 제거하여 (R)-tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(260mg, 95%)을 수득하며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[1503] 단계 G: ((R)-3-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)메탄올다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카르보알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카르보알데하이드로 치환해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1504] 실시예 189

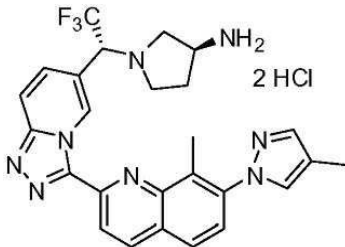


[1505]

[1506] ((R)-3-아미노-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄올다이하이드로클로라이드

[1507] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카르보알데하이드를 8-tert-부틸퀴놀린-2-카르보알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 499 (M+H).

[1508] 실시예 190



[1509]

[1510] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

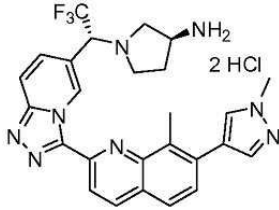
[1511] 단계 A: 7-브로모-2,8-다이메틸퀴놀린의 제조: 2-에틸아닐린(5.94g, 55%) 대신에 3-브로모-2-메틸아닐린(8.49g, 45.6 mmol)을 이용해서, 실시예 37, 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1512] 단계 B: 2,8-다이메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린의 제조: 무수 DMF(10ml) 중 7-브로모-2,8-메틸아닐린(2.00g, 8.47 mmol), 4-메틸-1H-피라졸(1.04g, 1.02ml, 12.71 mmol), Cs₂CO₃(5.52g, 16.94 mmol) 및 CuO(0.067g, 0.847 mmol) 및 Fe(acac)₃(0.90g, 2.54 mmol)의 혼합물을 116°C에서 오일 욕 속에서 24시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 물(50ml)과 EtOAc(150ml) 간에 분별시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 층들을 분액시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 40M; 7% 에틸 아세테이트/헥산류)에 의해 정제시켜 2,8-다이메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린(1.96g, 97%)을 수득하였다.

[1513] 단계 C: 8-메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린-2-카르보알데하이드의 제조: 8-에틸-2-메틸퀴놀린(1.79g, 86%) 대신에 2,8-다이메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린(1.96g, 8.26 mmol)을 이용해서 실시예 37의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1514] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린-2-카브알데하이드로 치환해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 507 (M + H).

[1515] 실시예 191



[1516] [1517] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1518] 단계 A: 2,8-다이메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린의 제조: 밀봉관 속에서, 아이소프로필 알코올(17ml) 중 7-브로모-2,8-다이메틸퀴놀린(0.60g, 2.54 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.06g, 5.08 mmol), PdCl₂(dppf)*dcm(0.208g, 0.254 mmol), CsF(1.00g, 6.61 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.531ml, 3.81 mmol)의 혼합물을 오일 욕 상에서 6시간 동안 100℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 물(25ml)과 에틸 아세테이트(50ml) 간에 분별시켰다. 고체를 셀라이트(Celite)의 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, 추가의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 층들을 분액시키고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage 25M; 25% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 2,8-다이메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린(0.60g, 91%).

[1519] 단계 B: 8-메틸-7-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 (0.507g, 80%) 대신에 2,8-다이메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린(0.60g, 2.53 mmol)을 이용해서, 실시예 37에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1520] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 및 8-메틸-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 507 (M + H).

[1521] 실시예 192



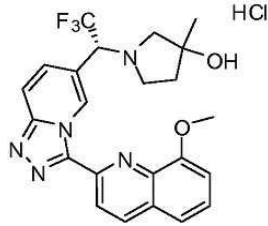
[1522] [1523] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이포르메이트

[1524] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 A에서의 (S)-1-메톡시프로판-2-올을 (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올로 대체해서, 실시예 140의 단계 A 내지 C의 방법에 따라서 제조하였다

[1525] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이포르메이트의 제조: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.032g, 0.053 mmol)를 포름산(0.53ml, 0.053 mmol) 중에 용해시키고 주위 온도에서 12시간 동안

교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, C18 칼럼(0-100% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.025g, 75%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 513 (M+H).

[1526] 실시예 193

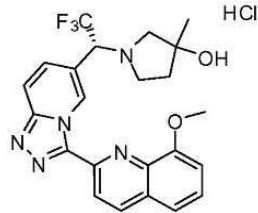


[1527]

[1528] 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[1529] 단계 F에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 1(제법 F)을 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 458 (M+1)이 검출되었다.

[1530] 실시예 194

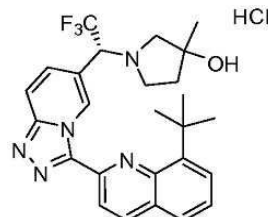


[1531]

[1532] 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1533] 단계 F에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 2(제법 F)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 458 (M+1)이 검출되었다.

[1534] 실시예 195

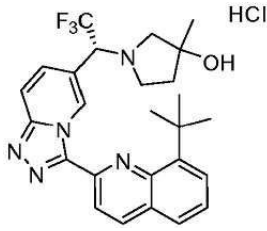


[1535]

[1536] 1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[1537] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 1(제법 F)을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-tert-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 484 (M+1)이 검출되었다.

[1538] 실시예 196

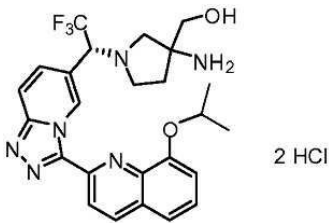


[1539]

[1540] 1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1541] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올 부분입체이성질체 2(제법 F)를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-tert-부틸퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 484 (M+1)이 검출되었다.

[1542] 실시예 197

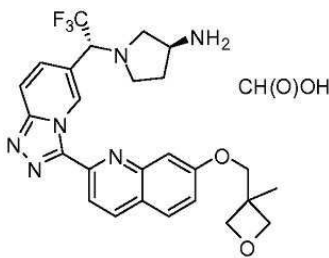


[1543]

[1544] (3-아미노-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)메탄올다이하이드로클로라이드

[1545] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1546] 실시예 198

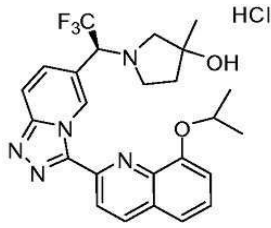


[1547]

[1548] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이포르메이트

[1549] 2-메틸퀴놀린-8-올을 2-메틸퀴놀린-7-올로 대체해서, 실시예 192의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 513 (M+H).

[1550] 실시예 199

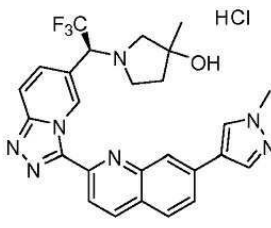


[1551]

[1552] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드 부분입체이성질체 1

[1553] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올(제법 E, 단계 H)의 부분입체이성질체 1을 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 486 (M+1)이 검출되었다.

[1554] 실시예 200

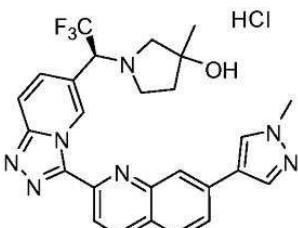


[1555]

[1556] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드 부분입체이성질체 1

[1557] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올(제법 E, 단계 H)의 부분입체이성질체 1을 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 508 (M+1)이 검출되었다.

[1558] 실시예 201

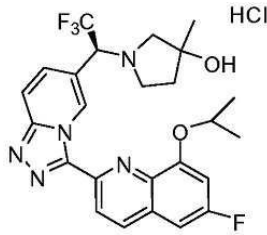


[1559]

[1560] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1561] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올(제법 E, 단계 I)의 부분입체이성질체 2를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 508 (M+1)이 검출되었다.

[1562] 실시예 202

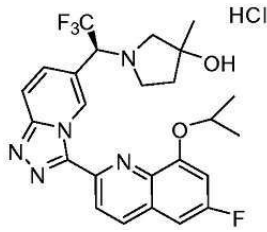


[1563]

[1564] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[1565] *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올(제법 E, 단계 H)의 부분입체이성질체 1을 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) *m/z* 504 (M+1)이 검출되었다.

[1566] 실시예 203

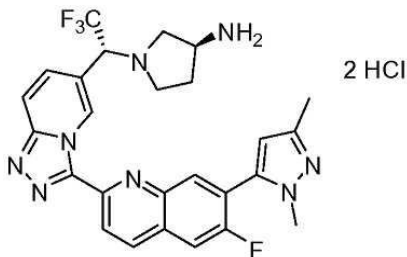


[1567]

[1568] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1569] *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올(제법 E, 단계 I)의 부분입체이성질체 2를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) *m/z* 504 (M+1)이 검출되었다.

[1570] 실시예 204



[1571]

[1572] (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

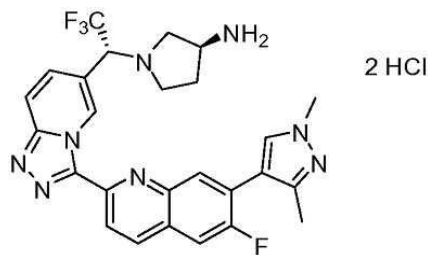
[1573] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 A에서의 4-플루오로-3-메톡시아닐린을 3-브로모-4-플루오로아닐린으로 대체해서, 실시예 113의 단계 A 내지 C의 방법에 따라서 제조하였다.

[1574] 단계 B: *tert*-부틸 (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 2-프로판올(3.3ml, 0.16 mmol) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리

딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.10g, 0.16 mmol), 1,3-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(0.073g, 0.33 mmol) 및 불화세슘(0.065g, 0.43 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 질소 분위기를 유지하면서, 트라이에틸아민(0.034ml, 0.25 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(0.013g, 0.016 mmol)을 첨가하고, 용기를 밀봉시키고 나서 100°C에서 17시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10ml)로 희석시키고, 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해서 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세트로나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.074g, 72%)을 수득하였다.

[1575] 단계 C: (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 1의 단계 F의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 525 (M+H).

[1576] 실시예 205

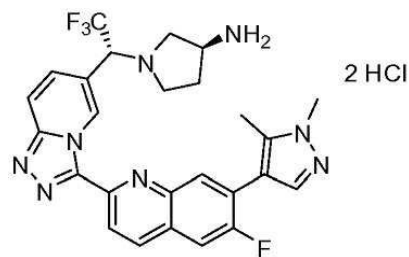


[1577]

[1578] (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1579] 단계 B에서의 1,3-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로 대체해서, 실시예 204의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 525 (M+H).

[1580] 실시예 206

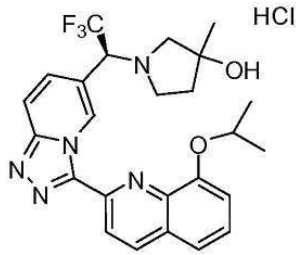


[1581]

[1582] (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1583] 단계 B에서의 1,3-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 1,5-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로 대체해서, 실시예 204의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 525 (M+H).

[1584] 실시예 207

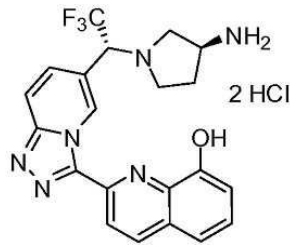


[1585]

[1586] 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드 부분입체이성질체 2

[1587] tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-올의 부분입체이성질체 2(제법 E, 단계 I)를 이용하고, 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 486 (M+1)이 검출되었다.

[1588] 실시예 208

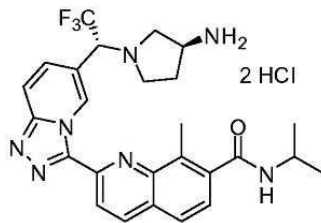


[1589]

[1590] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-올 다이하이드로클로라이드

[1591] IPA 중 5N HCl(0.294ml, 1.47 mmol) 중 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이클로프로필메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드(실시예 11; 0.040g, 0.074 mmol)을 56°C에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 ACN(5ml)을 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하여 다이-HCl염으로서의 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-올(0.032g, 86.7%)을 고체로서 수득하였다.

[1592] 실시예 209



[1593]

[1594] 2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-N-아이소프로필-8-메틸퀴놀린-7-카복사마이드

[1595] 단계 A: 2,8-다이메틸퀴놀린-7-카복실산의 제조: 250ml 둥근 바닥 플라스크에무수 NMP(28ml) 중 7-브로모-2,8-다이메틸퀴놀린(2.0g, 8.47 mmol), 칼륨 2-에톡시-2-옥소아세테이트(1.98g, 12.7 mmol) 및 dcpp-2HBF₄(0.311g, 0.508 mmol)를 주입하고, 질소를 이 혼합물 중에 10분 동안 발포시키고 나서, Pd(TFA)₂(0.085g, 0.254 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 오일 욕 속에서 질소 분위기 하에 18시간 동안 150°C에서 가열하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각시키고, 2N NaOH 용액(20ml)로 처리하고 나서, 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(180ml)로 세척하였다. 수층을 6N HCl에 의해 pH 3으로 조정하고, 10% IPA-에틸 아세테이트 용액으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 염

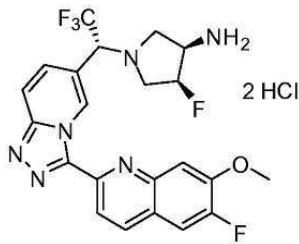
수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(Biotage SP4, 40M, C-18; 0-40% MeCN-H₂O)에 의해 정제시켜 2,8-다이메틸퀴놀린-7-카복실산(0.921g, 수율 54%)을 수득하였다.

[1596] 단계 B: *N*-아이소프로필-2,8-다이메틸퀴놀린-7-카복스아마이드의 제조: 무수 MeCN(5ml) 중 2,8-다이메틸퀴놀린-7-카복실산(0.20g, 0.994 mmol), 아이소프로필아민(0.102ml, 1.19 mmol) 및 HATU(0.491g, 1.29 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 빙욕 속에서 0℃까지 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 DIEA(0.69ml, 3.98 mmol)를 적가하고, 얻어진 혼합물을 stirred 주위 온도에서 18시간 동안. 이 혼합물을 물로 희석시키고, 수성 1N HCl로 중화시키고 나서, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(Biotage SP4, 25M C-18, 5-60% MeCN-H₂O)에 의해 정제시켜 *N*-아이소프로필-2,8-다이메틸퀴놀린-7-카복스아마이드(0.223g, 93%)을 수득하였다.

[1597] 단계 C: 2-포르밀-*N*-아이소프로필-8-메틸퀴놀린-7-카복스아마이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린(0.21g, 90%) 대신에 *N*-아이소프로필-2,8-다이메틸퀴놀린-7-카복스아마이드(0.219g, 0.904 mmol)를 이용해서, 실시예 37의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1598] 단계 D: 2-(6-((*R*)-1-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-*N*-아이소프로필-8-메틸퀴놀린-7-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드의 제조: *tert*-부틸 (*S*)-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고 단계 F에서 2-포르밀-*N*-아이소프로필-8-메틸퀴놀린-7-카복스아마이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 F 및 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 512 (M + H).

[1599] 실시예 210

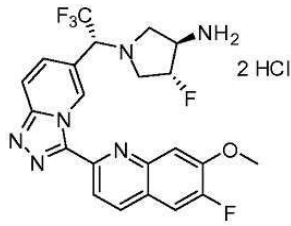


[1600] (3*R*,4*S*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1602] 단계 A: *tert*-부틸 (3*R*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의(*S*) 입체이성질체 분리: 실시예 162로부터의 라세미 물질을 카이럴 SFC(분석용: OD-H, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies) 4.6mm×150 mm, 10-90% EtOH: 헥산류, 0.80 ml/분. 분취 OD-H용: 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies), 20mm×250mm, 30% EtOH, 50 ml/분)에 의해 정제시켰다. 제1용리 피크의 단리는 양성자 NMR 분석에 의해 (*S*) 입체이성질체로 지칭되는 단일 입체이성질체(99% ee)로서 제공되었다.

[1603] 단계 B: (3*R*,4*S*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. from *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-플루오로-1-((*R*)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트. LCMS APCI (+) m/z 479 (M + H).

[1604] 실시예 211



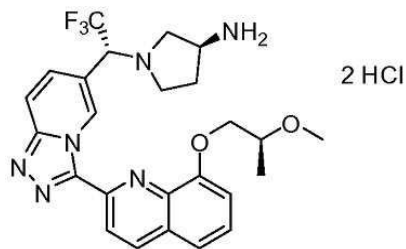
[1605]

[1606] (3R,4R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1607] 단계 A: *tert*-부틸 (3R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 (R) 입체이성질체의 분리: 실시예 162로부터의 라세미 물질을, 카이럴 SFC(분석용: OD-H, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies) 4.6mm×150 mm, 10-90% EtOH: 헥산류, 0.80 ml/분. 분취 OD-H용, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies), 20mm×250 mm, 30% EtOH, 50 ml/분)에 의해 정제시켜, 양성자 NMR 분석에 의해 (R) 입체이성질체로 지칭되는 단일 입체이성질체(99% ee)로서 제2용리 피크를 얻었다.

[1608] 단계 B: (3R,4R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로-클로라이드의 제조: 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. from *tert*-부틸 (3R,4R)-4-플루오로-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트. LCMS APCI (+) *m/z* 479 (M + H).

[1609] 실시예 212

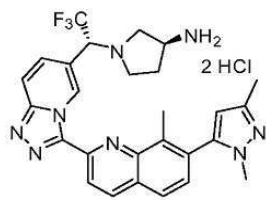


[1610]

[1611] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1612] (S)-1-메톡시프로판-2-올을 (S)-2-메톡시프로판-1-올로 대체해서, 실시예 140의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 501 (M+H).

[1613] 실시예 213



[1614]

[1615] (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민

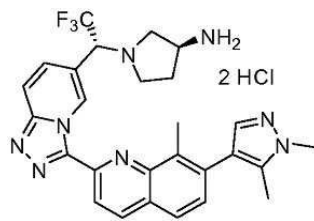
[1616] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 8-메톡시퀴놀린-2-카보알데하이드 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.80g, 2.13 mmol) 및 7-브로모-8-메틸퀴놀린-2-카보알데하이드(0.533g, 2.13 mmol)를 이용해서 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하여, *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피

리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.01g, 79%)를 수득하였다.

[1617] 단계 B: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 7-브로모-2,8-다이메틸퀴놀린 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 A에서 1,3-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로 대체해서, 실시예 191에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 621 (M + H).

[1618] 단계 C: (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 9B의 단계 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 521 (M + H).

[1619] 실시예 214

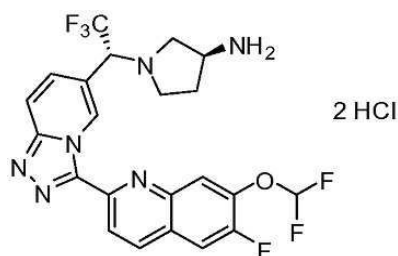


[1620] [1621] (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1622] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 7-브로모-2,8-다이메틸퀴놀린 대신에 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 A에서 1,5-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 이용해서, 실시예 191에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 621 (M + H).

[1623] 단계 C: (3S)-1-((1R)-1-(3-(7-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-5-일)-8-메틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 9B의 단계G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 521 (M + H).

[1624] 실시예 215



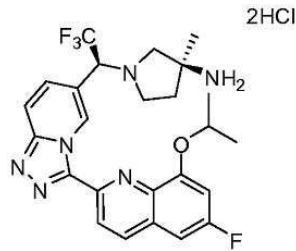
[1625] [1626] (S)-1-((R)-1-(3-(7-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1627] 단계 A: 7-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 다이클로로메탄(2.3ml, 1.7 mmol) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(0.30g, 1.7 mmol)의 불균질 용액을 0°C에서 물(1.4ml, 1.7 mmol) 중 수산화칼륨(0.48g, 8.5 mmol)의 용액에 첨가하고 나서 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.055g, 0.17 mmol)를 첨가하였다. While 0°C에서, 클로로다이플루오로메탄 가스를 이 혼합물을 통해 10분 동안 발포시키고 나서, 0°C에서 45분간 교반하였다.

이 과정을 3회 반복하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml) 및 다이클로로메탄(20ml)으로 희석시키고, 수층을 다이클로로메탄(2×20ml)으로 더욱 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 1M 수산화나트륨(10ml)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.12g, 30%)을 수득하였다.

[1628] 단계 B: (S)-1-((R)-1-(3-(7-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린을 7-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 140의 방법에 따라서 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 497 (M+H).

[1629] **실시예 216**

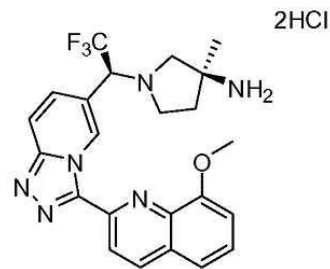


[1630]

[1631] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1632] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A로부터)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 503 (M+1)이 검출되었다.

[1633] **실시예 217**

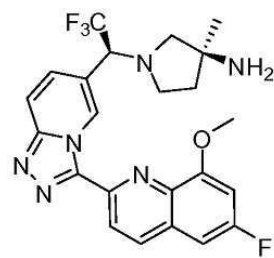


[1634]

[1635] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1636] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용해서, 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 457 (M+1)이 검출되었다.

[1637] **실시예 218**



[1638]

[1639] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[1640] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제

법 C)을 이용해서, 실시예 1의 단계 C에 기재된 바와 같이 제조하였다

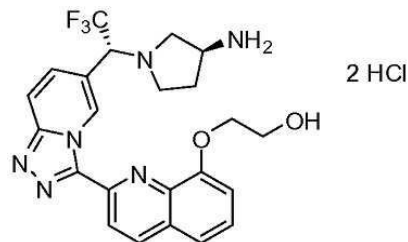
[1641] 단계 B: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일 카바메이트를 이용해서, 실시예 1의 단계 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1642] 단계 C: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: DCM(15ml) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.00g, 2.57 mmol)의 용액에 6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드(0.5269g, 2.568 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(C18, 300g, 10% MeCN/물 to 95% MeCN/물 over 25 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.132g, 1.963 mmol, 수율 76.45%)를 수득하였다.

[1643] 단계 D: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트의 제조: DCM(10ml) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-((E)-2-((6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(1.130g, 1.960 mmol)의 용액에 아이오도벤젠 다이아세테이트(0.6312g, 1.960 mmol)를 첨가하고, 하룻밤 주위 온도에서 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(C18, 300g, 25 칼럼 용적)에 걸쳐서 10% MeCN/물 내지 95% MeCN/물)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(0.906g, 1.577 mmol, 수율 80.46%)를 수득하였다.

[1644] 단계 E: (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: DCM(8ml) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트(0.900g, 1.57 mmol)의 용액에 다이옥산(2ml) 중 4M HCl을 첨가하고, 이 반응물을 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 포화 Na₂CO₃(25ml)로 세척하고 나서, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피(5% [10%NH₄OH]/DCM)에 의해 정제시켜 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.690g, 1.45 mmol, 수율 92.8%)을 수득하였다. MS APCI (+) m/z 475 (M+1)이 검출되었다.

[1645] 실시예 219



[1646] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)에탄올 다이하이드로클로라이드

[1648] 단계 A: 2-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)에틸 아세테이트의 제조: 아세톤(7.5ml, 1.9 mmol) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(0.30g, 1.9 mmol), 2-브로모에틸 아세테이트(0.8.2ml, 7.6 mmol) 및 탄산칼륨(1.6g, 12 mmol)의 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응혼합물을 물(10ml)로 희석시키고 다이클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.29g, 63%)을 수득하였다.

[1649] 단계 B: 2-(2-포르밀퀴놀린-8-일옥시)에틸 아세테이트의 제조: 다이옥산(20ml) 및 물(0.20ml) 중 2-(2-메틸퀴놀

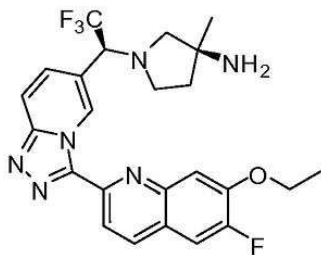
린-8-일옥시)에틸 아세테이트(0.29g, 1.2 mmol)의 용액에 이산화셀렌(0.16g, 1.4 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각된 반응혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)의 플러그를 통해 여과시켜 고체를 제거하고, 다이클로로메탄으로 행구었다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 실리카겔(10-20% 에틸 아세테이트/헥산류) 상의 순상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.30g, 99%)을 수득하였다.

[1650] 단계 C: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)에틸 아세테이트의 제조: 에탄올(5.8ml, 1.2 mmol) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.48g, 1.2 mmol) 및 2-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)에틸 아세테이트(0.30g, 1.2 mmol)의 용액을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄(5.8ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(0.41g, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20ml) 및 포화 중탄산나트륨(10ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.47g, 66%)을 수득하였다.

[1651] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 메탄올(5ml) 중 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)에틸 아세테이트(0.47g, 0.76 mmol)의 용액에 수산화리튬(2M; 1.9ml, 0.76 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 다이클로로메탄(2×30ml)으로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.40g, 92%)을 수득하였다.

[1652] 단계 E: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)에탄올 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.40g, 0.70 mmol)의 용액에 염산(2-프로판올 중 5 내지 6M; 7.0ml, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 고체를 아세토나이트릴(3ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 5분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.38g, 99%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 473 (M+H).

[1653] 실시예 220



[1654]

[1655] (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민

[1656] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 C)를 이용해서, 실시예 1의 단계 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1657] 단계 B: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 1의 단계 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

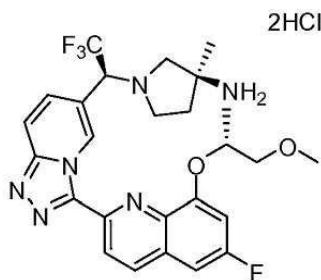
[1658] 단계 C: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-((E)-2-((7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 에탄올(25ml) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸

-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 122, 단계 A 및 B; 5.113g, 13.13 mmol)의 용액에 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드(2.878g, 13.13 mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 침전물을 여과시켜 목적으로 하는 생성물을 담황색 고체로서 얻었다(5.276g). 여과액에 크로마토그래피(C18, 300g, 75 ml/분, 25 칼럼 용적에 걸쳐서 10% MeCN/H₂O 내지 95% MeCN)를 실시하고, 여과된 생성물을 합하여 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-((E)-2-((7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(6.322g, 10.70 mmol, 수율 81.53%)를 수득하였다.

[1659] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(50ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(6-((E)-2-((7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)메틸렌)하이드라지닐)피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(6.320g, 10.70 mmol) 및 아이오도벤젠 다이아세테이트(3.447g, 10.70 mmol)의 용액을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 크로마토그래피(4 칼럼 용적에 걸쳐서 10% 에틸 아세테이트/헥산류 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산류)를 실시하여 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(5.406g, 9.18 mmol, 수율 85.83%)를 수득하였다.

[1660] 단계 E: (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민의 제조: DCM(40ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(5.406g, 9.185 mmol)의 용액에 다이옥산(22.96ml, 91.85 mmol) 중 4M HCl을 첨가하고, 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 여과된 침전물을 물 속에 용해시키고, 염기성화시키고(1N NaOH), 에틸 아세테이트(3×200ml)로 추출하고, 염수(200ml)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과시키고 나서, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(1 칼럼 용적 DCM, 2 칼럼 용적에 걸쳐서 10% 메탄올/DCM으로 증가시키고, 3 칼럼 용적을 유지한 후, 7 칼럼 용적에 대해서 10% [10% NH₄OH/메탄올]/DCM으로 전환시킴)에 의해 정제시켜 (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민(4.13g, 8.45 mmol, 수율 92.05%)을 수득하였다. MS APCI (+) m/z 489 (M+1)이 검출되었다. 비선광도: $[\alpha]_D^{20} = -0.87^\circ$ (c = 1.02, MeOH).

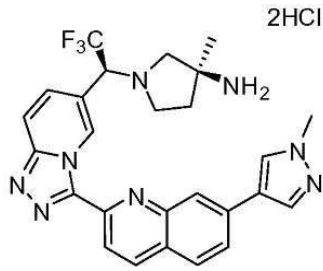
[1661] 실시예 221



[1662] [1663] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1664] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 B)을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 (R)-6-플루오로-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B, 단계s D-G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 533 (M+1)이 검출되었다.

[1665] 실시예 222



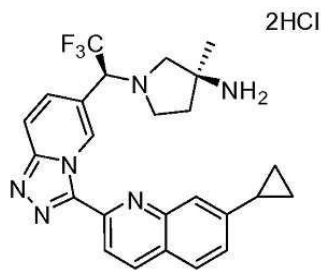
[1666]

[1667] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1668]

단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B, 단계s D-G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 507 (M+1)이 검출되었다.

[1669] 실시예 223



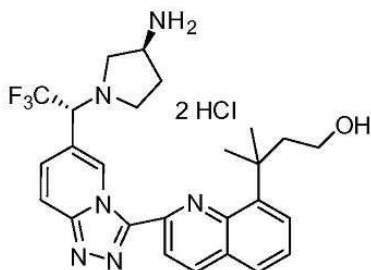
[1670]

[1671] (S)-1-((S)-1-(3-(7-사이클로프로필퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1672]

단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-사이클로프로필퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 467 (M+1)이 검출되었다.

[1673] 실시예 224



[1674]

[1675] 3-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-3-메틸부탄-1-올 다이하이드로클로라이드

[1676]

단계 A: (Z)-에틸 3-(2-메틸퀴놀린-8-일)부트-2-에노에이트의 제조: 다이옥산(10ml) 중 8-브로모-2-메틸퀴놀린 (2.00g, 9.01 mmol), (E)-에틸 부트-2-에노에이트(3.36ml, 27.0 mmol), N-사이클로헥실-N-메틸사이클로헥산아민 (5.79ml, 27.0 mmol) 및 Pd(PtBu₃)₂(0.23g, 0.45 mmol)의 용액을 20시간 동안 환류 하에 교반하였다. 주위 온도 까지 냉각 후, 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 40M 칼럼, 0-100% CH₃CN/물 구배; 30 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 (Z)-에틸 3-(2-메틸퀴놀린-8-

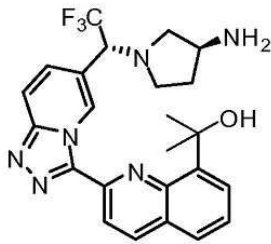
일)부트-2-에노에이트(0.81g, 35.2%)를 고체로서 수득하였다.

[1677] 단계 B: 에틸 3-메틸-3-(2-메틸퀴놀린-8-일)뷰타노에이트의 제조: 0°C에서 에터(5ml) 중 Cu(I)I(2.42g, 12.7 mmol)의 혼합물에 에터 중 1.6M MeLi(15.9ml, 25.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 냉 DCM(10ml)을 첨가하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 냉 DCM(40ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 -78°C까지 냉각시켰다. TMSCl(1.54ml, 12.7 mmol)을 첨가하고 나서 DCM(10 ml) 중 (Z)-에틸 3-(2-메틸퀴놀린-8-일)부트-2-에노에이트(0.81g, 3.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C까지 가온시키고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 반응중지시켰다. 유기층을 분액하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(7:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 3-메틸-3-(2-메틸퀴놀린-8-일)뷰타노에이트(0.66g, 76.8%)를 오일로서 수득하였다.

[1678] 단계 C: 3-메틸-3-(2-메틸퀴놀린-8-일)뷰탄-1-올의 제조: THF(3ml) 중 에틸 3-메틸-3-(2-메틸퀴놀린-8-일)뷰타노에이트(0.66g, 2.43 mmol)의 용액에 THF 중 1.0N LAH(3.65ml, 3.65 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 황산나트륨 10수화물(2.0g)을 첨가하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트(30ml)로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 3-메틸-3-(2-메틸퀴놀린-8-일)뷰탄-1-올(0.56g, 100%)을 고체로서 수득하였다.

[1679] 단계 D: 3-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-3-메틸뷰탄-1-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 A에서의 (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올 대신에 3-메틸-3-(2-메틸퀴놀린-8-일)뷰탄-1-올을 이용해서, 실시예 114의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 499(M+H).

[1680] 실시예 225



[1681]

[1682] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올

[1683] 단계 A: 메틸 2-메틸퀴놀린-8-카복실레이트의 제조: MeOH(20ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-카복실산(0.830g, 4.43 mmol)의 교반된 용액에 클로로트라이메틸실란(2.41g, 22.2 mmol)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 가열 환류시켰다. 냉각 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 속에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액의 적가에 의해 염기성화시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(3:1 헥산/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-메틸퀴놀린-8-카복실레이트(0.290g, 33%)를 수득하였다.

[1684] 단계 B: 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판-2-올의 제조: THF(1ml) 중 메틸 2-메틸퀴놀린-8-카복실레이트(0.290g, 1.44 mmol)의 교반된 용액에 에터 중 MeMgBr의 용액(3.0M, 1.44ml, 4.32 mmol)을 -15°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 -15°C에서 30분 동안 교반하고 나서, 포화 수성 NH₄Cl 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판-2-올(0.260g, 90%)을 수득하였다.

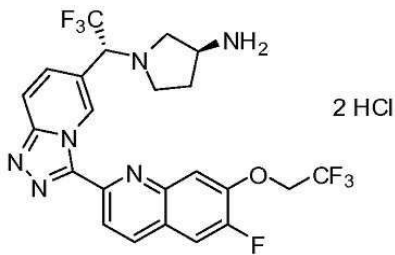
[1685] 단계 C: 8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)프로판-2-올을 이용해서, 실시예 5, 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1686] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F에 기재된 바

와 같이 제조하였다.

[1687] 단계 E: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올의 제조: 다이옥산(0.3ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(56mg, 0.098 mmol), DCM(1ml) 및 4N HCl의 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매의 제거에 의해 조질의 생성물을 얻었으며, 이것을 역상 분취 HPLC(5-95% 아세토나이트릴/물)에 의해 정제시켜 생성물을 비스 TFA염으로서 얻었다. 분획들을 합하여 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 의해 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올(14 mg, 30%)을 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

[1688] 실시예 226

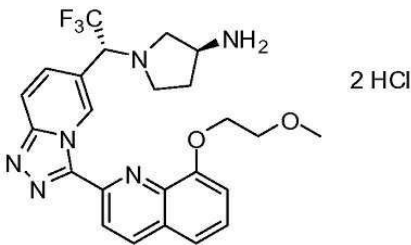


[1689]

[1690] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1691] 단계 C에서의 2-아이오도프로판을 1,1,1-트라이플루오로-2-아이오도에탄으로 대체해서, 실시예 119의 단계 A 내지 G의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 529 (M+H).

[1692] 실시예 227

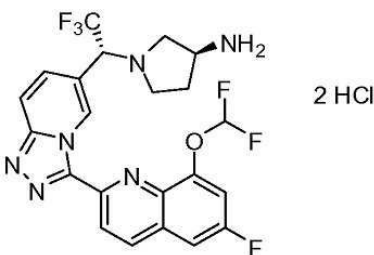


[1693]

[1694] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1695] 2-메틸퀴놀린-7-올을 2-메틸퀴놀린-8-올로 대체해서, 실시예 148의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 487 (M+H).

[1696] 실시예 228



[1697]

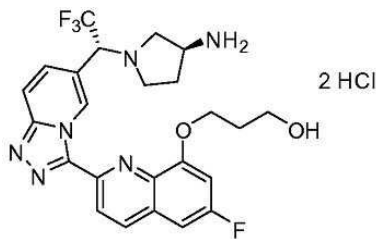
[1698] (S)-1-((R)-1-(3-(8-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1699] 단계 A: 8-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 아세토나이트릴(3.4ml, 0.85 mmol) 및 물(3.4

ml, 0.85 mmol) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올(0.15g, 0.85 mmol) 및 탄산칼륨(4.2g, 30 mmol)의 혼합물에 2-클로로-2,2-다이플루오로아세트페논(0.62ml, 4.2 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 이 화합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응혼합물을 다이에틸 에터(2×30ml)로 추출하고, 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 주위 온도에서 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세트나이트릴/물) 상의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 수성 분획들을 합하여 다이에틸 에터(2×100ml)로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 주위 온도에서 농축시켜 표제의 화합물을 제공하였다. 물의 존재가 인지되었고, 이와 같이 해서 취한 물질은 얻어진 이론적 수율을 가정하고 있다(0.19g, 100%).

[1700] 단계 B: (S)-1-((R)-1-(3-(8-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린을 8-(다이플루오로메톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 140의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) *m/z* 497 (M+H).

[1701] 실시예 229



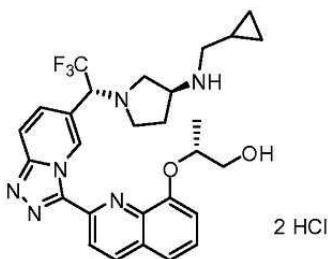
[1702]

[1703] 3-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로클로라이드

[1704] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)프로폭시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 2-메틸퀴놀린-7-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올로, 그리고 1-브로모-2-메톡시에탄을 (3-브로모프로폭시)(*tert*-부틸)다이메틸실란으로 대체해서, 실시예 148의 방법에 따라서 제조하였다.

[1705] 단계 B: 3-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 및 트리플루오로아세트산(2ml) 중 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)프로폭시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.18g, 0.24 mmol)의 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-80% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 정제 후 단리된 물질을 메탄올(0.5ml) 중에 용해시키고 염산(다이에틸 에터 중 2M; 5ml)에 적가하였다. 얻어진 염을 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.12g, 84%)을 수득하였다. FIA-MS APCI (+) *m/z* 505 (M+H).

[1706] 실시예 230



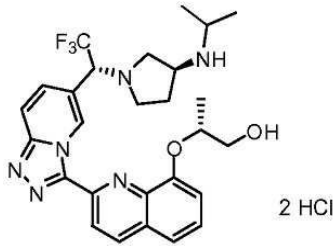
[1707]

[1708] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[1709] MeOH(0.8ml) 중 (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로클로라이드(40mg, 0.082 mmol)의 교반 용액에 DIEA(43μl, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 사이클로프로판카르보알데하이드(8.0μl, 0.10 mmol) 및 트리메틸 오쏘포르

메이트(90 μ l, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. NaBH₄(6.2mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 30분 교반 후, 이 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM과 물 간에 분별시켰다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취 HPLC (5-95% 아세토나이트릴/물)에 의해 정제시켜 비스-TFA염을 얻었다. 분획들을 합하여 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 의해 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 유리 염기를 얻었으며, 이것을 다이옥산 중 4N HCl로 처리하여 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드(39mg, 88%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 541 (M+H).

[1710] 실시예 231

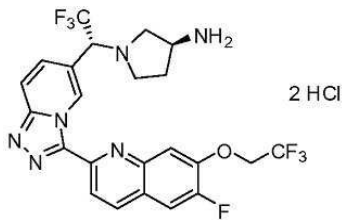


[1711]

[1712] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[1713] 아세토나이트릴(1ml) 중 (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올(실시예 186; 36mg, 0.074 mmol)의 교반 용액에 아세톤(33 μ l, 0.44 mmol)을 첨가하였다. NaBH₃CN(9.3mg, 0.15 mmol)을 첨가하고 나서 AcOH 1점적을 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 15분 동안 교반하고 나서, 포화 수성 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM과 물 간에 분별시켰다. 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% 아세토나이트릴/물)에 의해 정제시켜 비스-TFA염을 얻었다. 분획들을 합하여 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 의해 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 유리 염기를 얻었고, 이것을 다이옥산 중 4N HCl로 처리하여 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드(26mg, 67%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 529 (M+H).

[1714] 실시예 232

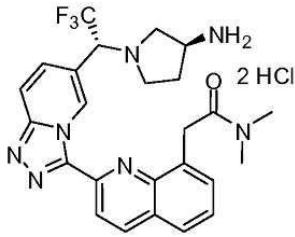


[1715]

[1716] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(2,2,2-트라이플루오로에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1717] 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올로 대체해서, 실시예 226의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 529 (M+H).

[1725] 실시예 234



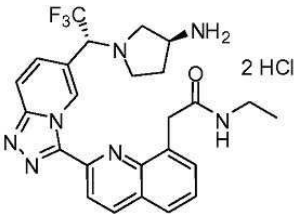
[1726]

[1727] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-N,N-다이메틸아세트아마이드 다이하이드로클로라이드

[1728]

단계 C에서의 메틸 2-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 대신에 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트를 이용하고, 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민을 다이메틸아민으로 대체해서, 실시예 30에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 498 (M+H).

[1729] 실시예 235



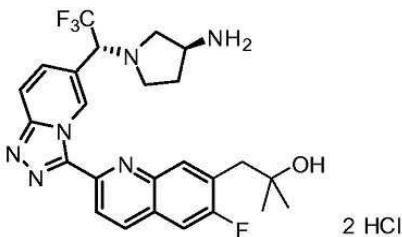
[1730]

[1731] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)-N-에틸아세트아마이드 다이하이드로클로라이드

[1732]

단계 C에서의 메틸 2-메틸퀴놀린-7-카복실레이트 대신에 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일)아세테이트를 이용하고, 단계 D에서의 *tert*-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 또한 단계 E에서의 프로판-2-아민을 에틸 아민으로 대체해서, 실시예 30에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 498 (M+H).

[1733] 실시예 236



[1734]

[1735] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

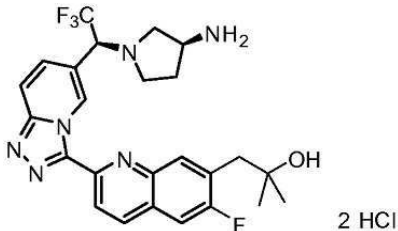
[1736]

단계 A: 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일)-2-메틸프로판-2-올의 제조: 톨루엔(14ml) 중 메틸 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일)아세테이트(0.650g, 2.79 mmol)의 교반된 용액에 에터 중 MeMgBr의 용액(3.0M, 2.79ml, 8.36 mmol)을 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:2 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일)-2-메틸프로판-2-올(0.202g, 31%)을 수득하였다.

[1737] 단계 B: 8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일)-2-메틸프로판-2-올을 이용해서, 실시예 5의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1738] 단계 C: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503 (M+H).

[1739] 실시예 237

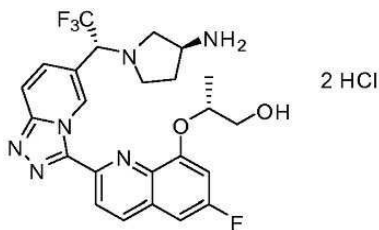


[1740]

[1741] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[1742] 단계 B에서의 다이클로로((S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2S)-(+)1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 8-(2-하이드록시프로판-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503 (M+H).

[1743] 실시예 238



[1744]

[1745] (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로클로라이드

[1746] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-((R)-1-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)프로판-2-일옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 A에서의 2-메틸퀴놀린-7-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올로, 그리고 1-브로모-2-메톡시에탄을 (S)-1-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)프로판-2-올로 대체해서, 실시예 148의 단계 A 내지 C의 방법에 따라서 제조하였다

[1747] 단계 B: (S)-1-((R)-1-(3-(8-((R)-1-(tert-부틸다이페닐

[1748] 실릴옥시)프로판-2-일옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: 다이클로로메탄(1ml) 및 트라이플루오로아세트산(2ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-((R)-1-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)프로판-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.098g, 0.12 mmol)의 용액을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼 (0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.045g, 52%)을 수득하였다.

[1749] 단계 C: (R)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)프로판-1-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 테트라하이드로퓨란(0.5ml) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로퓨란 중 1M; 0.18ml) 중 (S)-1-((R)-1-(3-(8-

((R)-1-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)프로판-2-일옥시)-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민(0.045g, 0.061 mmol)의 용액을 주위 온도에서 90분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 정제 후 단리된 물질을 메탄올(0.5ml) 중에 용해시키고, 염산(다이에틸 에터 중 2M; 3ml)에 적가하였다. 얻어진 염을 진공 여과에 의해 수집하여 표제의 화합물(0.010g, 30%)을 수득하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 505 (M+H).

[1750] 실시예 239

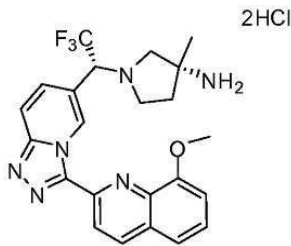


[1751]

[1752] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1753] 단계 A에서의 4-플루오로-3-메톡시아닐린을 3-(트라이플루오로메톡시)아닐린으로 대체해서, 실시예 113의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 497 (M+H).

[1754] 실시예 240

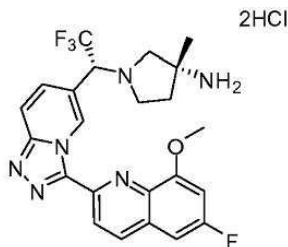


[1755]

[1756] (R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1757] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A로부터)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 457 (M+1)이 검출되었다.

[1758] 실시예 241

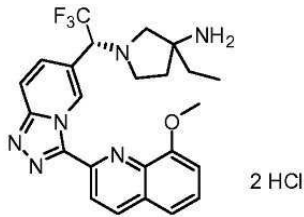


[1759]

[1760] (R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1761] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 또한 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 475 (M+1)이 검출되었다.

[1762] 실시예 242



[1763]

[1764] 3-에틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

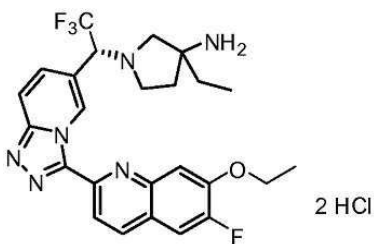
[1765] 단계 A: (+/-) 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 요오드화메틸 대신에 요오드화에틸을 이용해서, 국제 특허 공개 공보번호 WO 2009/140320A1의 실시예 D의 단계 A 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1766] 단계 B: 거울상이성질체: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트 거울상이성질체 1 및 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트 거울상이성질체 2의 분리: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트(0.280g, 0.8 mmol)의 라세미 혼합물을 이하의 조건 하에 분취용 초입계 유체 크로마토그래피를 통해 분리시켰다: 칼럼: IC 20mm×250mm; 유량: 50 ml/분; 이동상 A: 초입계 CO₂; 이동상 B: 아이소프로필 알코올; 구배: 등용매 10% 아이소프로필 알코올 90% 초입계 CO₂; UV 검출 파장: 212nm. 피크 1: 체류 시간: 4.34분; 회수: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체 1(0.120g, 0.3 mmol). 피크 2: 체류 시간: 8.34분; 회수: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체 2(0.116g, 0.3 mmol).

[1767] 단계 C: tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 1의 제조: 라세미체인 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체 1을 이용해서, 국제 출원 공개 제WO2009/140320A1 중 실시예 D의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1768] 단계 D: 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 1을 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

[1769] 실시예 243

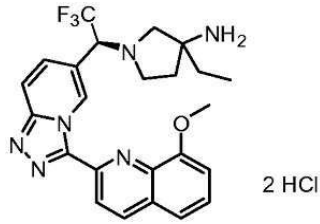


[1770]

[1771] 1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[1772] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 242)의 거울상이성질체 1을 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카르보알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카르보알데하이드로 대체해서, 실시예 9의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503 (M+H).

[1773] 실시예 244



[1774]

[1775] 3-에틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

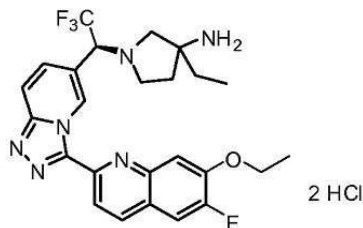
[1776] 단계 A: (+/-) 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 요오드화메틸 대신에 요오드화에틸을 이용해서, 국제 특허 공개 공보번호 WO 2009/140320A1의 실시예 D의 단계 A 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1777] 단계 B: 거울상이성질체: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트 거울상이성질체 1 및 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트 거울상이성질체 2의 분리: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트(0.280g, 0.8 mmol)의 라세미 혼합물을 이하의 조건 하에 분취용 초임계 유체 크로마토그래피를 통해서 분리시켰다: 칼럼: IC 20mm×250mm; 유량: 50 ml/분; 이동상 A: 초임계 CO₂; 이동상 B: 아이소프로필 알코올; 구배: 등용매 10% 아이소프로필 알코올 90% 초임계 CO₂; UV 검출 파장: 212nm. 피크 1: 체류 시간: 4.34분; 회수: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체 1(0.120g, 0.3 mmol). 피크 2: 체류 시간: 8.34분; 회수: 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체 2(0.116g, 0.3 mmol).

[1778] 단계 C: tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 2의 제조: 라세미 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 대신에 벤질 3-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 거울상이성질체 2를, 국제 출원 공개 제2009/140320A1호 중 실시예 D의 단계 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1779] 단계 D: 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}[(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}[(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민을 이용하고, 또한, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 J)의 거울상이성질체 2로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

[1780] 실시예 245



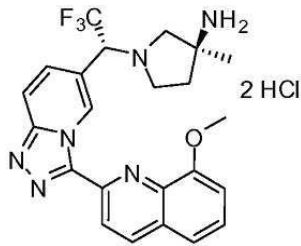
[1781]

[1782] 1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1783] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}[(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}[(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 2(실시예 244)로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503

(M+H).

[1784] 실시예 246

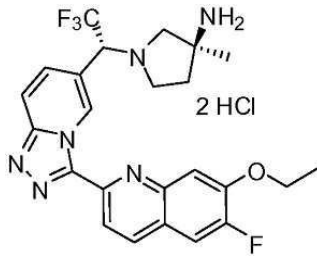


[1785]

[1786] (S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1787] 단계 D에서의 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457 (M+H).

[1788] 실시예 247

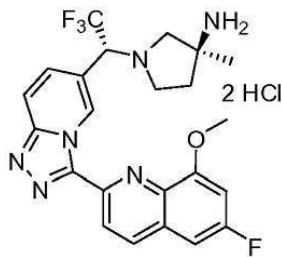


[1789]

[1790] (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1791] 단계 D에서의 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H).

[1792] 실시예 248

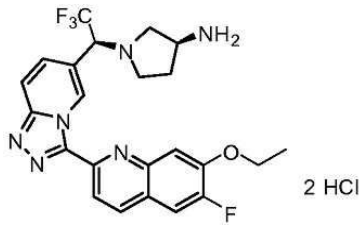


[1793]

[1794] (S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1795] 단계 D에서의 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 A)를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 475 (M+H).

[1796] 실시예 249

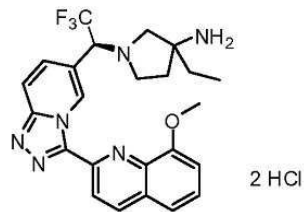


[1797]

[1798] (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1799] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄다이아민을 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 475 (M+H).

[1800] 실시예 250

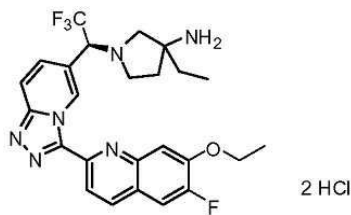


[1801]

[1802] 3-에틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[1803] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄다이아민을 이용하고, 또한 단계 D에서의 (S)-tert-뷰틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-뷰틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 1(제법 J로부터)로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

[1804] 실시예 251

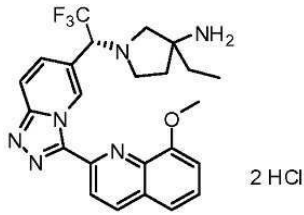


[1805]

[1806] 1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[1807] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-뷰탄다이아민을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-뷰틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-뷰틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 1(제법 J)로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503 (M+H).

[1808] 실시예 252



[1809]

[1810] 3-에틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1811] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 2(제법 J)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

[1812] 실시예 253

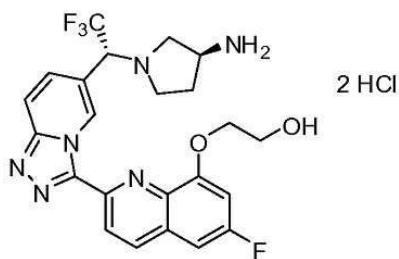


[1813]

[1814] 1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-에틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[1815] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 3-에틸피롤리딘-3-일카바메이트의 거울상이성질체 2(제법 J로부터)를 이용하고, 또한 단계 F에서 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503 (M+H).

[1816] 실시예 254

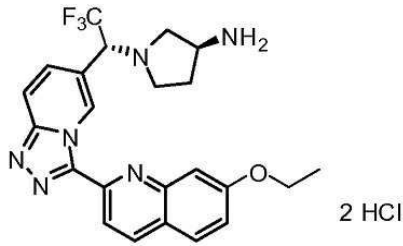


[1817]

[1818] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)에탄올 다이하이드로클로라이드

[1819] 단계 A에서의 2-메틸퀴놀린-8-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올로 대체해서, 실시예 219의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 491 (M+H).

[1820] 실시예 255



[1821]

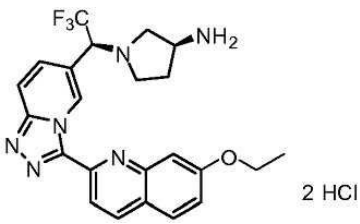
[1822] (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시 퀸놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1823] 단계 A: 7-에톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-메틸퀴놀린-7-올(400mg, 2.51 mmol), Cs₂CO₃(2.46g, 7.54 mmol) 및 NMP(12ml)의 교반 혼합물에 브로모에탄(0.563ml, 7.54 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 에터와 물 간에 분별시켰다. 수층을 에터로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(2:1 내지 5:1 헥산류:EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-에톡시-2-메틸퀴놀린(416mg, 88%)을 수득하였다.

[1824] 단계 B: 7-에톡시 퀸놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 7-에톡시-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 5의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1825] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시 퀸놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-에톡시 퀸놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457 (M+H).

[1826] 실시예 256

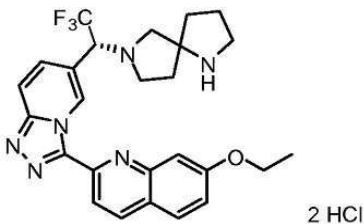


[1827]

[1828] (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시 퀸놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1829] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}{(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스포노-1,1'-바이나프틸]}{(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민을 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시 퀸놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 475 (M+H).

[1830] 실시예 257



[1831]

[1832] 7-에톡시-2-(6-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1,7-다이아자스피로[4.4]노난-7-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[1833] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 1,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-카복

실레이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시 퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 497 (M+H).

[1834] 실시예 258



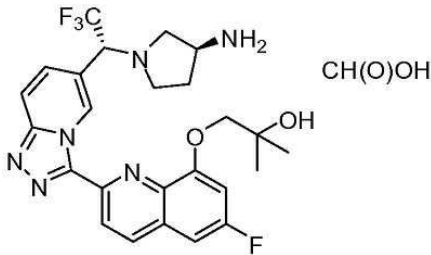
2 HCl

[1835]

[1836] 7-에톡시-2-(6-((1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(1,7-다이아자스피로[4.4]노난-7-일)에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린 다이하이드로클로라이드

[1837] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 1,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-카복실레이트로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시 퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 B 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 497 (M+H).

[1838] 실시예 259



CH(O)OH

[1839]

[1840] 1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 포르메이트

[1841] 단계 A: 에틸 2-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일옥시)아세테이트의 제조: 2-브로모에틸 아세테이트를 에틸 2-브로모아세테이트로 대체해서, 실시예 219의 단계 A의 방법에 따라서 제조하였다.

[1842] 단계 B: 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올의 제조: 다이에틸 에터(15ml, 3.0 mmol) 중 에틸 2-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)아세테이트(0.74g, 3.0 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중 3M; 2.5ml)를 적가에 의해 주의해서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드(포화 수성; 50ml) 속에 붓고 다이클로로메탄(1×30ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세트나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.41g, 60%)을 수득하였다.

[1843] 단계 C: 1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 포르메이트의 제조: (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린을 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올로 대체해서, 실시예 140의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 519 (M+H).

[1844] 실시예 260



[1845]

[1846] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1847] 단계 A: 7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-메틸퀴놀린-7-올(300mg, 1.88 mmol), Cs₂CO₃(1.84g, 5.65 mmol) 및 NMP(10ml)의 교반 혼합물에 1-브로모-2-메톡시에탄(0.786g, 5.65 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 에터와 물 간에 분별시켰다. 수층을 에터로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(2:1 내지 1:2 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(235mg, 57%)을 수득하였다.

[1848] 단계 B: 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(3ml) 및 물(0.03ml) 중 7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(235mg, 1.08 mmol)의 용액에 SeO₂(132mg, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(4:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(195mg, 78%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1849] 단계 C: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(53mg, 0.14 mmol), 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(30mg, 0.13 mmol) 및 EtOH(1.4ml)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(1.4ml) 중에 용해시키고, 아이오도소벤젠 다이아세테이트(54mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하고 나서, 1:2 내지 3:1 EtOAc/헥산류로 용리시키는 실리카겔 칼럼에 반입하여 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(72mg, 92%)를 수득하였다.

[1850] 단계 D: (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 다이옥산(0.3ml) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(72mg, 0.12 mmol), DCM(1ml) 및 4N HCl의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거하여 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드(65mg, 95%) 황색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H). 비선광도: [α]_D²⁵ = -0.89° (c = 0.97, MeOH).

[1851] 실시예 261

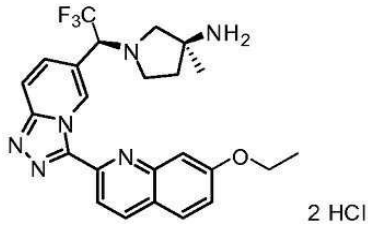


[1852]

[1853] (S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1854] 단계 D에서의 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드로, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

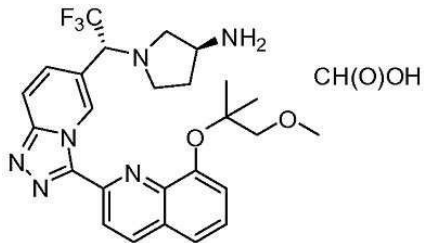
[1855] 실시예 262



[1856] (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1858] 단계 C에서의 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-에톡시 퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 260의 단계 C 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471 (M+H).

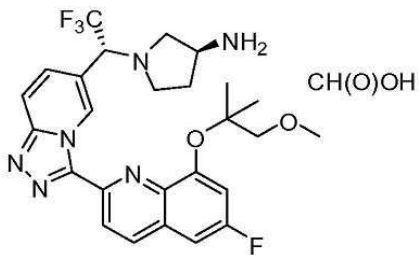
[1859] 실시예 263



[1860] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트

[1862] (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올을 1-메톡시-2-메틸프로판-2-올로 대체해서, 실시예 192의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 515 (M+H).

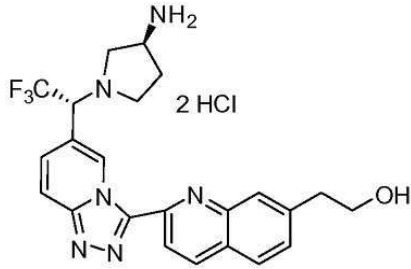
[1863] 실시예 264



[1864] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-8-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트

[1866] (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올을 1-메톡시-2-메틸프로판-2-올로, 그리고 2-메틸퀴놀린-8-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-8-올로 대체해서, 실시예 192의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 533 (M+H).

[1867] 실시예 265

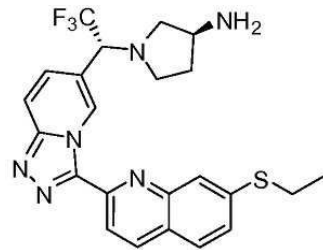


[1868]

[1869] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)에탄올 다이하이드로클로라이드

[1870] 단계 A에서의 (1-(2-메틸퀴놀린-8-일)사이클로프로필)메탄올 대신에 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)에탄올을 이용해서, 실시예 114에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 457(M+H).

[1871] 실시예 266



[1872]

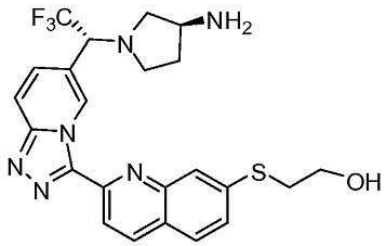
[1873] (S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1874] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (3S)-1-(2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 2의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1875] 단계 B: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 다이옥산 중 Pd₂dba₃-CHCl₃(13.1mg, 0.0127 mmol), (9,9-다이메틸-9H-잔탄-4,5-다이일)비스(다이페닐포스핀)(14.7mg, 0.0254 mmol), tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(150mg, 0.254 mmol), 에탄티올(31.5mg, 0.507 mmol), DIEA(98.3mg, 0.761 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150°C까지 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시키고, 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 30 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(95mg, 수율 65.4%)를 오일로서 수득하였다.

[1876] 단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(95mg, 0.17 mmol)를 30분 동안 TFA 중에서 교반하였다. 이 반응물을 건조 상태로 농축시키고 나서, 메탄올 1ml 중에 희석시키고, 에터 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 침전물을 여과 후, 진공 하에 건조시켜 (S)-1-((R)-1-(3-(7-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민(56mg, 수율 71%)을 하이드로클로라이드 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 473 (M).

[1877] 실시예 267

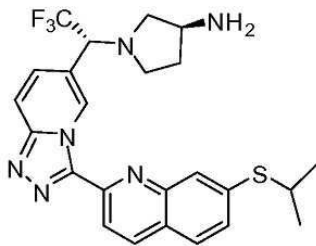


[1878]

[1879] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일티오)에탄올 하이드로클로라이드

[1880] 단계 A에서의 에탄티올을 2-머캅토에탄올로 대체해서, 실시예 266에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H).

[1881] 실시예 268

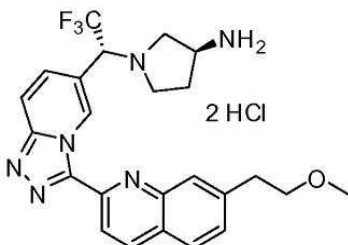


[1882]

[1883] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(아이소프로필티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1884] 단계 A에서의 에탄티올을 프로판-2-티올로 대체해서, 실시예 266에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 487 (M+H).

[1885] 실시예 269

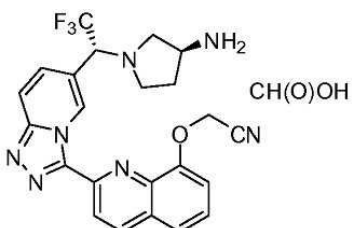


[1886]

[1887] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1888] 단계 A에서의 3-브로모-4-플루오로아닐린 대신에 3-브로모아닐린을 이용해서, 실시예 153에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471(M+H).

[1889] 실시예 270



[1890]

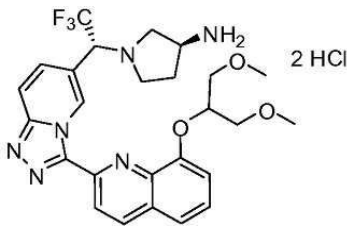
[1891] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-

3-일)퀴놀린-8-일옥시)아세트나이트릴포르메이트

[1892] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이아노메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 A에서의 2-브로모에틸 아세테이트를 2-아이오도아세트나이트릴로 대체해서, 실시예 219의 단계 A 내지 D의 방법에 따라서 제조하였다.

[1893] 단계 B: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)아세트나이트릴포르메이트의 제조: 단계 A에서의 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 *tert*-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(사이아노메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 192의 방법에 따라서 제조하였다. FIA-MS APCI (+) *m/z* 468 (M+H).

[1894] 실시예 271



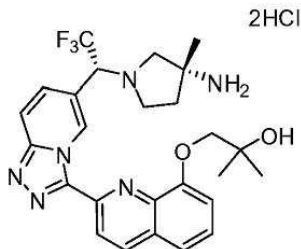
[1895]

[1896] ((S)-1-((R)-1-(3-(8-(1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1897] 단계 A: 8-(1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: THF(20ml) 중 2-메틸퀴놀린-8-올(4.10g, 25.76 mmol), PPh₃(16.89g, 64.39 mmol) 및 1,3-다이메톡시프로판-2-올(4.02g, 33.48 mmol)의 용액에 DIAD(8.40ml, 41.21 mmol)를 주위 온도에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 4N HCl(7.73ml, 수중 30.91 mmol), 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수층을 수산화암모늄으로 약 pH 9로 중화시키고, 에틸 아세테이트(50ml)로 추출하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:2 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-(1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린(6.00g, 89.15%)을 오일로서 수득하였다.

[1898] 단계 B: (S)-1-((R)-1-(3-(8-(1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서 8-에틸-2-메틸퀴놀린 대신에 8-(1,3-다이메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 37의 단계 A 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) *m/z* 531(M+H).

[1899] 실시예 272



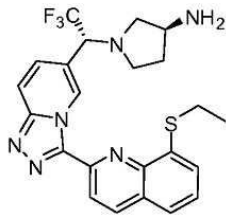
[1900]

[1901] 1-(2-(6-((R)-1-((R)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[1902] 단계 D에서의 (S)-*tert*-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-*tert*-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 B)를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-(2-하이드록시-2-메틸프로판시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI

(+) m/z 515 (M+1)이 검출되었다.

[1903] 실시예 273



[1904]

[1905] (S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1906]

단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 8-브로모퀴놀린-2-카브알데하이드(WO 2010/022081)를 이용해서, 실시예 9B의 단계 A 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다.

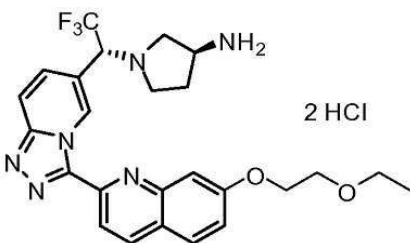
[1907]

단계 B: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 다이옥산 중 Pd₂dba₃·HCl₃(8.75mg, 0.00845 mmol), (9,9-다이메틸-9H-잔탄-4,5-다이일)비스(다이페닐포스핀)(9.78mg, 0.0169 mmol), tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-브로모퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(100mg, 0.169 mmol), 에탄티올(31.5mg, 0.507 mmol) 및 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(131mg, 1.01 mmol)을 마이크로파 조사 하에 150℃까지 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응물을 감압 하에 농축시키고, 크로마토그래피(SP4, 12M, 물/ACN 100:0 내지 0:100의 구배로 용리, 30 칼럼 용적)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(60mg, 수율 62.0%)를 수득하였다.

[1908]

단계 C: (S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(55mg, 0.096 mmol)를 TFA 중에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔류물을 메탄올 1ml 중에 희석시키고 에터 중 4N HCl에 적가하였다. 얻어진 침전물을 여과 후, 진공 하 건조시켜 (S)-1-((R)-1-(3-(8-(에틸티오)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민(16mg, 수율 35%)을 하이드로클로라이드 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 473 (M+H).

[1909] 실시예 274



[1910]

[1911] (S)-1-((R)-1-(3-(7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1912]

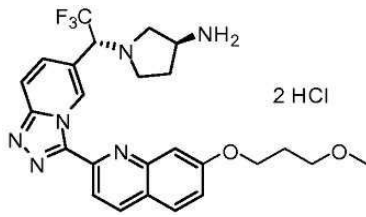
단계 A: 7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 단계 A에서의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신에 1-브로모-2-에톡시에탄을 이용해서, 실시예 260의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1913]

단계 B: (S)-1-((R)-1-(3-(7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바

와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1914] 실시예 275

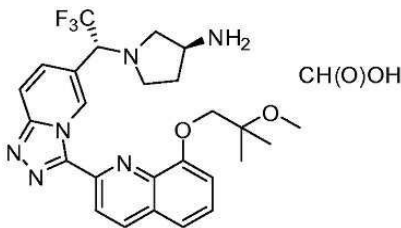


[1915] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1917] 단계 A: 7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카보알데하이드의 제조: 단계 A에서의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신에 1-브로모-3-메톡시프로판을 이용해서 실시예 260의 단계 A 내지 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1918] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카보알데하이드 대신에 7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카보알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1919] 실시예 276



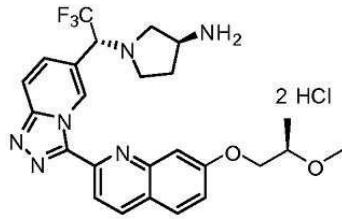
[1920] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트

[1922] 단계 A: 8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 무수 다이메틸포름아마이드(1.4ml, 0.22 mmol) 중 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60%; 0.013g, 0.32 mmol)의 혼합물에 무수 다이메틸포름아마이드(1.4ml, 0.22 mmol) 중 2-메틸-1-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올(실시예 259; 0.050g, 0.22 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 아이오도메탄(0.054ml, 0.86 mmol)의 첨가 전에 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(20ml) 속에 붓고 에틸 아세테이트(2×40ml)로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 칼럼(0-100% 아세토나이트릴/물) 상에서의 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.038g, 73%)을 수득하였다.

[1923] 단계 B: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 B에서의 (R)-8-(1-메톡시프로판-2-일옥시)-2-메틸퀴놀린을 8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 140의 단계 B 내지 C의 방법에 따라서 제조하였다.

[1924] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 192의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 515 (M+H).

[1925] 실시예 277



[1926]

[1927] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1928] 단계 A: (R)-1-(2-메틸퀴놀린-7-일옥시)프로판-2-올의 제조: 2-메틸퀴놀린-7-올(0.400g, 2.51 mmol), Cs₂CO₃(2.46g, 7.54 mmol) 및 DMF(16ml)의 교반 혼합물에 (R)-2-메틸옥시란(0.438g, 7.54 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 에터와 물 간에 분별시켰다. 수층을 에터로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(EtOAc 중 1% MeOH) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-1-(2-메틸퀴놀린-7-일옥시)프로판-2-올(0.471g, 86%)을 수득하였다.

[1929] 단계 B: (R)-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: DMF(8ml) 중 NaH(오일 중 60% 분산액, 95mg, 2.4 mmol)의 교반 현탁액에 DMF(4ml) 중 (R)-1-(2-메틸퀴놀린-7-일옥시)프로판-2-올(344mg, 1.58 mmol)의 용액을 0℃에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. MeI(0.198ml, 3.17 mmol)를 적가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 간에 분별시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(185mg, 51%)을 수득하였다.

[1930] 단계 C: (R)-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 (R)-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 5의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1931] 단계 D: ((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 (R)-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1932] 실시예 278



[1933]

[1934] 1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

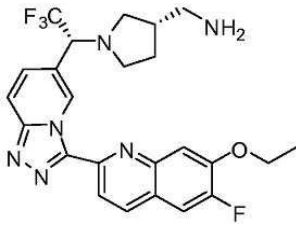
[1935] 단계 A: 2-메틸-1-(2-메틸퀴놀린-7-일옥시)프로판-2-올의 제조: (R)-2-메틸옥시란 대신에 2,2-다이메틸옥시란을 이용해서, 실시예 277의 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1936] 단계 B: 7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 2-메틸-1-(2-메틸퀴놀린-7-일옥시)프로판-2-올을 이용해서, 실시예 5의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1937] 단계 C: 1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예

9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1938] 실시예 279

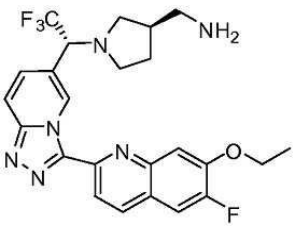


[1939]

[1940] ((S)-1-((R)-1-(3-(7-(tert-부틸-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 하이드로클로라이드

[1941] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 ((S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)메틸카바메이트로 교체해서, 실시예 133에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H).

[1942] 실시예 280

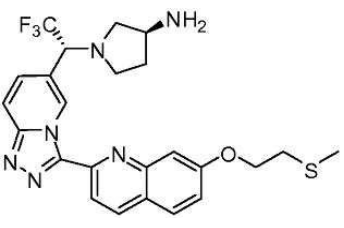


[1943]

[1944] ((R)-1-((R)-1-(3-(7-(tert-부틸-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 하이드로클로라이드

[1945] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 ((R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)메틸카바메이트로 교체해서, 실시예 133에서와 마찬가지로 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H).

[1946] 실시예 281

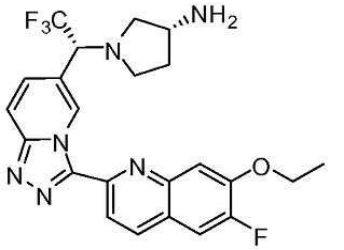


[1947]

[1948] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-(메틸티오)에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1949] 단계 A에서의 1-브로모-3-메톡시프로판올 (2-클로로에틸)(메틸)설파판으로 대체해서, 실시예 275에서와 마찬가지로 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H)). (LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H)).

[1950] 실시예 282

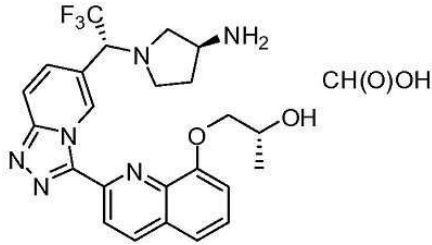


[1951]

[1952] (R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[1953] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (R)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 교체해서, 실시예 133에서와 마찬가지로 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 475 (M+H)).

[1954] **실시예 283**



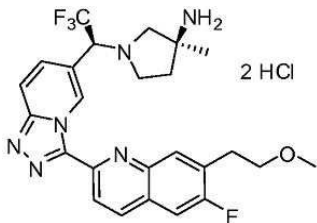
[1955]

[1956] (R)-1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올 포르메이트

[1957] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: S-(-)-프로필렌 옥사이드를 R-(+)-프로필렌 옥사이드로 대체해서, 실시예 187의 방법에 따라서 제조하였다.

[1958] 단계 B: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-(2-메톡시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-2-하이드록시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트로 대체해서, 실시예 192의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 487 (M+H).

[1959] **실시예 284**

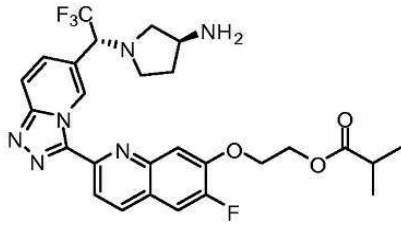


[1960]

[1961] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1962] 단계 B에서의 다이클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}[(2S)-(+)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민 대신에 다이클로로{(R)-(+)-2,2'-비스[다이(3,5-자일틸)-포스피노-1,1'-바이나프틸]}[(2R)-(-)-1,1-비스(4-메톡시페닐)-3-메틸-1,2-부탄다이아민을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카르보알데하이드 대신에 6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-카르보알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 503 (M+H).

[1963] 실시예 285



[1964]

[1965] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소뷰티레이트

[1966] 단계 A: 7-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-메틸퀴놀린-7-올(1.54g, 8.69 mmol), Cs₂CO₃(8.50g, 26.1 mmol) 및 NMP(43mℓ)의 교반 혼합물에 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)다이메틸실란(6.24g, 26.1 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 에터와 물 간에 분별시켰다. 수층을 에터로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(2:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린(2.75g, 94%)을 수득하였다.

[1967] 단계 B: 7-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(24mℓ) 및 물(0.24mℓ) 중 7-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-6-플루오로-2-메틸퀴놀린(2.74g, 8.17 mmol)의 용액에 SeO₂(0.997g, 8.98 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(4:1 헥산류/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드(2.69g, 94%)를 수득하였다.

[1968] 단계 C: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.50g, 4.01 mmol), 7-(2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)에톡시)-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드(1.40g, 4.01 mmol) 및 EtOH(30mℓ)의 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(30mℓ) 중에 용해시키고, 아이오도벤젠 다이아세테이트(1.68g, 5.21 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 용액 간에 분별시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.45g, 51%)를 수득하였다.

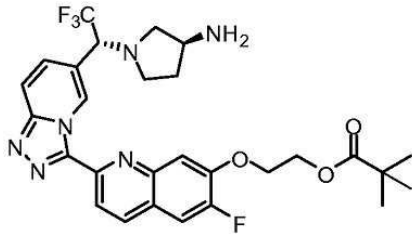
[1969] 단계 D: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(100mℓ) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.37g, 1.94 mmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 삼수화물(1.84g, 5.83 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액과 EtOAc 간에 분별시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(EtOAc 중 3% MeOH) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(1.01g, 88%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1970] 단계 E: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소뷰티레이트의 제조: DCM(1mℓ) 및 Et₃N (0.057mℓ, 0.41 mmol) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(80mg, 0.14 mmol)의 교반 용액에 아이소뷰티릴 클로라이드(0.036mℓ, 0.34 mmol)를 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼

합물을 주위 온도까지 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고 나서, 건조 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% 아세트 나이트릴/물)에 의해 정제시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트(75 mg, 84%)를 수득하였다.

[1971] 단계 F: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트의 제조: 다이옥산(0.3ml) 중 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트(75mg, 0.11 mmol), DCM(1ml) 및 4N HCl의 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% 아세트나이트릴/물)에 의해 정제시켜 생성물을 비스-TFA염을 얻었다. 분획들을 합하여 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 의해 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트(49mg, 77%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 561 (M+H).

[1972] 실시예 286



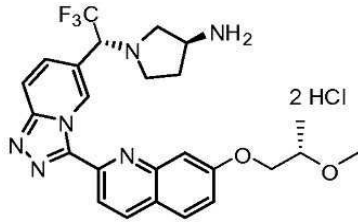
[1973]

[1974] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 피발레이트

[1975] 단계 A: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트 피리딘(1ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 123, 단계 A; 100mg, 0.169 mmol) 및 DMAP(21mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 피발산 무수물(0.063ml, 0.34 mmol)을 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 상에 장입하고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고 나서, 건조 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취 HPLC (5-95% 아세트나이트릴/물)에 의해 정제시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트(92mg, 81%)를 수득하였다.

[1976] 단계 B: 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 피발레이트의 제조: 다이옥산(0.3ml) 중 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트(92mg, 0.14 mmol), DCM(1ml) 및 4N HCl의 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 분취 HPLC (5-95% 아세트나이트릴/물)에 의해 정제시켜 생성물을 비스-TFA 염으로서 얻었다. 분획들을 합하여 포화 수성 NaHCO₃ 용액에 의해 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 피발레이트(66mg, 84%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 575 (M+H).

[1977] 실시예 287



[1978]

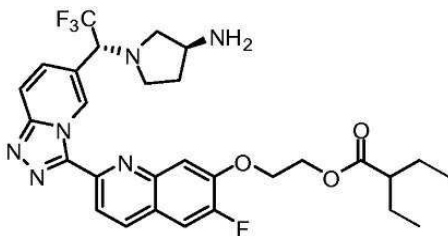
[1979] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[1980] 단계 A: (S)-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: THF(60ml) 중 2-메틸퀴놀린-7-올(1.00g, 6.28 mmol), PPh₃(4.12g, 15.7 mmol) 및 (S)-2-메톡시프로판-1-올(0.679g, 7.54 mmol)의 교반 용액에 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(2.05ml, 10.1 mmol)를 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 이어서 50°C에서 추가로 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응물에 4N HCl(3.1ml), 물(100ml) 및 EtOAc(200ml)를 첨가하였다. 수층을 분액시키고, EtOAc(100ml)로 세척하였다. 수층을 수산화암 모뎀으로 약 pH 9로 중화시키고, EtOAc로 추출하고 나서, 염수로 세척하고, 건조 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산/EtOAc) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(0.738g, 51%)을 수득하였다.

[1981] 단계 B: (S)-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 (S)-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린을 이용해서, 실시예 5의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1982] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 (S)-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[1983] 실시예 288

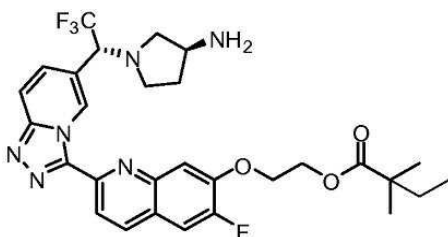


[1984]

[1985] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-에틸뷰타노에이트

[1986] 단계 A에서의 피발산 무수물 대신에 2-에틸뷰타노일 클로라이드를 이용해서, 실시예 286에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 589 (M+H).

[1987] 실시예 289

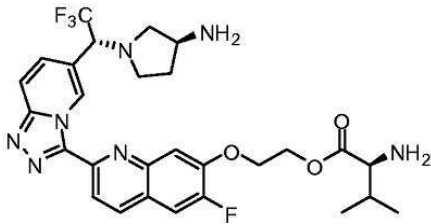


[1988]

[1989] 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2,2-다이메틸뷰타노에이트

[1990] 단계 A에서의 피발산 무수물 대신에 다이메틸뷰타노일 클로라이드를 이용해서 실시예 286에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 589 (M+H).

[1991] 실시예 290



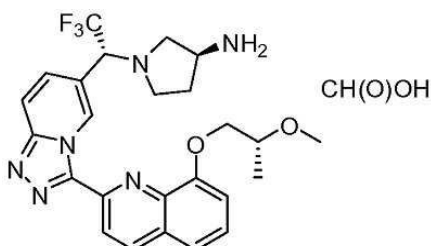
[1992]

[1993] (S)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-아미노-3-메틸뷰타노에이트

[1994] 단계 A: (S)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸뷰타노에이트의 제조: DCM(2ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 123, 단계 A; 100mg, 0.169 mmol) 및 (S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸뷰탄산(44.1mg, 0.203 mmol)의 교반 용액에 DMAP(41.4mg, 0.339 mmol) 및 DCC(41.9mg, 0.203 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고 나서, 물 속에 부었다. 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층들을 합하여 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 건조 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% 아세토나이트릴/물)에 의해 정제시켜 (S)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸뷰타노에이트(110mg, 82%)를 수득하였다.

[1995] 단계 B: (S)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-아미노-3-메틸뷰타노에이트의 제조: 단계 B에서의 2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 아이소부티레이트 대신에 (S)-2-(2-(6-((R)-1-((S)-3-(tert-부톡시카보닐아미노)피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)에틸 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸뷰타노에이트를 이용해서, 실시예 286의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 590 (M+H).

[1996] 실시예 291



[1997]

[1998] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트

[1999] 단계 A: (R)-1-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올의 제조: S(-)-프로필렌 옥사이드를 R(+)-프로필렌 옥사이드로 대체해서, 실시예 187의 단계 A의 방법에 따라서 제조하였다.

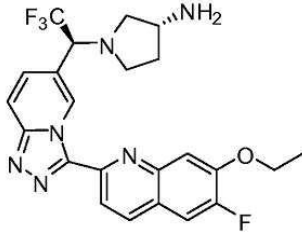
[2000] 단계 B: (R)-8-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 2-메틸-1-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올을 (R)-1-(2-메틸퀴놀린-8-일옥시)프로판-2-올로 대체해서, 실시예 276의 단계 A의 방법에 따라서 제조하였다.

[2001] 단계 C: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 B에서의 (R)-8-(1-메톡시프로판-

2-일옥시)-2-메틸퀴놀린을 (R)-8-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린으로 대체해서, 실시예 140의 단계 B 내지 C에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2002] 단계 D: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 포르메이트의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트를 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트로 대체해서, 실시예 192의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다. FIA-MS APCI (+) m/z 501 (M+H).

[2003] 실시예 292

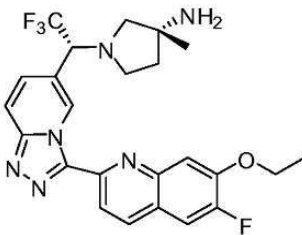


[2004]

[2005] (R)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[2006] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트를 tert-부틸 (R)-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트로 교체해서, 실시예 133에서와 같이 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 475 (M+H)).

[2007] 실시예 293

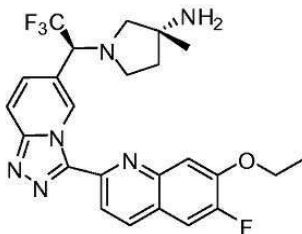


[2008]

[2009] (R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[2010] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트를 tert-부틸 (R)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트로 교체해서, 실시예 133에서와 같이 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H)).

[2011] 실시예 294



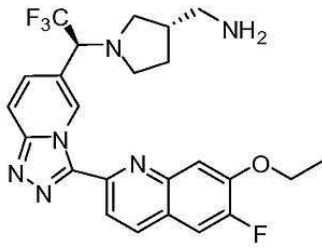
[2012]

[2013] (R)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민 하이드로클로라이드

[2014] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일 카바메이트를 tert-부틸 (R)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-

3-일카바메이트로 교체해서, 실시예 133에서와 같이 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H)).

[2015] 실시예 295

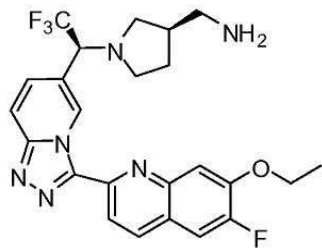


[2016]

[2017] ((S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 하이드로클로라이드

[2018] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 ((S)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)메틸카바메이트(단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (R)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트를 이용해서, 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조됨)로 교체해서, 실시예 133에서와 같이 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H)).

[2019] 실시예 296

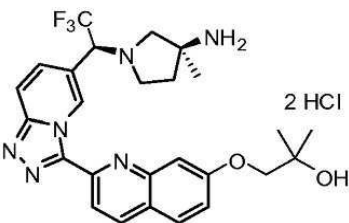


[2020]

[2021] ((R)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)메탄아민 하이드로클로라이드

[2022] 단계 C에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 ((R)-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)메틸카바메이트(단계 C에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일메틸카바메이트를 이용해서 실시예 1의 단계 A 내지 F에 기재된 바와 같이 제조됨)로 교체해서, 실시예 133에서와 같이 제조하였다. (LCMS APCI (+) m/z 489 (M+H)).

[2023] 실시예 297

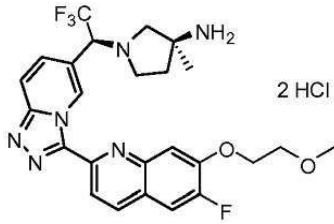


[2024]

[2025] 1-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[2026] 단계 C에서의 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 260의 단계 C 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 515 (M+H).

[2027] 실시예 298

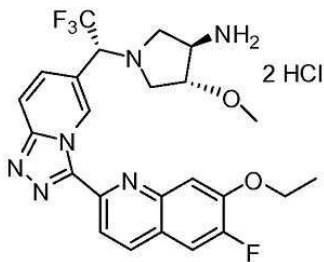


[2028]

[2029] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[2030] 단계 C에서의 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카르보알데하이드 대신에 6-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카르보알데하이드를 이용해서, 실시예 260의 단계 C 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H).

[2031] 실시예 299



[2032]

[2033] (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-메톡시피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[2034] 단계 A: (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DMF(20ml) 중 (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(2.00g, 8.76 mmol) 및 MeI(1.64ml, 26.3 mmol)의 용액에 60% NaH(0.701g, 17.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도까지 가온시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 에터(40ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(3:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(2.04g, 96.1%)를 걸쭉한 오일로서 수득하였다.

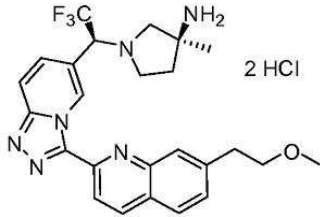
[2035] 단계 B: (3R,4R)-tert-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: MeOH(100ml) 중 (3R,4R)-tert-부틸 3-아지이도-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(2.04g, 8.420 mmol) 및 PtO₂(0.096g, 0.42 mmol)의 혼합물에 수소(1 기압)를 주입하고, 주위 온도에서 2일 동안 교반하였다. 차콜(2g)을 이 용액에 첨가하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, MeOH(20ml)로 세척하였다. 용매를 제거하고, 건조시켜 (3R,4R)-tert-부틸 3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트를 얻었다. 이것을 다이옥산(10ml) 및 물(10ml) 중에 용해시켰다. Na₂CO₃(1.34g, 12.63 mmol)를 첨가하고 나서 Cbz-Cl(1.87ml, 12.63 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3R,4R)-tert-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(2.90g, 수율 98.3%)를 오일로서 수득하였다.

[2036] 단계 C: 벤질 벤질 (3R,4R)-4-메톡시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: DCM(20ml) 중 (3R,4R)-tert-부틸 3-(벤질옥시카보닐아미노)-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트(2.90g, 8.28 mmol)의 용액에 다이옥산 중 4N HCl(20.69ml, 82.76 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 포화 바이카보네이트(20ml) 및 DCM(50ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 벤질 (3R,4R)-4-메톡시피롤리딘-3-일카바메이트(2.0g, 96.6%)를 오일로서 수득하였다.

[2037] 단계 D: 벤질 tert-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-메톡시피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 C에서의 벤질 (3R,4R)-4-하이드록시피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4R)-4-메톡시피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 145에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2038] 단계 E: (3R,4R)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-메톡시피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 E에서의 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3R,4R)-1-((R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-4-메톡시피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B의 단계 E 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 505(M+H).

[2039] 실시예 300

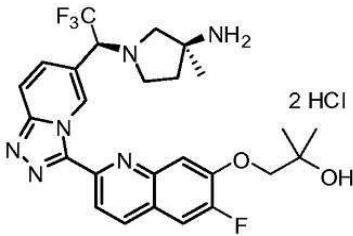


[2040]

[2041] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[2042] 단계 C에서의 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올 대신에 (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485 (M+H).

[2043] 실시예 301



[2044]

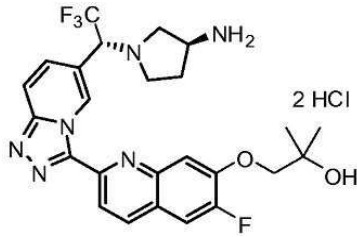
[2045] 1-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[2046] 단계 A: 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올의 제조: (R)-2-메틸옥시란 대신에 2,2-다이메틸옥시란을 이용하고, 또한 2-메틸퀴놀린-7-올을 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올로 대체해서, 실시예 277의 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2047] 단계 B: 6-플루오로-7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 1-(6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올을 이용해서, 실시예 5의 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2048] 단계 C: 1-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드의 제조: 단계 C에서의 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 6-플루오로-7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 260의 단계 C 내지 D에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 533 (M+H).

[2049] 실시예 302

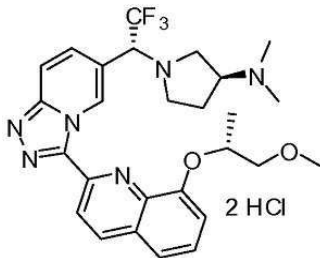


[2050]

[2051] 1-(2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일옥시)-2-메틸프로판-2-올 다이하이드로클로라이드

[2052] 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 6-플루오로-7-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9B의 단계 F 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H).

[2053] 실시예 303



[2054]

[2055] (S)-N,N-다이메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드

[2056] 빙수욕 상에서 냉각된 메탄올(2ml) 중 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(실시예 140; 0.200g, 0.400 mmol), 포름알데하이드(수중 37중량%, 0.565ml, 7.59 mmol) 및 빙초산(0.041ml, 0.719 mmol)의 교반 용액에 소듐 사이아노보로하이드라이드(0.075g, 1.20 mmol)를 서서히 첨가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 1N NaOH 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물들을 합하여 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(Biotage, 25M, 1% 메탄올/다이클로로메탄)에 의해 정제시켰다. 단리된 생성물을 1,4-다이옥산 중 4N HCl에서 45분 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트나이트릴과 함께 교반하고, 고체가 얻어질 때까지 감압 하에 증발시켰다. 이 고체를 아세트나이트릴 중에서 교반하고, 여과 후, 진공 중 건조시켜 (S)-N,N-다이메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-((R)-1-메톡시프로판-2-일옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드를 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 529 (M+H).

[2057] 실시예 304



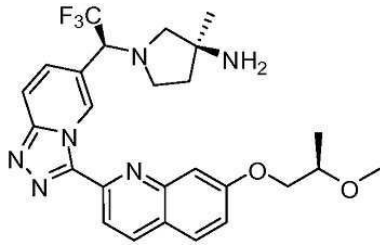
[2058]

[2059] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2060] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제

법 B)를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에(S)-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드(실시에 287, 단계s A-B)를 이용해서, 실시에 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 515 (M+1)이 검출되었다.

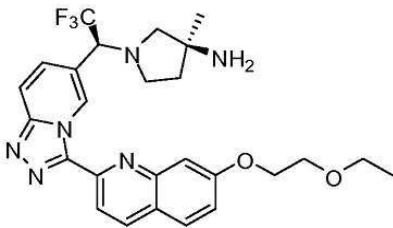
[2061] 실시예 305



[2062] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2064] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 B)를 이용하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 (R)-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시에 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 515 (M+1)이 검출되었다.

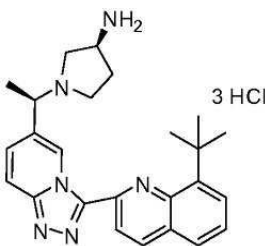
[2065] 실시예 306



[2066] (S)-1-((S)-1-(3-(7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-3-메틸피롤리딘-3-아민

[2068] 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 B)를 이용하고, 또한 단계 F에서 7-(2-에톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시에 9B의 단계 D 내지 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 515 (M+1)이 검출되었다.

[2069] 실시예 307



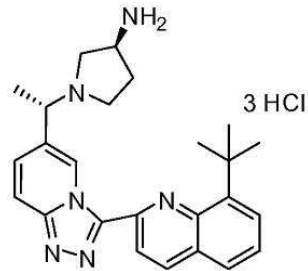
[2070] (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 3 HCl

[2072] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 거울상이성질체적으로 순수한 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 라세미체인 tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시에 307의 단계 A 내지 F에서처럼 제조됨)로부터 카이럴 SFC(초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 분리시켰다. 분취 크로마토그래피용 조건: Chiralpak IC(카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies)) 20mm×250mm, 50 ml/분에서 50% MeOH. 출구 압력: 100 bar. 거울상체 초과량은 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% Hex

산류/10% (1:1 MeOH/EtOH), >99% d.e. (R,S)-부분입체이성질체)에 의해 결정되었다.

[2073] 단계 B: tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트 트라이하이드로클로라이드의 제조: DCM(1ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.197g, 0.383 mmol)의 용액에 IPA 중 4N HCl(1.92ml, 7.66 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에터(5ml)를 첨가하였다. 이 현탁액을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여 (S)-1-((R)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-아민(0.186g, 92.8%)을 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 415 (M+H).

[2074] 실시예 308

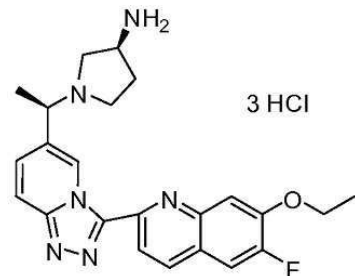


[2075] (S)-1-((S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드

[2077] 단계 A: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 거울상이성질체적으로 순수한 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 라세미체인 tert-부틸 (3S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(실시예 17의 단계 A 내지 F에서처럼 제조됨)로부터 카이럴 SFC(분취 크로마토그래피용 조건: Chiralpak IC, 카이럴 테크놀로지즈(Chiral Technologies) 20mm×250mm, 50 ml/분에서50% MeOH. 출구 압력: 100 bar)에 의해 분리시켰다. 거울상체 초과량은 카이럴 HPLC(Chiralcel OD-H, 1.0 ml/분에서 90% 헥산류/10% (1:1 MeOH/EtOH), 99.2% d.e. (S,S)-부분입체이성질체)에 의해 결정하였다.

[2078] 단계 B: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-일카바메이트 트라이하이드로클로라이드의 제조: DCM(1ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.203g, 0.39 mmol)의 용액에 IPA 중 4N HCl(1.97ml, 7.89 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에터(5ml)를 첨가하였다. 이 현탁액을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여 (S)-1-((S)-1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸) 피롤리딘-3-아민(0.204g, 98.7%)을 고체로서 수득하였다.

[2079] 실시예 309



[2080] (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드

[2082] 단계 A: 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에타논의 제조: THF(50ml) 중 6-플루오로니코티노나이트릴(5.00g, 41.0 mmol)의 용액에 THF 중 1N 메틸마그네슘 브로마이드(16.4ml, 49.1 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합

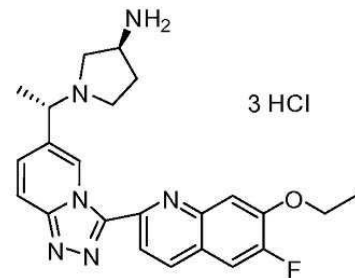
물을 주위 온도까지 가온시키고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액(50ml) 및 에터(100ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(5:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄논(0.85g, 14.9%)을 고체로서 수득하였다.

[2083] 단계 B: tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: THF(10ml) 중 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트(0.94g, 5.04 mmol), 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄논(0.35g, 2.52 mmol)의 용액에 테트라아이소프로폭시타늄(1.48ml, 5.04 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 에탄올(2ml) 및 NaBH₄(0.38g, 10.1 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10ml), 진한 암모늄(2ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔(1:1 헥산/에틸 아세테이트) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.343g, 44.0%)를 고체로서 수득하였다.

[2084] 단계 C: tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 D에서의 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3S)-1-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용하고, 또한 단계 E에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 1의 단계 D 내지 E에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2085] 단계 D: (S)-1-((R)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드의 제조: 단계 A에서의 tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서 실시예 307에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 421 (M+H).

[2086] 실시예 310

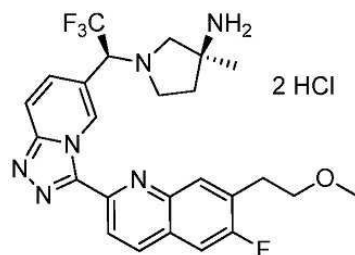


[2087]

[2088] (S)-1-((S)-1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 트라이하이드로클로라이드

[2089] 단계 A에서의 tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(8-tert-부틸퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (3S)-1-(1-(3-(7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 이용해서, 실시예 308에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 421 (M+H).

[2090] 실시예 311

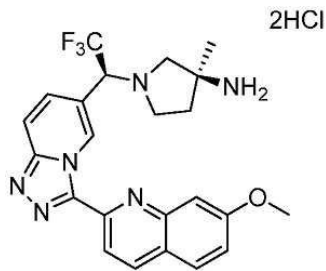


[2091]

[2092] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2093] 단계 C에서의 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올 대신에 (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 6-플루오로-7-(2-메톡시에틸)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 485 (M+H).

[2094] **실시예 312**

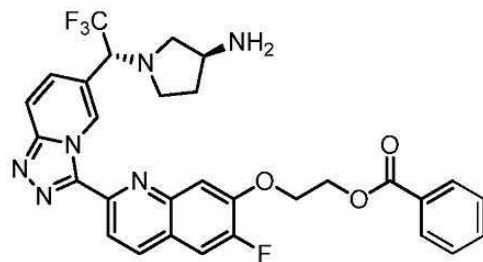


[2095]

[2096] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2097] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 D)를, 그리고 7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 217에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 457 (M+1)이 검출되었다.

[2098] **실시예 313**

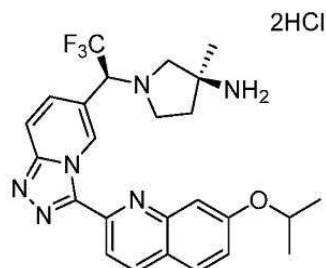


[2099]

[2100] 2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)에틸 벤조에이트

[2101] 단계 A에서의 피발산 무수물 대신에 벤조일 클로라이드를 이용해서 실시예 286에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 595 (M+H).

[2102] **실시예 314**



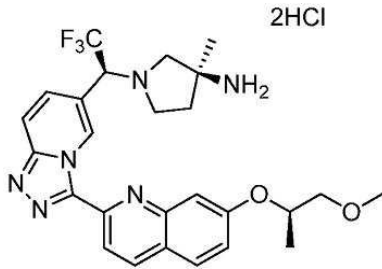
[2103]

[2104] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-아이소프로폭시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2105] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 D)를 이용하고, 또한 7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-아이소프로폭시퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실

시예 217에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 486 (M+1)이 검출되었다.

[2106] 실시예 315

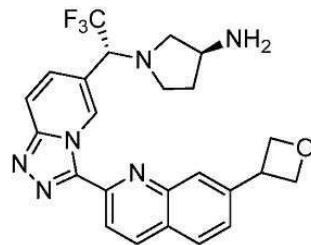


[2107]

[2108] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((R)-1-메톡시프로판-2-일)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2109] (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 대신에 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트(제법 D)를 이용하고, 또한 7-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 7-(R)-1-(메톡시프로판-2-일)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 217에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS APCI (+) m/z 515 (M+1)이 검출되었다.

[2110] 실시예 316



[2111]

[2112] S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2113] 단계 A: 다이에틸 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)말로네이트의 제조: 다이옥산(25ml) 중 7-브로모-2-메틸퀴놀린(2.00g, 9.01 mmol), Cu(I)I(0.172g, 0.90 mmol), 피콜린산(0.222g, 1.80 mmol), Cs₂CO₃(8.80g, 27.0 mmol) 및 다이에틸 말로네이트(2.73ml, 18.0 mmol)의 혼합물을 100°C에서 시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 에틸 아세테이트(30ml) 및 물(15ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔(3:2 헥산/에틸 아세테이트) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 다이에틸 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)말로네이트(0.7g, 2.32 mmol, 수율 26%)를 오일로서 수득하였다.

[2114] 단계 B: 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)프로판-1,3-다이올의 제조: THF 중 1.0N LAH (15.3ml, 15.3 mmol)의 용액에 에터(30ml) 중 다이에틸 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)말로네이트(1.15g, 3.82 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 황산나트륨 10수화물(2.0g)을 첨가하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트(50ml)로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 40M 칼럼, 0-70% CH₃CN/물 구배; 30 CV)에 의해 정제시켜 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)프로판-1,3-다이올(0.34g, 1.56 mmol, 수율 41.0%)을 고체로서 수득하였다.

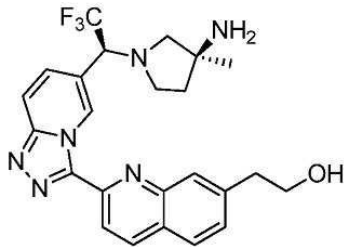
[2115] 단계 C: 2-메틸-7-(옥세탄-3-일)퀴놀린의 제조: 톨루엔(10ml) 중 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)프로판-1,3-다이올(0.100g, 0.46 mmol) 및 PPh₃(0.241g, 0.921 mmol)의 용액에 아연(II) 다이메틸카바모다이트오에이트(0.211g, 0.690 mmol) 및 DEAD(0.145ml, 0.921 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 30시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 25M 칼럼, 0-90% CH₃CN/물 구배; 25 CV)에 의해 정제시켜 2-메틸-7-(옥세탄-3-일)퀴놀린(0.020g, 0.100 mmol, 수율 22%)을 고체로서 수득하였다.

[2116] 단계 D: 7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 2-메틸-7-(옥세탄-3-일)퀴놀린(0.020g, 0.100 mmol)을 다이옥산(5ml) 및 물(0.05ml) 중에 용해시켰다. 이 반응물을 SeO₂(0.013g, 0.120 mmol)로 처리하고, 이 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.020g, 0.0938 mmol, 수율 93.4%)를 고체로서 수득하였다.

[2117] 단계 E: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2118] 단계 F: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: 포름산(0.51ml, 13.2 mmol) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.015g, 0.026 mmol)의 용액을 주위 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.012g, 0.026 mmol, 수율 97%)을 포름산염으로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 469(M+H).

[2119] 실시예 317



[2120] 2-(2-(6-((S)-1-((S)-3-아미노-3-메틸피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)에탄올

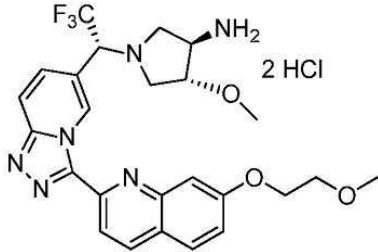
[2122] 단계 A: 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)아세테이트의 제조: 2-(3-아미노페닐)아세트산(11.0g, 72.8 mmol)을 6N HCl(200ml) 중에 용해시키고 가열 환류시켰다. (E)-부트-2-엔알(11.9ml, 146 mmol)을 10분에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 수산화나트륨으로 pH 대략 12로 염기성화시키고, 에터(100ml)를 첨가하였다. 수층을 분리하고, 포화 황산수소나트륨으로 pH 대략 3 내지 4로 산성화시킨 후, 3:1 CHCl₃:IPA(3×300ml)로 추출하고, 건조시키고 나서(황산나트륨) 농축시켜 고체를 얻었다. 이 고체를 MeOH(200ml) 중에 용해시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml) 및 포화 중탄산나트륨(50ml) 중에 현탁시켰다. 유기층을 분액하여, 염수로 세척하고 나서, 건조시키고(황산나트륨), 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피(5:1 DCM:에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)아세테이트 고체로서 수득하였다.

[2123] 단계 B: 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)에탄올의 제조: THF(50ml) 중 메틸 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)아세테이트(5.78g, 26.9 mmol)에 0°C에서 THF 중 1M LAH(40.3ml, 40.3 mmol)를 첨가하고 나서, 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 황산나트륨 10수화물(10.0g)을 첨가하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트(100ml)로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)에탄올(2.35g, 12.6 mmol, 수율 47%)을 고체로서 수득하였다.

[2124] 단계 C: 7-(2-하이드록시에틸)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 2-(2-메틸퀴놀린-7-일)에탄올(0.220g, 1.17 mmol)을 다이옥산(5ml) 및 물(0.05ml) 중에 용해시켰다. 이 반응물을 SeO₂(0.156g, 1.41 mmol)로 처리하고, 이 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 주위 온도까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔(에틸 아세테이트/헥산류 5:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-(2-하이드록시에틸)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.21g, 1.04 mmol, 수율 89%)를 고체로서 수득하였다.

[2125] 단계 E: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(옥세탄-3-일)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: 단계 C에서의 (S)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올 대신에 (R)-1-(6-클로로피리딘-3-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄올을 이용하고, 단계 D에서의 (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트를 (S)-tert-부틸 3-메틸피롤리딘-3-일카바메이트로 대체하고, 또한 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-(2-하이드록시에틸)퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 9B에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 471(M+H).

[2126] 실시예 318

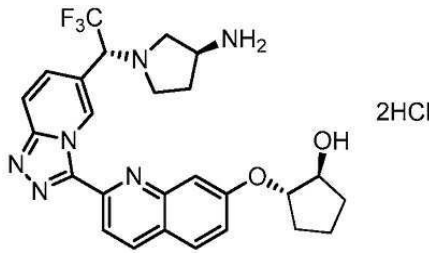


[2127]

[2128] (3R,4R)-4-메톡시-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2129] 단계 F에서의 8-7-에톡시-6-플루오로퀴놀린-2-카브알데하이드를 7-메톡시에톡시-퀴놀린-2-카브알데하이드로 대체해서, 실시예 299에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 517(M+H).

[2130] 실시예 319



[2131]

[2132] 트랜스-2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올 다이-하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1

[2133] 단계 A: 시스-(1S,2R)-2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)사이클로펜탄올의 제조: DMF(80ml) 중 시스-사이클로펜탄-1,2-다이올(2.30g, 22.5 mmol) 및 이미다졸 (3.07g, 45.0 mmol)의 교반 용액에 DMF(30ml) 중 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(3.39g, 22.5 mmol)를 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 에터와 물 간에 분별시켰다. 수층을 에터로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산류:EtOAc, 25:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 시스-(1S,2R)-2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)사이클로펜탄올(3.02g, 62%)을 수득하였다.

[2134] 단계 B: 트랜스-7-((2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)사이클로펜틸)옥시)-2-메틸퀴놀린의 제조: (S)-1-메톡시프로판-2-올에 대한 대체물로서 시스-(1S,2R)-2-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)사이클로펜탄올을 이용하고, 또한 2-메틸퀴놀린-8-올을 2-메틸퀴놀린-7-올로 대체하여, 실시예 140의 단계 A에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2135] 단계 C: 트랜스-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올의 제조: THF(10ml) 중 조질의 트랜스-7-((2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)사이클로펜틸)옥시)-2-메틸퀴놀린(3.0g, 8.4 mmol)의 교반 용액에 THF(17ml, 17 mmol) 중 1.0M TBAF를 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 교반 후, 포화 수성 NH₄Cl을 이 반응 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 염수로 세척하고, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(EtOAc 중 2% MeOH) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 트랜스-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올(0.065g, 2 단계에 대해서 3%)을 수득하였다.

[2136] 단계 D: 트랜스-7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 8-(사이클로프로필메톡시)-2-메틸퀴놀린 대신에 트랜스-2-((2-메틸퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올을

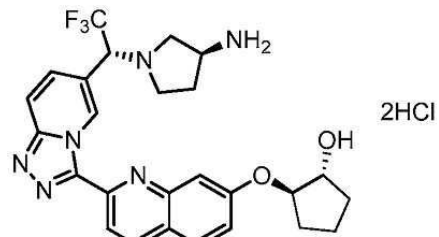
이용해서, 실시예 5, 단계 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2137] 단계 E: 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조: 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드 대신에 트랜스-7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9(방법 B) 단계 F에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[2138] 단계 F: 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 부분입체이성질체 1의 제조: 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(26mg, 순도 99.64%)의 부분입체이성질체 1을 트랜스-tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일카바메이트(68mg)로부터 카이럴 SFC에 의해 분리시켰다. 분석적 크로마토그래피용 조건: Rt = 9.915분; 카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies) CHIRALPAK(등록상표) IC 4.6×150 mm, 0.8 ml/분에서의 70/30 헵탄/EtOH. 분취 크로마토그래피용의 조건: 카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies) CHIRALPAK(등록상표) IB 21mm×250mm, 75 ml/분에서의 15% EtOH).

[2139] 단계 G: 트랜스-2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올 다이-하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 1의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트에 대한 대체물로서 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 부분입체이성질체 1을 이용해서 실시예 9(방법 B) 단계 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 513 (M+H).

[2140] 실시예 320

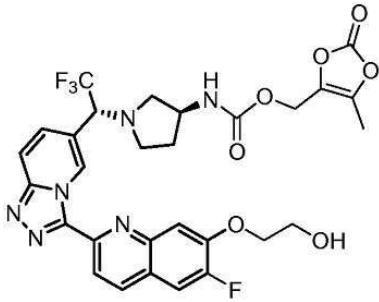


[2141] 트랜스-2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올 다이-하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2

[2143] 단계 A: 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 부분입체이성질체 2의 제조: 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(30mg, 순도 100%)의 부분입체이성질체 2를 카이럴 SFC에 의해 트랜스-tert-부틸 1-벤질-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(68mg)로부터 분리하였다. 분석적 크로마토그래피용 조건: Rt = 11.294분; 카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies) CHIRALPAK(등록상표) IC 4.6×150 mm, 0.8 ml/분에서 70/30 헵탄/EtOH. 분취 크로마토그래피용 조건: 카이럴 테크놀로지스(Chiral Technologies) CHIRALPAK(등록상표) IB 21mm×250mm, 75 ml/분에서 15% EtOH).

[2144] 단계 B: 트랜스-2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린-7-일)옥시)사이클로펜탄올 다이-하이드로클로라이드의 부분입체이성질체 2의 제조: tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(8-메톡시퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트에 대한 대체물로서 트랜스-tert-부틸 ((3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(7-((2-하이드록시사이클로펜틸)옥시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트의 부분입체이성질체 2를 이용해서, 실시예 9(방법 B) 단계 G에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 513 (M+H).

[2145] 실시예 321

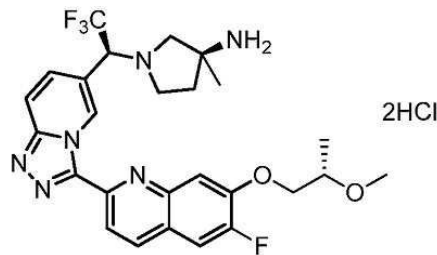


[2146]

[2147] (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 ((S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트

[2148] DMF(1.5ml) 중 2-((2-(6-((R)-1-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-6-플루오로퀴놀린-7-일)옥시)에탄올(125mg, 0.255 mmol)의 용액에 DMF(1ml) 중 (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 4-나이트로페닐 카보네이트(문헌[J. Med. Chem. 1999, 42, 3994-4000]에 기재된 절차에 따라 제조됨, 71.2mg, 0.255 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc와 물 간에 분별하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(DCM:MeOH, 70:1 내지 40:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일)메틸 ((S)-1-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트(131mg, 80%)를 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 647 (M+H).

[2149] 실시예 322



[2150]

[2151] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이-하이드로클로라이드

[2152] 단계 A: (S)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트의 제조: DCM(50ml) 중 (S)-2-메톡시프로판-1-올(1.00g, 11.1 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(2.33ml, 16.6 mmol)을 첨가하였다. DCM(20ml) 중 톨루엔 설포닐 클로라이드(2.54g, 13.3 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 DCM으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 나서, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산류:EtOAc, 10:1 내지 4:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(2.03g, 75%)를 수득하였다.

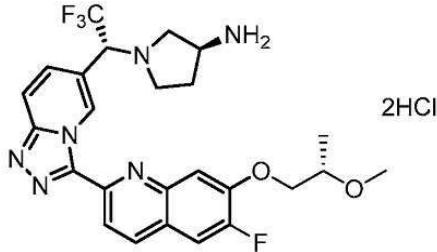
[2153] 단계 B: (S)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(0.200g, 1.13 mmol), Cs₂CO₃(0.552g, 1.69 mmol) 및 NMP(2.3ml)의 교반 혼합물에 (S)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(0.303g, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응물을 톨루엔과 물 간에 분별시켰다. 수층을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 농축시켜 조질의 생성물을 얻었으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[2154] 단계 C: (S)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(4ml) 및 물(0.04ml) 중 조질의 (S)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(0.281g, 1.13 mmol)의 용액에 SeO₂(0.138g, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산류:EtOAc, 4:1) 상에서

의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (S)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드 (0.251g, 2 단계에 대해서 85%)를 고체로서 수득하였다.

[2155] 단계 D: (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이-하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서의 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 대체물로서 (S)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 260에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 533 (M+H).

[2156] 실시예 323

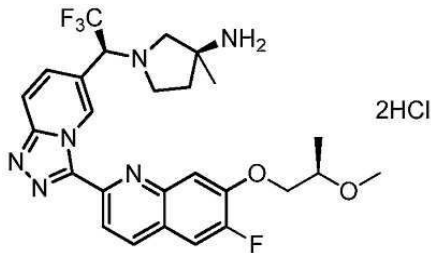


[2157]

[2158] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((S)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이-하이드로클로라이드

[2159] 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드에 대한 대체품으로서 (S)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 9(방법 B)에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H).

[2160] 실시예 324



[2161]

[2162] (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이-하이드로클로라이드

[2163] 단계 A: (R)-메틸 2-메톡시프로파노에이트의 제조: 에터(240ml) 중 (R)-메틸 2-하이드록시프로파노에이트 (5.00g, 48.0 mmol)의 교반 용액에 Ag₂O(33.0g, 144 mmol) 및 4Å 분자체(5g)를 첨가하였다. 이 혼합물에 MeI(20.0g, 144 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 5일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해 여과시키고, 여과액을 냉수욕 중에서 감압(300 mm Hg) 하에 농축시켜 (R)-메틸 2-메톡시프로파노에이트를 무색 오일로서 수득하였고, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[2164] 단계 B: (R)-2-메톡시프로판-1-올의 제조: 에터(50ml) 중 LiAlH₄(1.5g, 39 mmol)의 교반 현탁액에 에터(20ml) 중 조절의 (R)-메틸 2-메톡시프로파노에이트(5.7g, 48 mmol)의 용액을 질소 하에 적가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고 나서, 0°C로 냉각시켰다. 이 반응물은, 물(1.5ml), 15% NaOH 수성 용액(1.5ml) 및 물(4.5ml)의 적가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 에터로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해 여과시켰다. 여과액을 냉수욕 속에서 감압 하(300 mm Hg)에 농축시켰다. 조절의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 이용되었다.

[2165] 단계 C: (R)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트의 제조: DCM(200ml) 중 조절의 (R)-2-메톡시프로판-1-올 (4.30g, 47.7 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(10.0ml, 71.6 mmol)을 첨가하였다. DCM(80ml) 중 톨루엔 설편닐 클로라이드(10.9g, 57.3 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 DCM로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고 나서, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(핵산류:EtOAc, 10:1 내지 4:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시

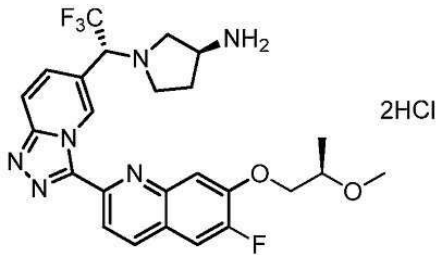
켜 (R)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(6.43g, 3단계에 대해서 55%)를 수득하였다.

[2166] 단계 D: (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: 6-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올(0.200g, 1.13 mmol), Cs₂CO₃ (0.552g, 1.69 mmol) 및 NMP(2.3ml)의 교반 혼합물에 (R)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(0.303g, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응물을 톨루엔과 물 간에 분별시켰다. 수층을 톨루엔(2×)으로 추출하였다. 유기층들을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 건조 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산류:EtOAc, 1:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(0.289g, 103%)을 수득하였다.

[2167] 단계 E: (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(4ml) 및 물(0.04ml) 중 (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(0.281g, 1.13 mmol)의 용액에 SeO₂(0.138g, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산류:EtOAc, 4:1) 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.219g, 74%)를 고체로서 수득하였다.

[2168] 단계 F: (S)-3-메틸-1-((S)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이-하이드로클로라이드의 제조: 단계 B에서의 7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드에 대한 대체물로서 (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서, 실시예 260에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 533 (M+H).

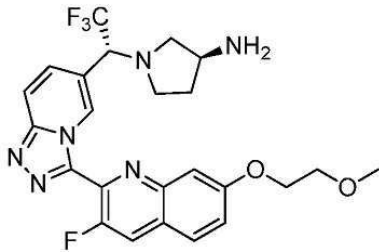
[2169] 실시예 325



[2170] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(6-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민 다이-하이드로클로라이드

[2172] 단계 F에서의 8-메톡시퀴놀린-2-카브알데하이드에 대한 대체물로서 (R)-6-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 이용해서 실시예 9(방법 B)에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H).

[2173] 실시예 326



[2174] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2176] 단계 A: (Z)-(1,2-다이메톡시비닐옥시)트라이메틸실란의 제조: LHMDs(301.9ml, 317.0 mmol)를 THF 500ml 중 용해시키고, -78℃까지 냉각시켰다. 메틸 2-메톡시아세테이트(28.5ml, 288 mmol)를 이어서 적가하고, 이 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. TMSCl(36.45ml, 288.2 mmol) 적가하고, 이 반응물을 주위 온도까지 가온시켰다. 이 혼합물을 이어서 진공 중(<20℃) 농축시키고 나서, 셀라이트(Celite)(등록상표) 플러그 상에서 정제시키고, 셀라이트(Celite)(등록상표)를 세척하고 석유 에터로 세척하였다. 조질의 잔류물을 프릿 어댑터

(frit adapter)($<20^{\circ}\text{C}$)를 이용해서 농축시키고 나서, 수욕 냉각과 함께 고진공의 적용에 의해 TMS_2NH 를 제거하여, (Z)-(1,2-다이메톡시비닐옥시)트라이메틸실란(36g, 수율 70.87%)을 연한 황색 오일로서 수득하였다.

[2177] 단계 B: (Z)-메틸 2-플루오로-3-메톡시아크릴레이트의 제조: (Z)-(1,2-다이메톡시비닐옥시)트라이메틸실란(6.00g, 34.0 mmol)을 헥산류 200ml 중에 용해시키고 -78°C 까지 냉각시키고 나서, KOTBu (7.64g, 68.1 mmol)를 첨가하였다. 다이클로로플루오로메탄(3.50g, 34.0 mmol)을 이 냉각된 용액에 직접 3분에 걸쳐서 첨가하였다. 이 반응물을 이어서 주위 온도까지 2시간에 걸쳐서 가온시켰다. 이 반응물을 이어서 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통과시키고, Et_2O 로 세척하고 나서, 유기물을 합하여 진공 중(20°C) 농축시켰다. 조질의 물질을 이어서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(10-20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 (Z)-메틸 2-플루오로-3-메톡시아크릴레이트(1.90g, 수율 41.6%)를 황색 오일로서 수득하였다. (E) 입체이성질체(360mg)도 분리하였다.

[2178] 단계 C: 3-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온의 제조: THF(12ml) 중 3-메톡시아닐린(1.718ml, 15.29 mmol)의 용액에 0°C 에서 헥산 중 2.5N n-BuLi(5.965ml, 14.91 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C 에서 5분 동안 교반하였다. THF(10ml) 중 (E)-메틸 3-플루오로-3-메톡시아크릴레이트(1.00g, 7.457 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 1N HCl(20ml) 및 에터(30ml)를 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 물로 세척하고, 포화 중탄산나트륨 및 염수, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켜 오일을 얻었다. 황산(70%; 8ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 56°C (욕)에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도까지 냉각 후, 얼음(20g) 및 물(50ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 3-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(1.40g, 7.247 mmol, 수율 97.19%)을 고체로서 수득하였다.

[2179] 단계 D: 2-클로로-3-플루오로-7-메톡시퀴놀린의 제조: 3-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온(1.40g, 7.25 mmol) 및 POCl_3 (13.3ml, 145 mmol)의 혼합물을 110°C (욕)에서 1시간 동안 교반하였다. POCl_3 를 감압 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트(30ml) 및 포화 중탄산나트륨(30ml)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔류물을 실리카겔(10:1 헥산/에틸 아세테이트) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-클로로-3-플루오로-7-메톡시퀴놀린(0.55g, 2.60 mmol, 수율 36%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2180] 단계 E: -플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린의 제조: THF(30ml) 중 Cu(I)Br (1.49g, 10.4 mmol)의 현탁액에 -78°C 에서 에터 중 3M MeMgBr(6.93ml, 20.8 mmol)을 첨가하였다. -78°C 에서 5분 동안 교반 후, THF(10ml) 중 2-클로로-3-플루오로-7-메톡시퀴놀린(0.55g, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하고 나서, 주위 온도로 가온시키고 나서 20시간 동안 교반하였다. 수산화암모늄(10ml)을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 10분 동안 교반하고 나서 셀라이트(Celite)(등록상표)의 패드를 통과시키고, 에터(50ml)로 세척하였다. 여과액을 염수(20ml)로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(3:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 3-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(0.255g, 1.33 mmol, 수율 51.3%)을 고체로서 수득하였다.

[2181] 단계 F: 3-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드의 제조: DCM(5ml) 중 3-플루오로-7-메톡시-2-메틸퀴놀린(0.255g, 1.33 mmol)의 용액에 BBr_3 (6.67ml, 6.67 mmol) 0°C 에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안, 그리고 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올(10ml)을 서서히 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 고체를 1:1 에터/헥산 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 3-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드(0.37g, 1.43 mmol, 수율 107%)를 고체로서 수득하였다.

[2182] 단계 G: 3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린의 제조: NMP(6ml) 중 3-플루오로-2-메틸퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드(0.37g, 1.43 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.08g, 3.31 mmol)의 현탁액에 1-브로모-2-메톡시에탄(0.230g, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 톨루엔(20ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔(2:1 헥산/에틸 아세테이트) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(0.234g, 0.995 mmol, 수율 90.1%)을 수득하였다.

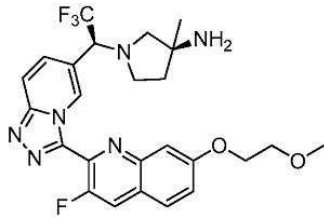
[2183] 단계 H: 3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(10ml) 및 물(0.1ml) 중 3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)-2-메틸퀴놀린(0.234g, 0.995 mmol) 및 SeO_2 (0.132g, 1.19 mmol)의 용액을 102°C (욕)에

서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피(1:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.24g, 0.963 mmol, 수율 97%)를 고체로서 수득하였다.

[2184] 단계 I: tert-부틸 (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트의 제조: EtOH(10ml) 중 tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.080g, 0.20 mmol) 및 3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.051g, 0.20 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 얻어진 잔류물을 DCM(10ml) 중에 용해시키고, 아이오도벤젠 다이아세테이트(0.078g, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 C-18 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SP4 유닛, C-18 25M 칼럼, 10-90% CH₃CN/물 구배; 25 CV)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.096g, 0.159 mmol, 수율 78%)를 고체로서 수득하였다.

[2185] 단계 J: (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: DCM(0.5ml) 중 tert-부틸 (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트(0.096g, 0.159 mmol)의 용액에 IPA 중에 5N HCl(0.530ml, 2.65 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔류물을 ACN(5ml) 중에 현탁시키고, 주위 온도에서 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 (3S)-1-((1R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민(0.078g, 0.135 mmol, 수율 85%)을 고체로서 수득하였다. LCMS APCI (+) m/z 505(M+H).

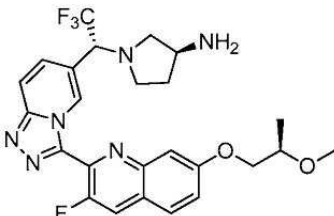
[2186] 실시예 327



[2187] [2188] (S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2189] 단계 I에서의 8-tert-부틸 (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일카바메이트를 tert-부틸 ((S)-3-메틸-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(6-하이드라지닐피리딘-3-일)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트로 대체해서, 실시예 327에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519(M+H).

[2190] 실시예 328



[2191] [2192] (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민

[2193] 단계 A: (R)-3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린의 제조: NMP(6ml) 중 (R)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(0.0530g, 0.217 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.212g, 0.651 mmol)의 현탁액에 (R)-2-메톡시프로필 4-메틸벤젠설포네이트(0.053g, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 물(10ml) 및 톨루엔(20ml)을 첨가하였다. 유기층을 분액시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나

트륨), 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카겔(3:1 헥산/에틸 아세테이트) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(0.030g, 0.120 mmol, 수율 56%)을 고체로서 수득하였다.

[2194] 단계 B: (R)-3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드의 제조: 다이옥산(10ml) 및 물(0.1ml) 중 (R)-3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)-2-메틸퀴놀린(0.030g, 0.120 mmol) 및 SeO₂(0.0160g, 0.144 mmol)의 용액을 102°C(욕)에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 모액을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 2.5:1 헥산/에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드(0.024g, 0.091 mmol, 수율 76%)를 고체로서 수득하였다.

[2195] 단계 C: (S)-1-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(3-플루오로-7-((R)-2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에틸)피롤리딘-3-아민의 제조: 단계 I에서의 3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드를 (R)-3-플루오로-7-(2-메톡시프로폭시)퀴놀린-2-카브알데하이드로 치환하여, 실시예 327에 기재된 바와 같이 제조하였다. LCMS APCI (+) m/z 519 (M+H).