(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0002321
(43) 공개일자 2025년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/22 (2006.01) *A61K 31/4995* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01) *C07D 491/22* (2006.01)
C07D 497/22 (2006.01) *C07D 513/22* (2006.01)
C07D 515/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/22 (2013.01)
A61K 31/4995 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036569
(22) 출원일자(국제) 2023년04월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/065401
(87) 국제공개번호 WO 2023/196875
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
63/328,061 2022년04월06일 미국(US)
63/476,873 2022년12월22일 미국(US)

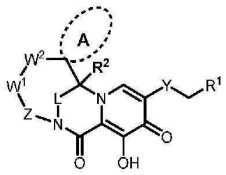
(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
추, 항
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 코멧 드라이브 714
곤잘레스 부엔로스트로, 아나 지.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 **가교 트라이사이클릭 카르바모일피리돈 화합물 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



I

.

상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물의 제조 방법도 개시되어 있다. 본 발명의 화합물은 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 치료하거나 예방하는 데 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/18 (2018.01)
C07D 471/22 (2013.01)
C07D 491/22 (2013.01)
C07D 497/22 (2013.01)
C07D 513/22 (2013.01)
C07D 515/22 (2013.01)

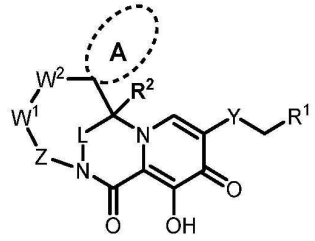
(72) 발명자
한, 샤오춘
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
허틀리, 애나 이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
지앙, 란
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
리, 쟈야오
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
슈바르츠발더, 그레그 엠.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
시바쿠마르, 데블리나 엠.
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 오코너 스트리트 476
폰 바르겐, 매튜 제이.
미국 94065 캘리포니아 레드우드 시티 섀넌 웨이 530 아파트먼트 4213
우, 챠오인
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
양, 홍
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



I

상기 식에서,

R^1은 H, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고,

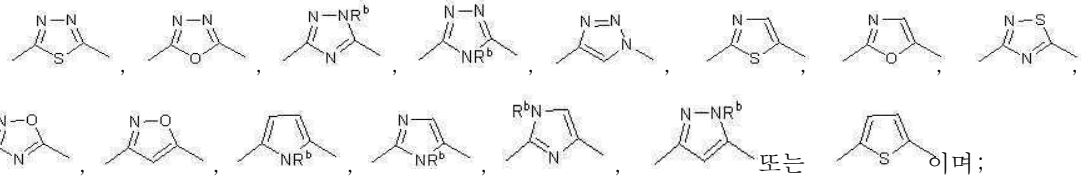
여기서 C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-O-C_{1-4} 알킬이고;

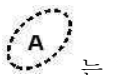
R^2는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$, -C(O)-, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-N(R^a)-$이고;

W^1은 결합(bond) 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며;

W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, -O-, $-S(O)_n-$, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$ 또는 $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$이고;

Y는 -C(O)NH-, 

 는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환되며;

Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 또는 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -O-C_{1-4} 알킬이거나;

R^{3a} 및 R^{3b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리를 형성하고, 여기서 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A2}로 임의로

치환되며, 여기서 각각의 R^{A2}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이며;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} 및 R^{5d}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬렌-O-C_{1-4} 알킬이거나;

R^{5a} 및 R^{5b}, 또는 R^{5c} 및 R^{5d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리 - 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A3}로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A3}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

R^{5a} 및 R^{5c}, 또는 R^{5b} 및 R^{5d}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리를 형성하고, 여기서 융합 고리는 1개 내지 3개의 R^{A3}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A3}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 부분 불포화 융합 고리, 5원 내지 10원 융합 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 융합 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 부분 불포화 융합 고리, 융합 방향족 고리 또는 융합 헤테로방향족 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A4}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A4}는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^{7}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $C(O)R^{c}$ 또는 SO_2R^{c}이며;

각각의 R^{8}은 독립적으로,

(i) 할로,

(ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬

- 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(iii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬

- 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(iv) CN,

(v) 옥소,

(vi) -X-R^{A5}

- 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로

원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

(vii) NHR^{A6}

- 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$

- 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

(ix) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴

- 여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 독립적인 할로기로 임의로 치환됨 -,

(x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리

- 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리

- 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(xii) $-SO_2R^{A13}$

- 여기서, R^{A13}은 C_1-C_6 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

(xiii) $-SON(R^{A14})_2$

- 여기서, 각각의 R^{A14}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 및

(xiv) C_{1-6} 알콕시, OH, $-SO_2-(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

- 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

- 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 융합 방향족 고리를 형성하고,

여기서 6원 내지 10원 융합 방향족 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} 및 R^{9d}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이거나;

R^{9a} 및 R^{9b}, 또는 R^{9c} 및 R^{9d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리 - 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A9}으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A9}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

R^{9a} 및 R^{9c}, 또는 R^{9b} 및 R^{9d}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리 - 여기서, 융합 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A10}으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A10}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} 및 R^{9d} 중 하나와, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} 및 R^7 중 하나는 각각이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리를 형성하고, 여기서 융합 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A11}으로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A11}은 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

R^{10a} 및 R^{10b}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 부분 불포화 융합 고리, 5원 내지 10원 융합 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 융합 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 부분 불포화 융합 고리, 융합 방향족 고리 또는 융합 헤테로방향족 고리는 1개 내지 4개의 R^{A12}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A12}는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^a는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $C(O)R^c$ 또는 SO_2R^c이며;

R^b는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^c는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시이며;

각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,  는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 치환되고; 여기서, 하나 이상의 R^8 기는,

(i) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 치환된 C_{1-6} 알킬

- 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 치환된 C_{1-6} 할로알킬

- 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(iii) CN,

(iv) 옥소,

(v) $-X-R^{A5}$

- 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

(vi) NHR^{A6}

- 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

(vii) $NR^{A7}R^{A8}$

- 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고, R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

(viii) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴 - 여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 독립적인 할로기로 임의로 치환됨 -,

(ix) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리

- 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리

- 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

(xi) $-SO_2R^{A13}$

- 여기서, R^{A13}은 C_1-C_6 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

(xii) $-SON(R^{A14})_2$

- 여기서, 각각의 R^{A14}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 및

(xiii) C_{1-6} 알콕시, OH, $-SO_2-(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

- 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 융합 방향족 고리를 형성하고,

여기서 6원 내지 10원 융합 방향족 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

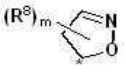
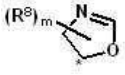
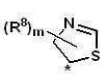
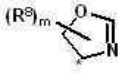
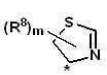
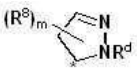
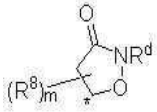
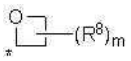
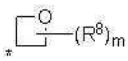
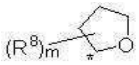
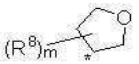
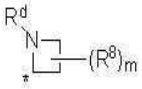
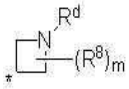
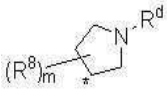
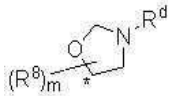
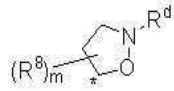
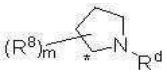
청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

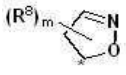
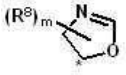
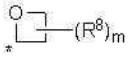
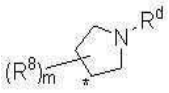
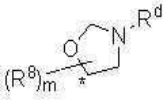
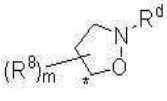
청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

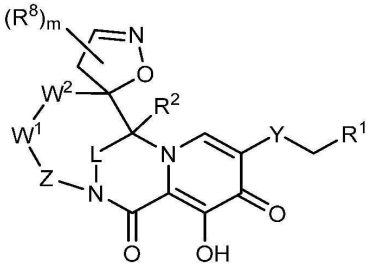
제1항 또는 제2항에 있어서,  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 *는 화학식 I의 나머지 부분에 대한  의 부착점을 나타내고; R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; m은 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항, 제2항 또는 제6항에 있어서,  는  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, m은 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 **I-A**를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

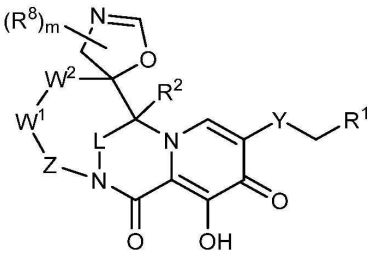


I-A

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I-B를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

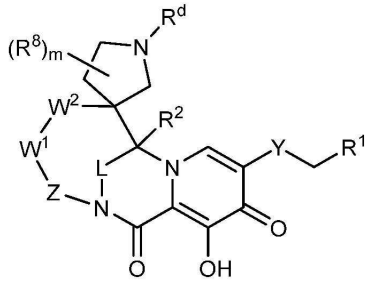


I-B

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I-C를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

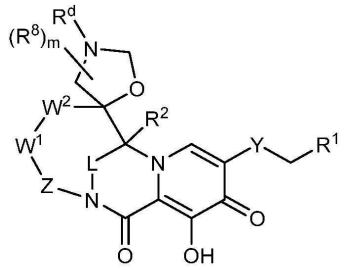


I-C

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 I-D를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

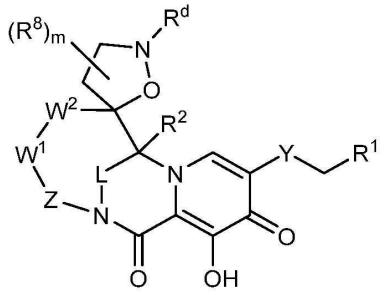


I-D

상기 식에서, R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 I-E를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

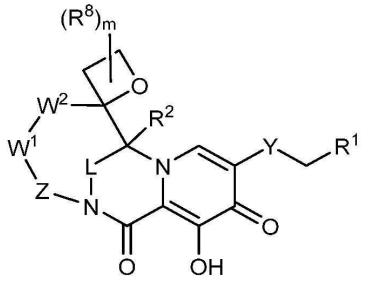


I-E

상기 식에서, R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 13

제1항에 있어서, 화학식 I-F를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



I-F

상기 식에서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 14

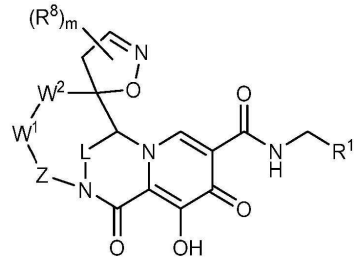
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 -C(O)NH-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항, 제8항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II-A를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



II-A

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-O-C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -O-C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로 또는 -O-C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

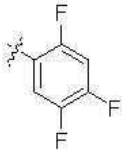
청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

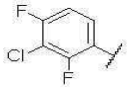
청구항 22

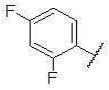
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



,


,


,


또는


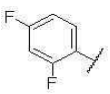
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은



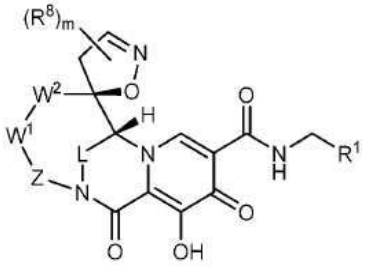
,


또는


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

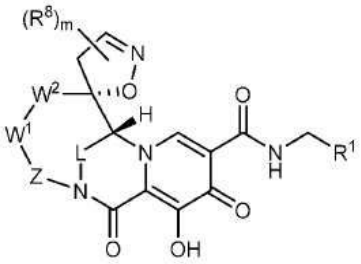
청구항 24

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II-Aa 또는 II-Ab를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



II-Aa

또는



II-Ab

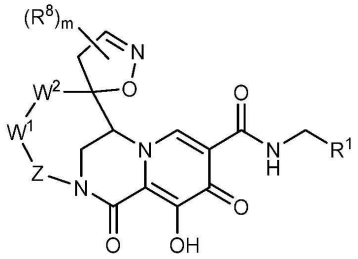
상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 25

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L은 $-CH_2-$인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

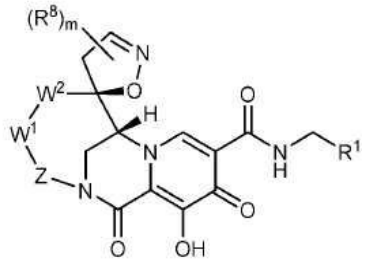


III

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

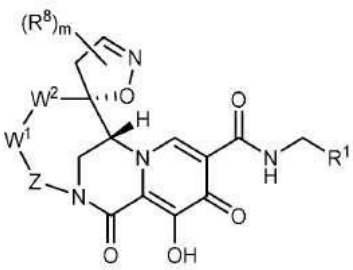
청구항 27

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IIIa 또는 IIIb를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



IIIa

또는



IIIb

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H,

C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}H-$인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 $-CH(F)-$인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이며; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이며; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 $-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_2F)-$인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이며; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-O-C_{1-4}$ 알킬 또는 C_{1-4} 알킬렌-$O-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이며; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬이고, R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이며; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으

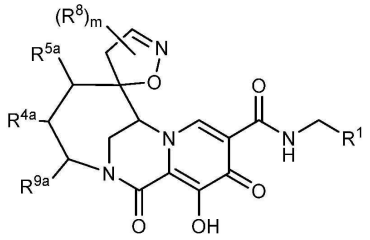
로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이고, R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, W^2는 $-CH_2-$ 또는 -CH=CH-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

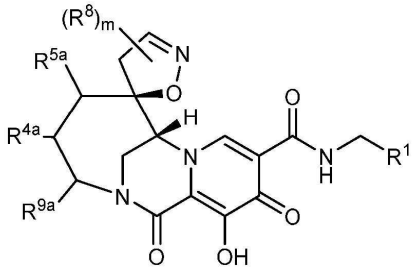


IV

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 41

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 **IVa**를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

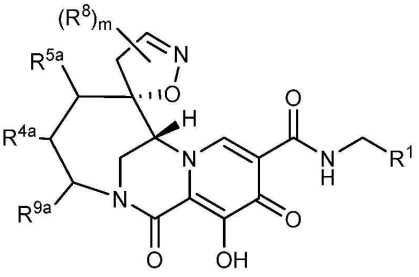


IVa

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 42

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 **IVb**를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



IVb

상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2F$인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{8}은 독립적으로,

(i) 할로,

(ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

(iii) C_{1-6} 할로알킬,

(iv) CN,

(v) 옥소,

(vi) $-X-R^{A5}$

- 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리임 -,

(vii) NHR^{A6}

- 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$

- 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

(ix) C_{6-10} 아릴,

(x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리, 또는

(xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리이거나,

2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로,

(i) 할로,

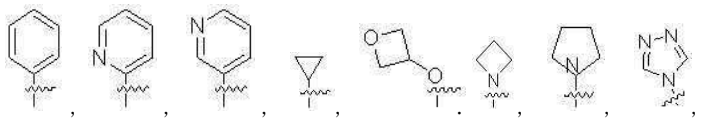
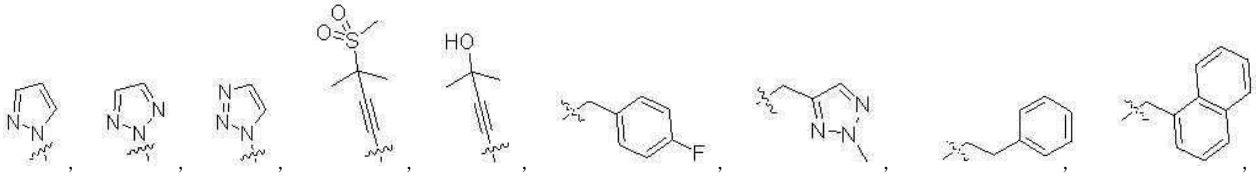
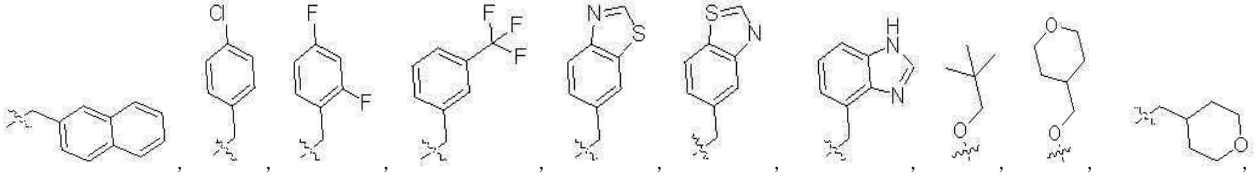
(ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

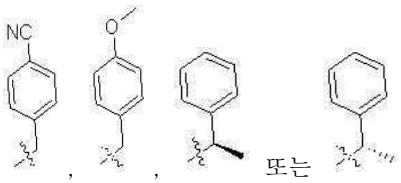
(iii) C_{1-6} 할로알킬, 또는

(iv) $-X-R^{A5}$

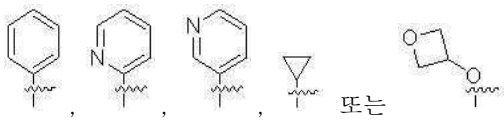
- 여기서, X는 O이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리임 -인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$, CH_2F, CH_2CH_2F, $CH(CH_3)F$, CF_2CH_3, CF_3,  ,  ,  ,


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$, 
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0, 1 또는 2인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 55

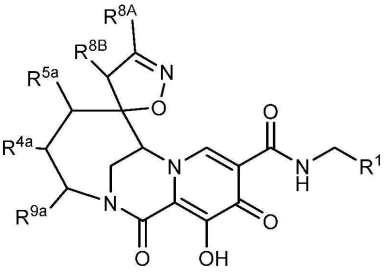
제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 57

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 **V**를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



V

상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이다.

청구항 58

제57항에 있어서,

R^1은 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이고;

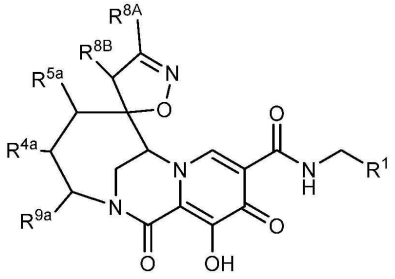
R^{4a}는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 59

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 V를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



V

상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

청구항 60

제59항에 있어서,

R^{1}은 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이고;

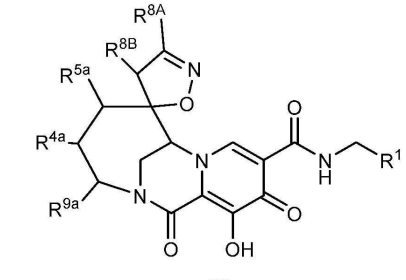
R^{4a}는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 61

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 V를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



V

상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 62

제61항에 있어서,

R^1은 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이고;

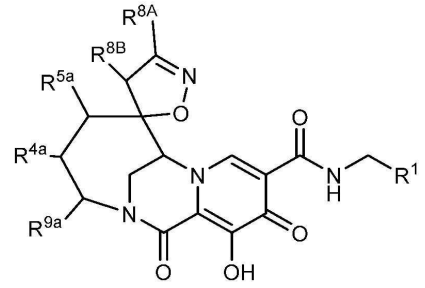
R^{4a}는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 63

제1항, 제8항, 및 제14항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 V를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

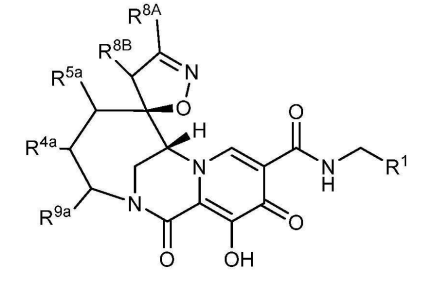


V

상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

청구항 64

제1항, 제8항, 및 제13항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Va를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

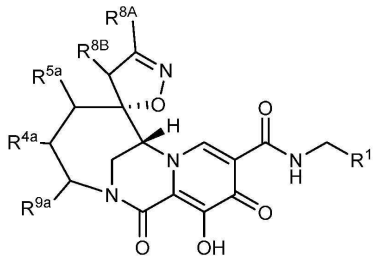


Va

상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

청구항 65

제1항, 제8항, 및 제13항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Vb를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



Vb

상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, R^{8B}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물.

청구항 67

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, R^{8B}는 H인 화합물.

청구항 68

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8A}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물.

청구항 69

제63항 내지 제65항, 및 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8A}는 H이고, R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물.

청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬인 화합물.

청구항 71

제63항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 72

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로인 화합물.

청구항 73

제63항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로인 화합물.

청구항 74

제63항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 75

제63항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 76

제63항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 77

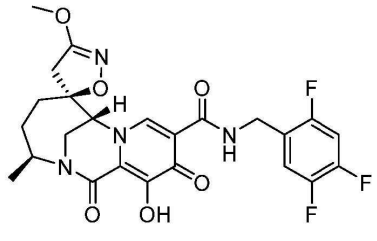
제63항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 78

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 클로로 및 플루오로로부터 선택되는 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 79

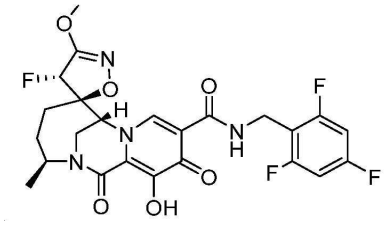
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 80

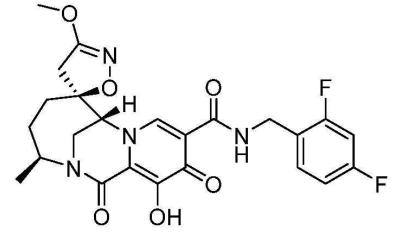
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 81

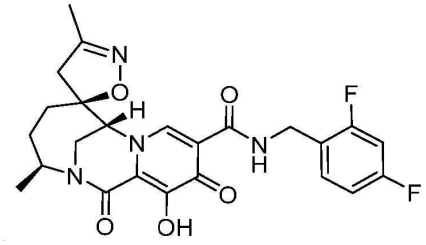
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 82

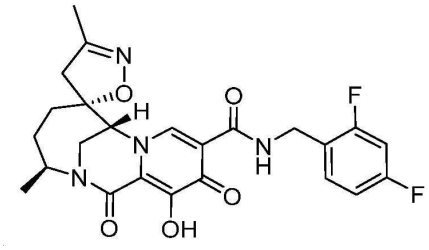
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 83

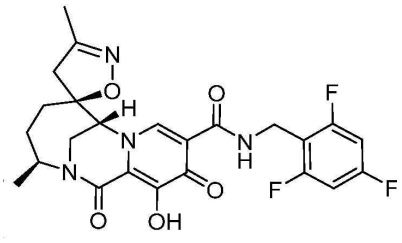
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 84

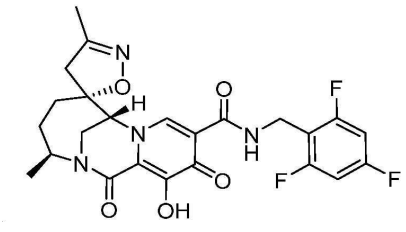
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 85

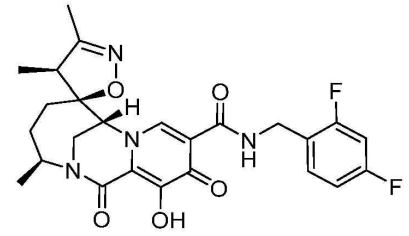
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 86

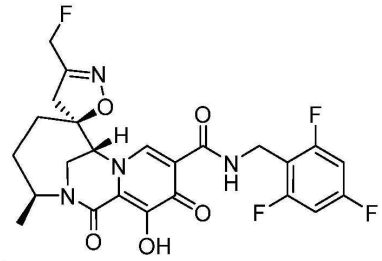
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 87

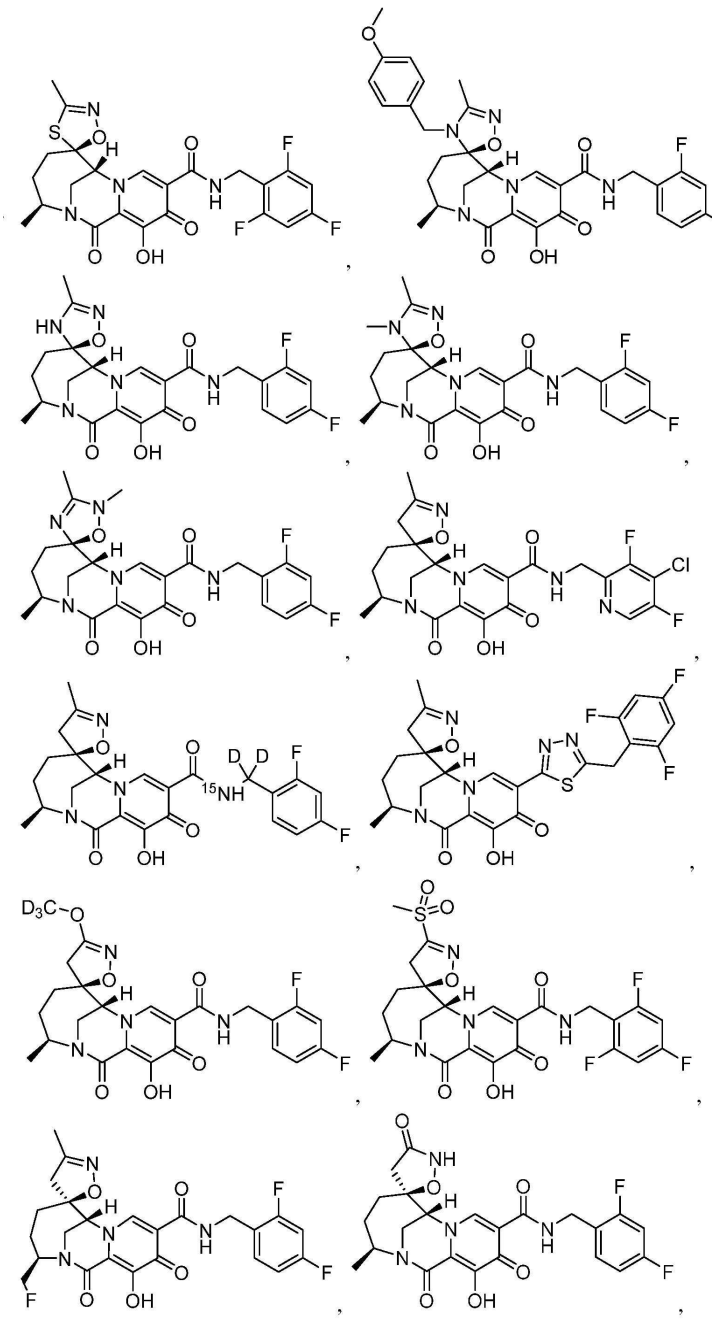
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

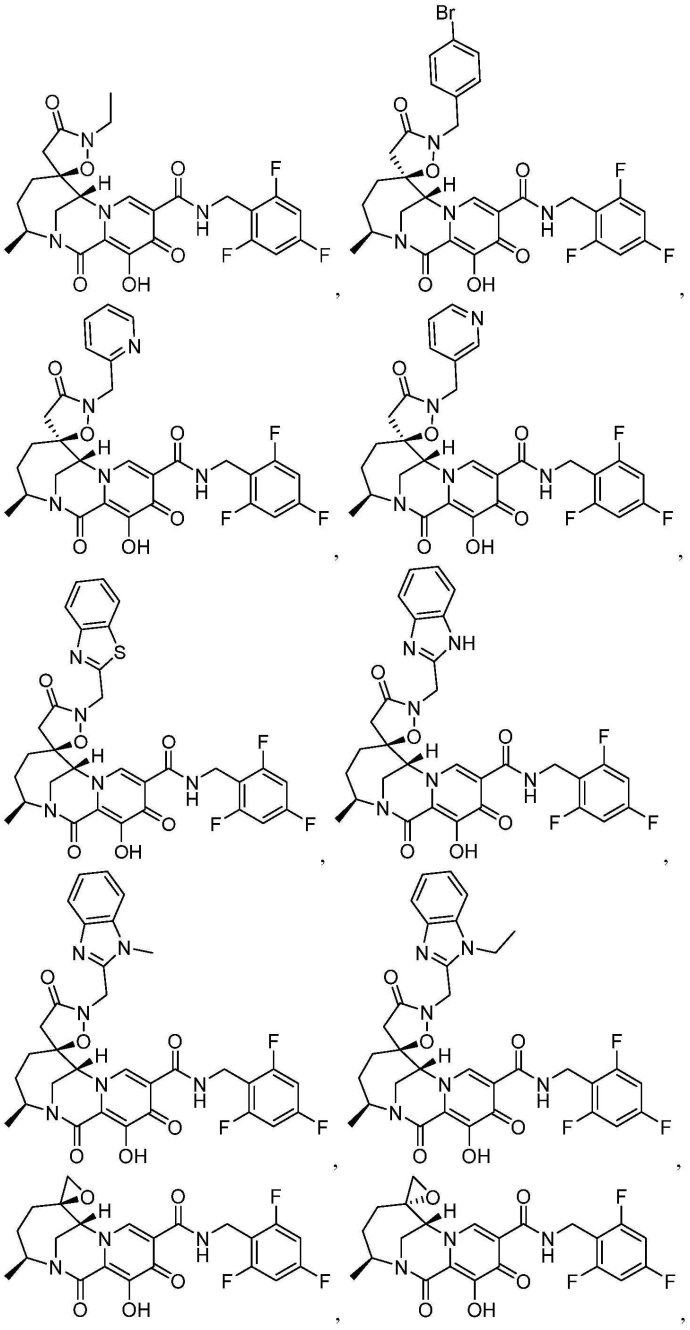


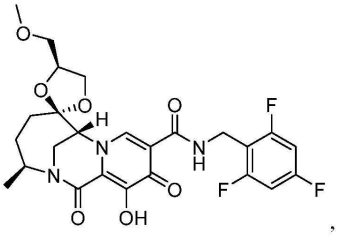
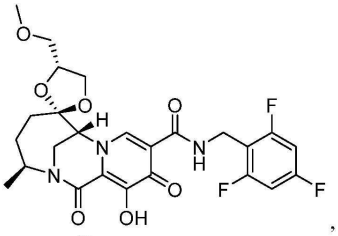
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

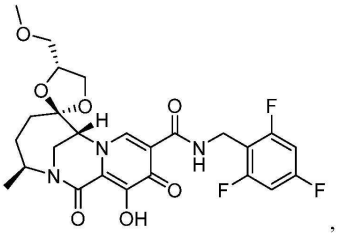
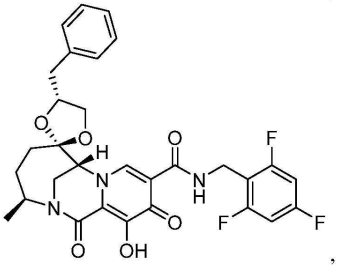
청구항 88

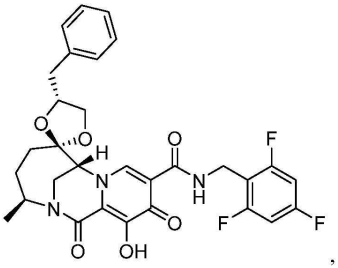
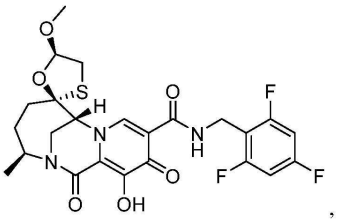
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

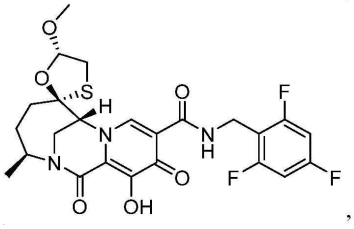
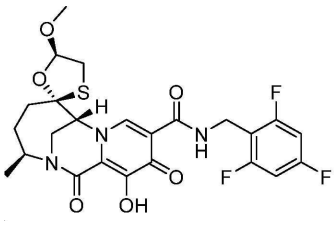


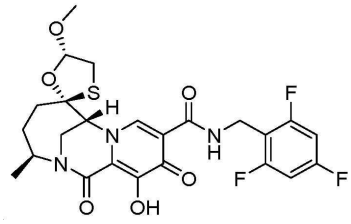


 ,  ,

 ,  ,

 ,  ,

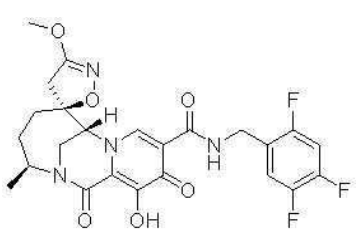
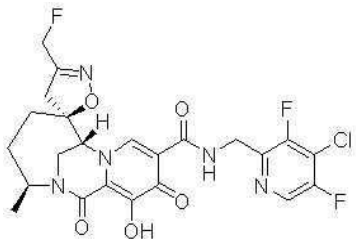
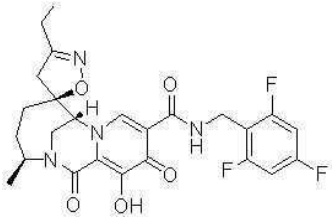
 ,  및

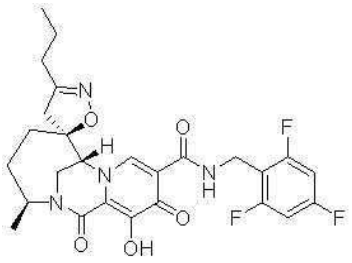
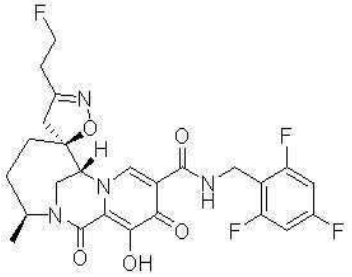
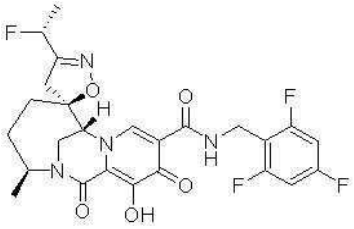
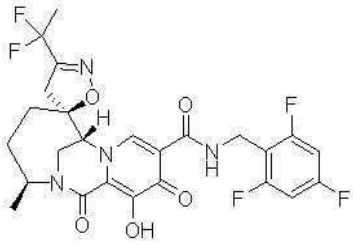
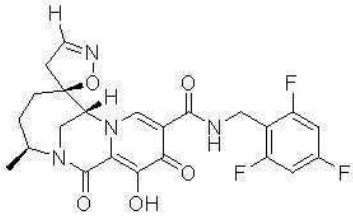
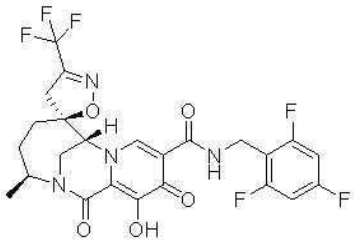
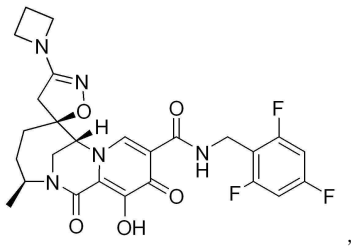
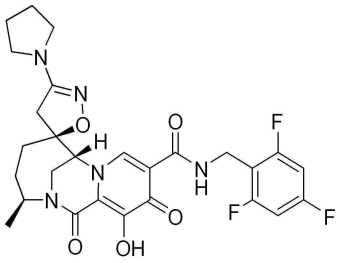
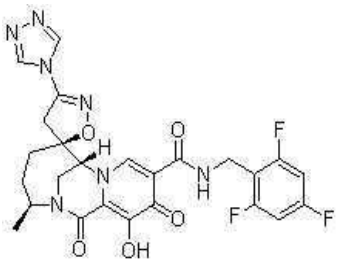
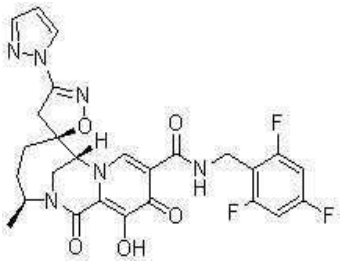
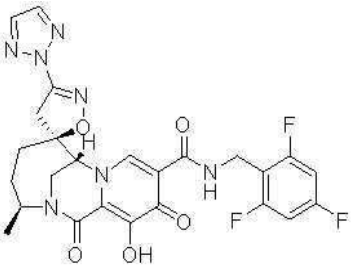
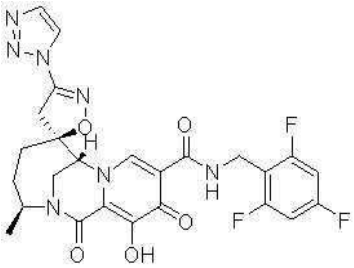
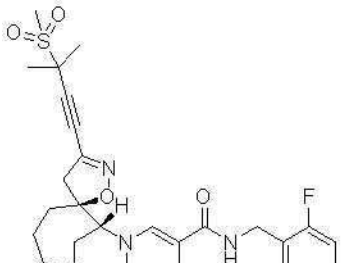
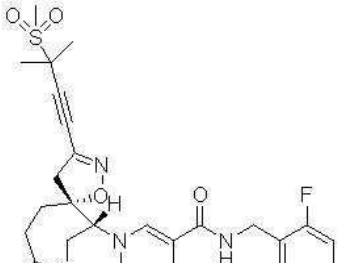
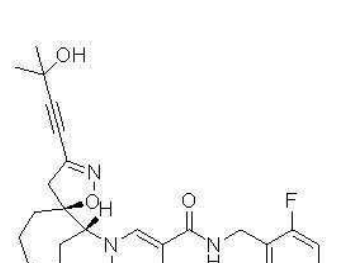
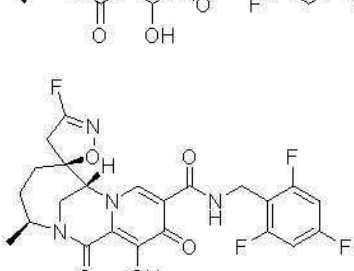
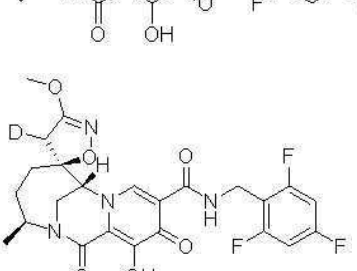
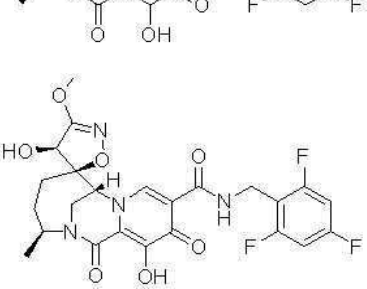


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 89

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

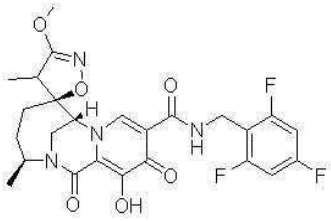
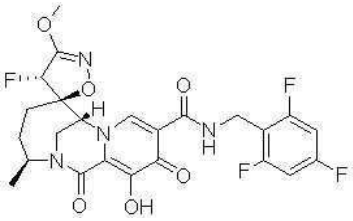
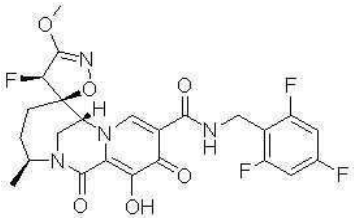
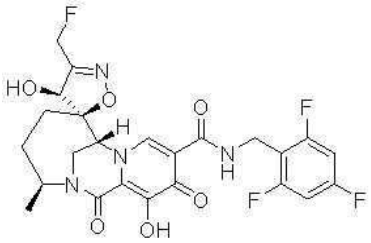
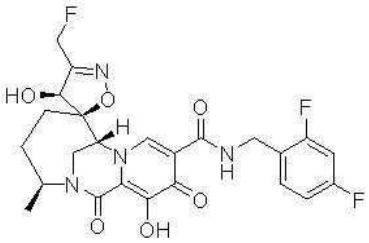
 ,  ,  ,

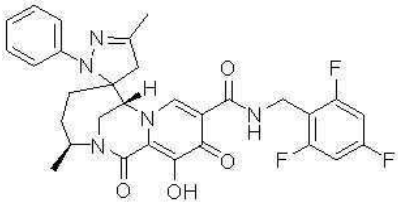
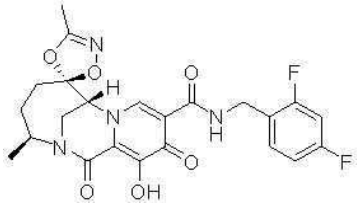
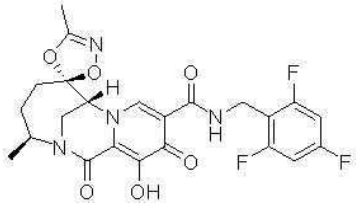
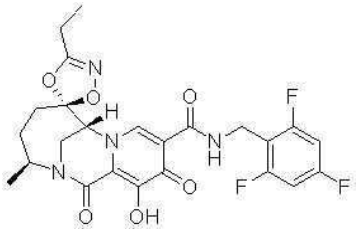
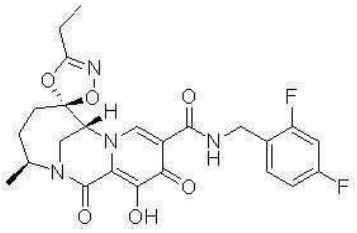
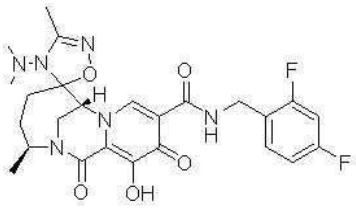
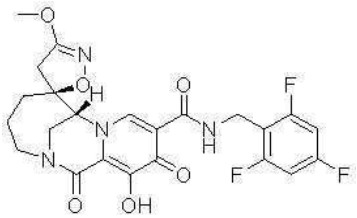
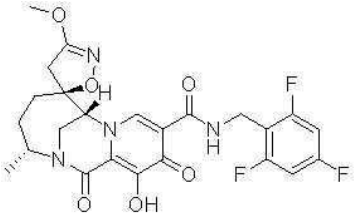
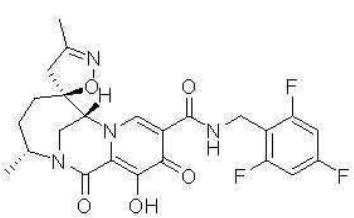
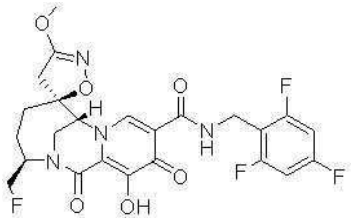
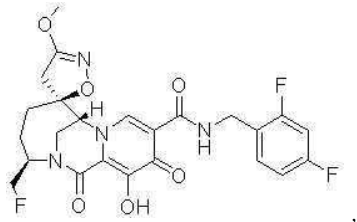
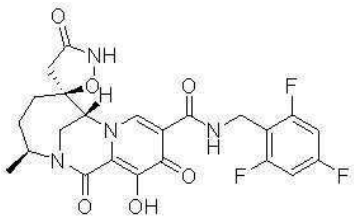
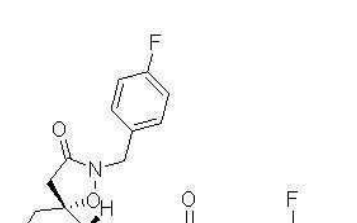
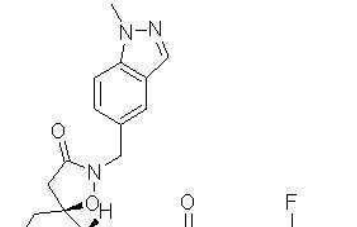
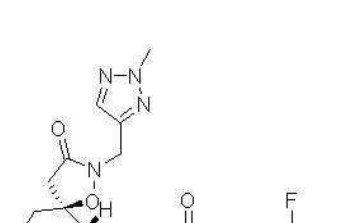
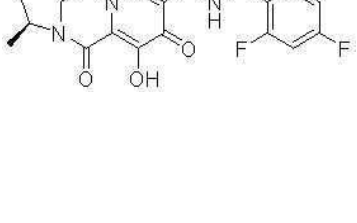
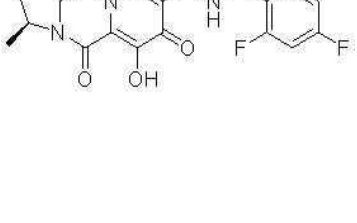
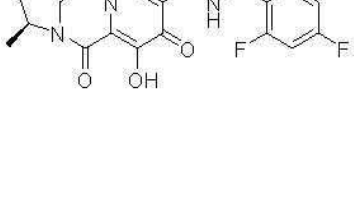

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

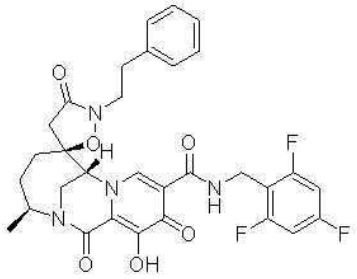
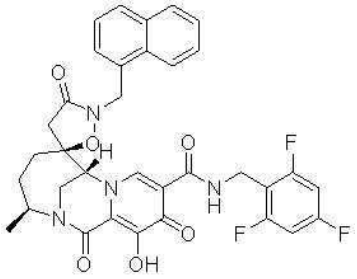
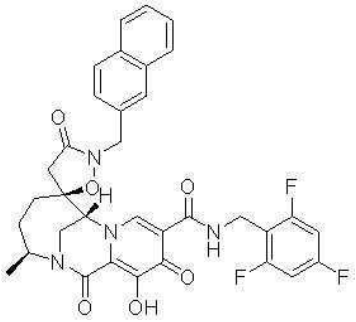
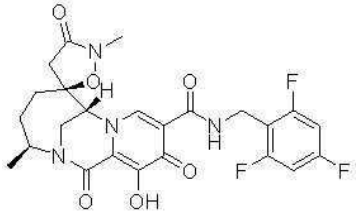
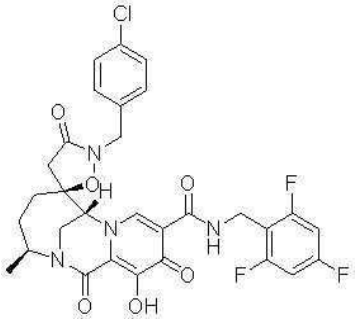
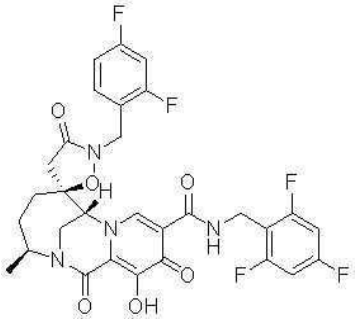
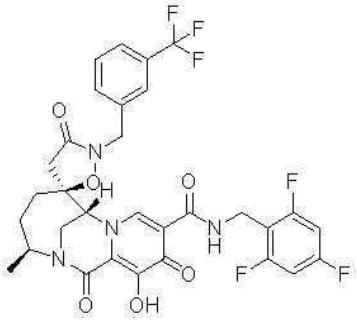
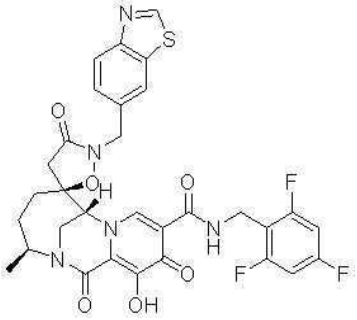
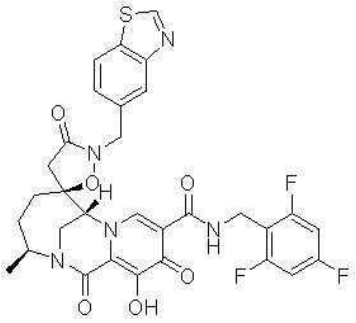
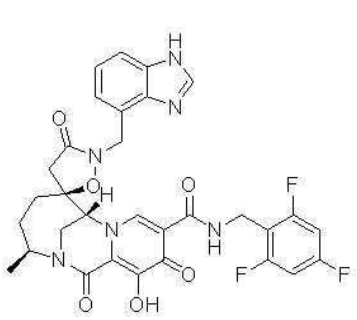
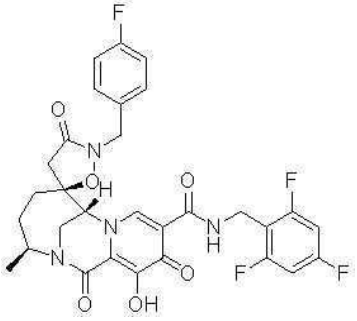
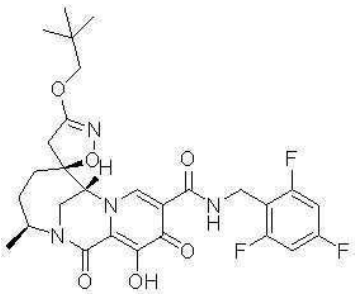
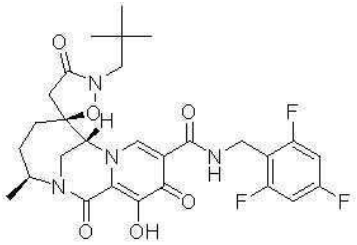
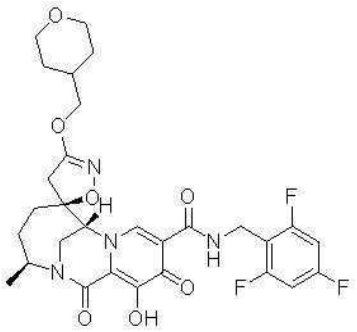
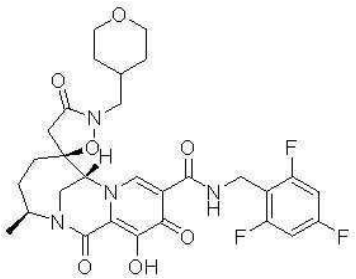
,

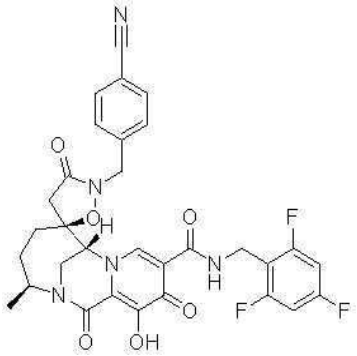
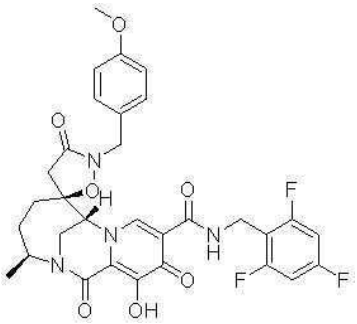
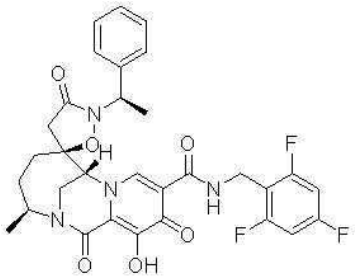
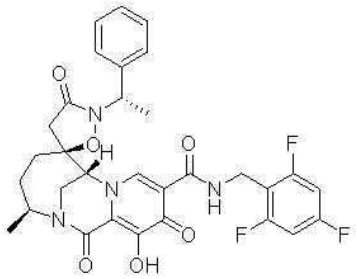
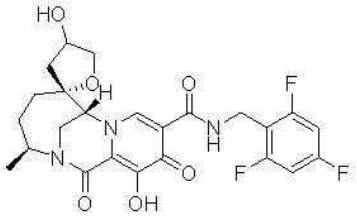
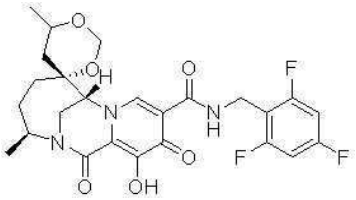
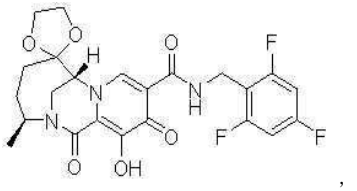
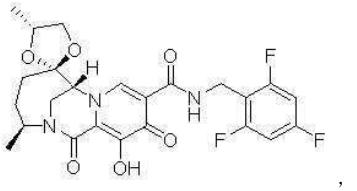
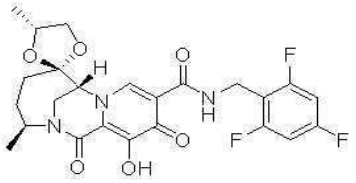
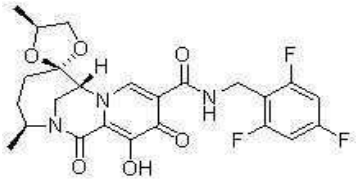
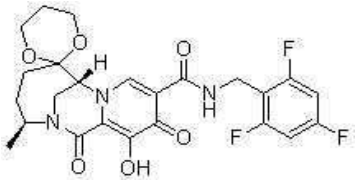
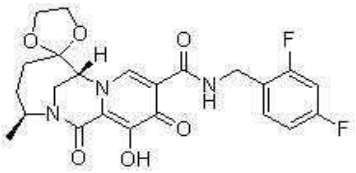
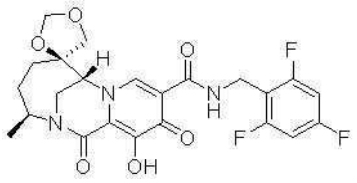
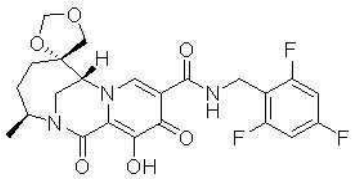
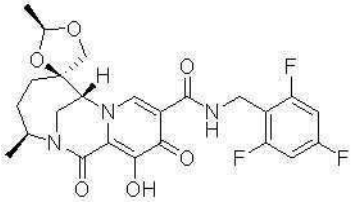
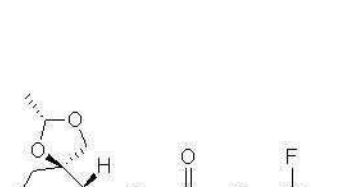
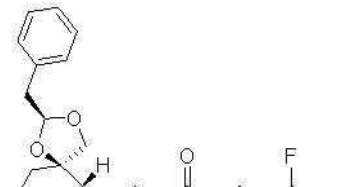
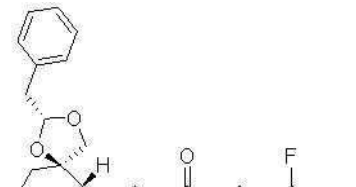
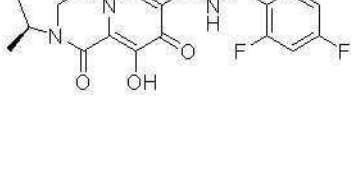
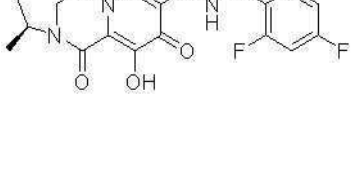
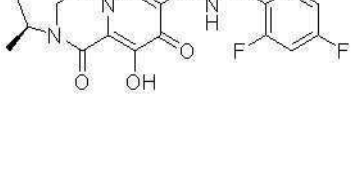
,

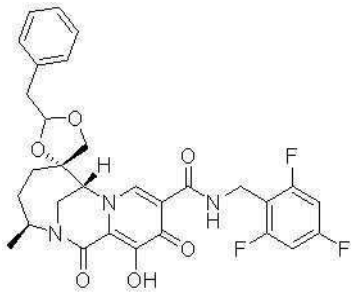
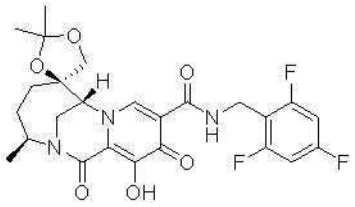
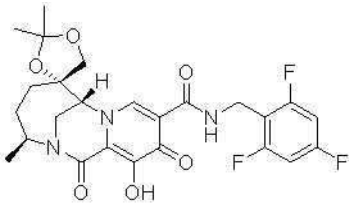
,

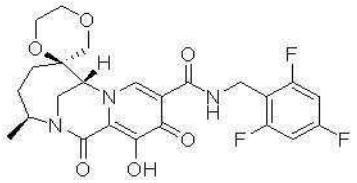
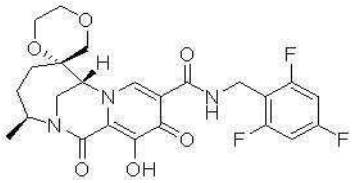
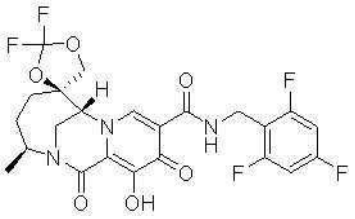

,

,

,

,

,

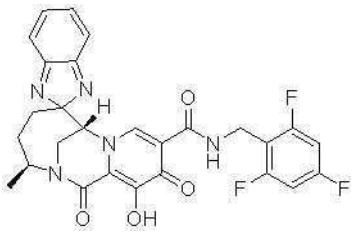
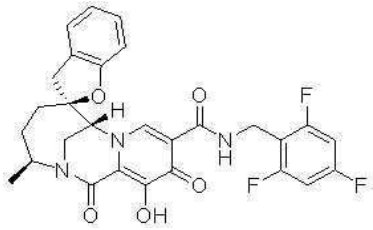
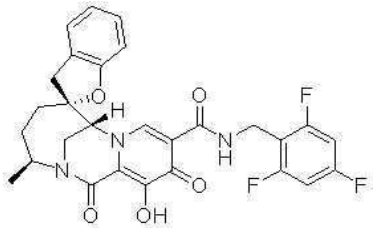
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

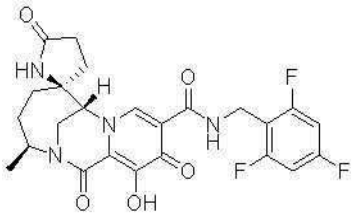

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

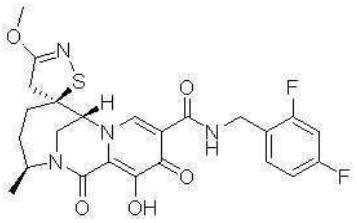

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

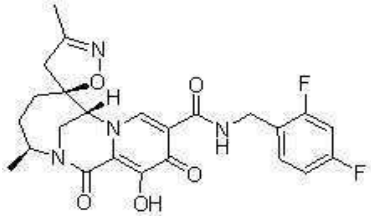
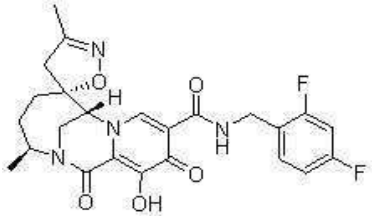
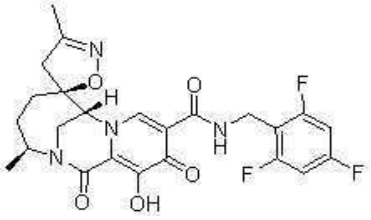
 ,  ,  ,

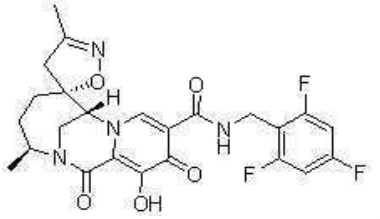
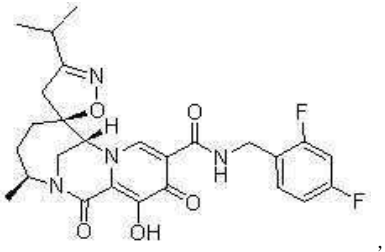
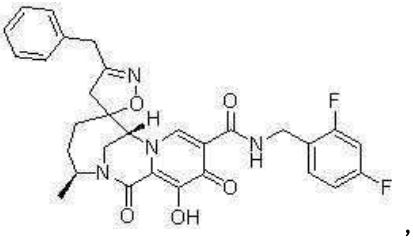
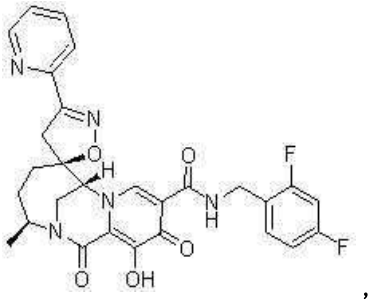
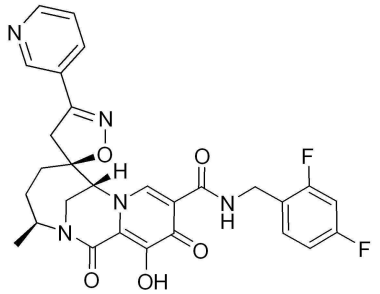
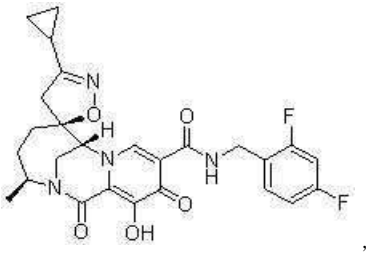
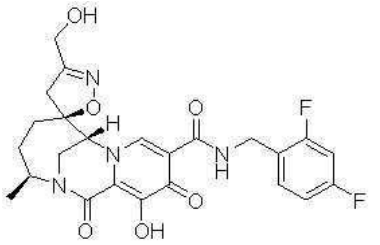
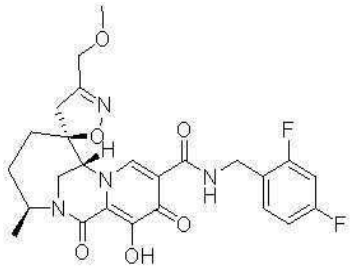
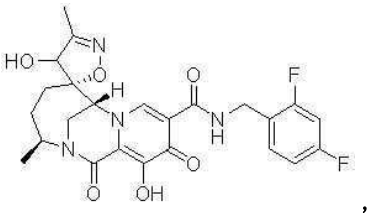
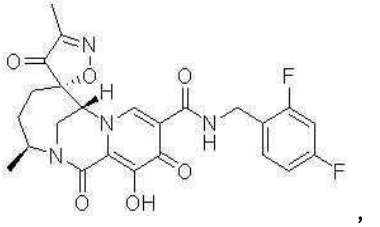
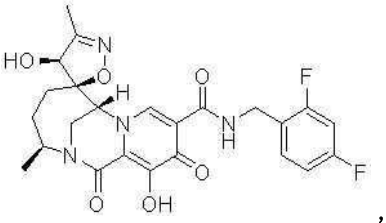
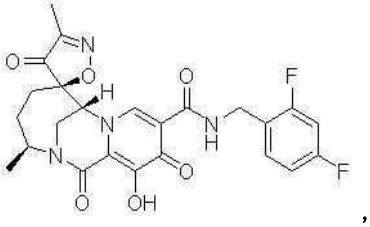
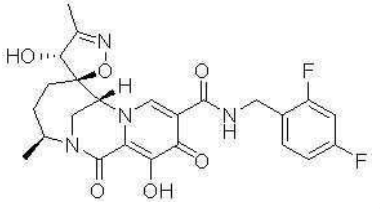
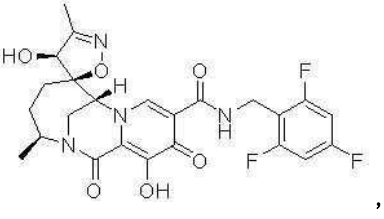
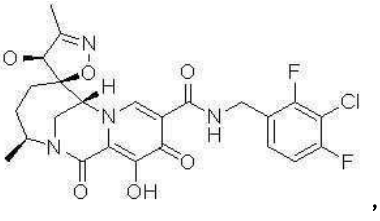
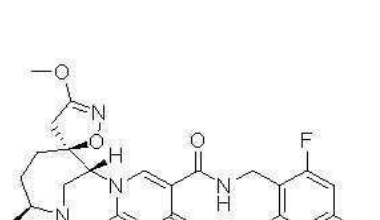
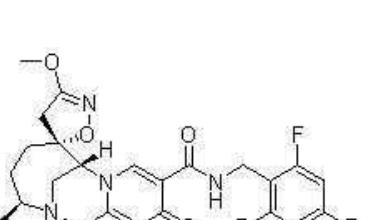
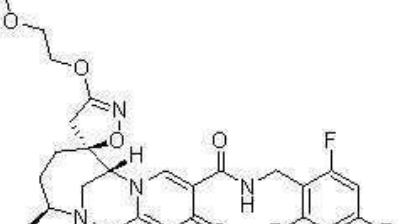
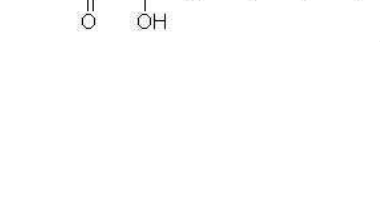
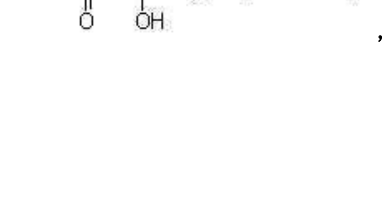
 ,  , 및

 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

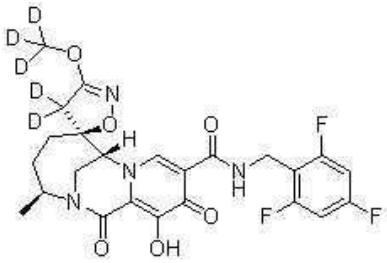
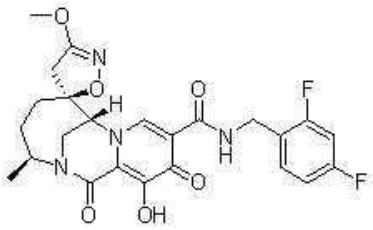
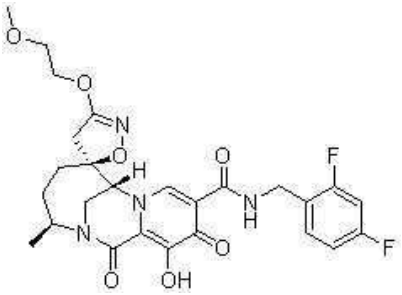
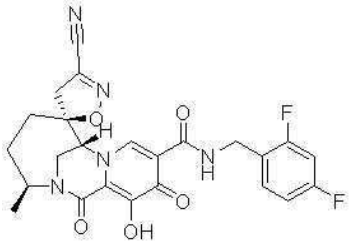
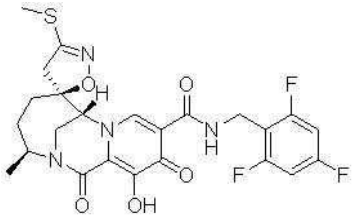
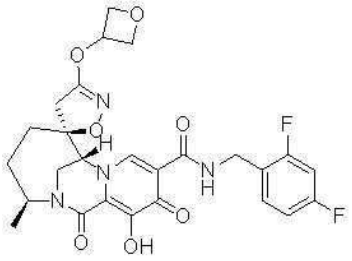
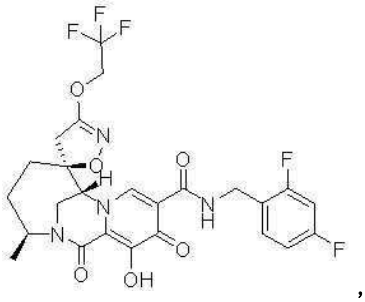
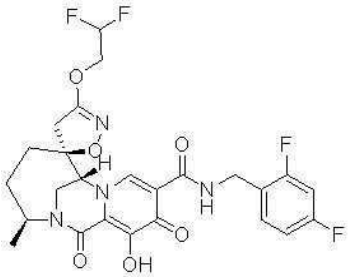
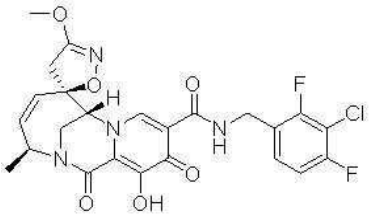
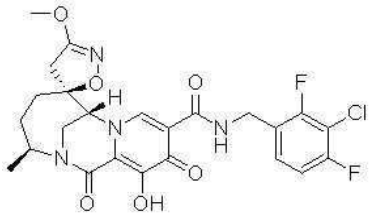
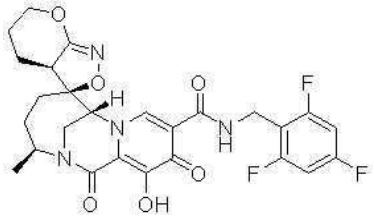
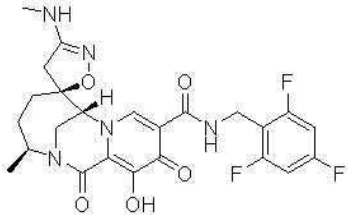
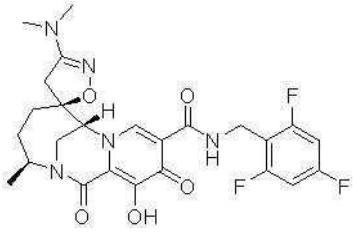
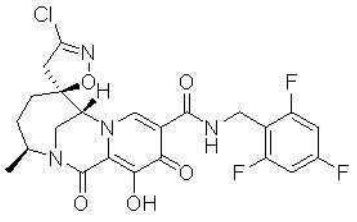
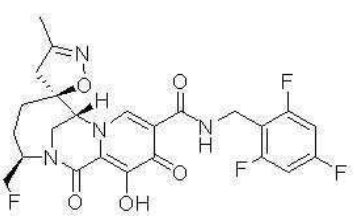
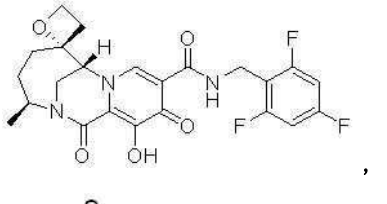
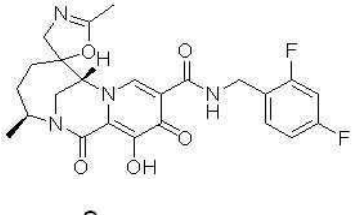
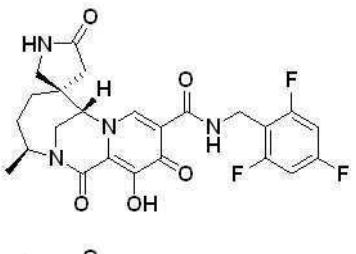
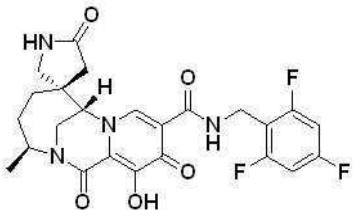
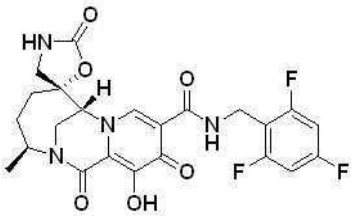
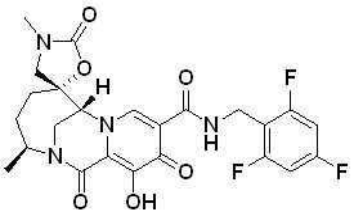
청구항 90

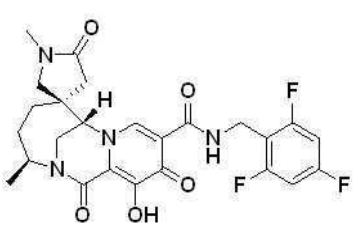
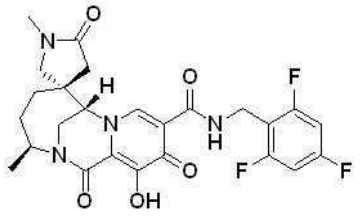
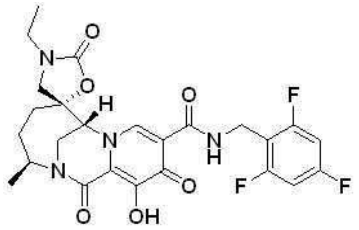
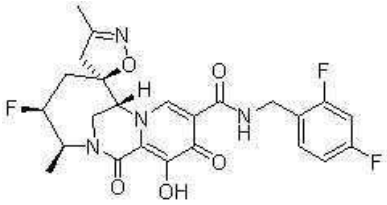
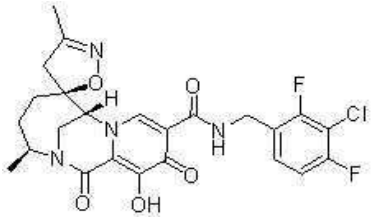
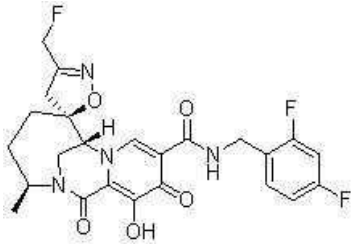
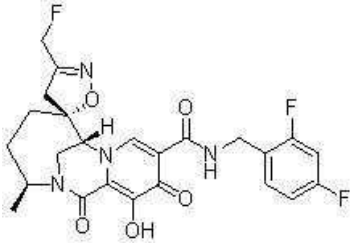
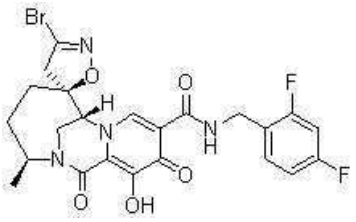
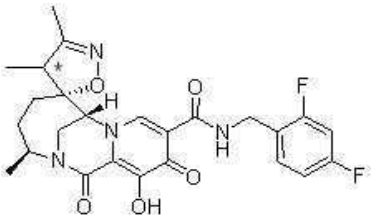
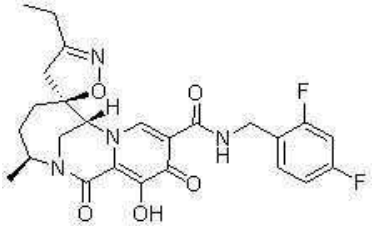
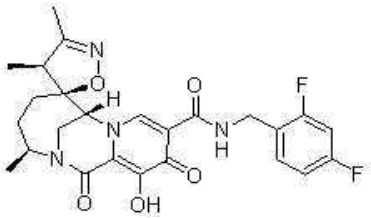
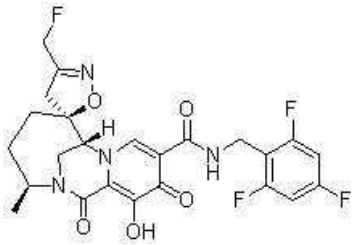
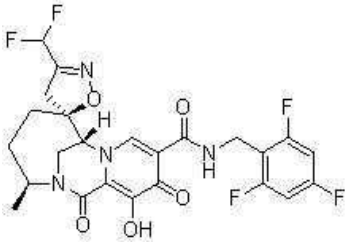
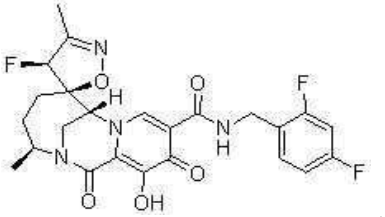
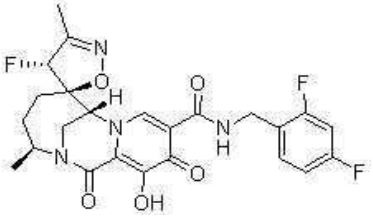
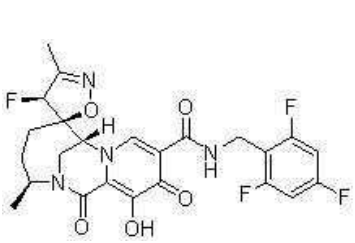
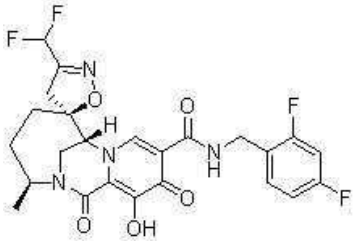
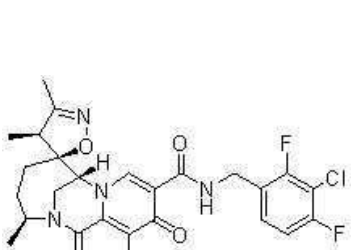
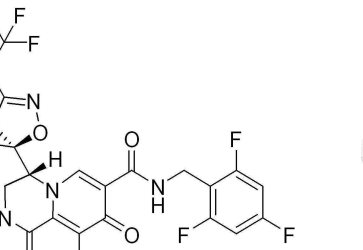
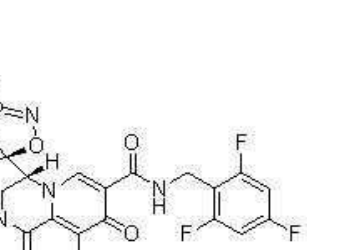
제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

로 이

루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 염.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 92

제91항에 있어서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 93

제92항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 항 HIV 치료제(anti-HIV agent)인 약제학적 조성물.

청구항 94

제91항 또는 제92항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, 잠복기 역전제(latency reversing agent), 캡시드 중합 저해제, HIV bNAb, TLR7 작용제, 약동학적 인핸서, HIV 치료용 다른 약물, 또는 이들의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 95

제91항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 아바카비르(abacavir), 테노포비르 알라페나미드(tenofovir alafenamide), 테노포비르 디소프록실(tenofovir disoproxil), N-((*S*)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설폰아미도)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1*H*-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에틸)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1*H*-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-*c*]피라졸-1-일)아세트아미드 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인 약제학적 조성물.

청구항 96

제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 비경구 투여용인 약제학적 조성물.

청구항 97

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 사용설명서를 포함하는 키트.

청구항 98

제97항에 있어서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 키트.

청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 항 HIV 치료제인 키트.

청구항 100

제97항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 중합 저해제, HIV bNAb, TLR7 작용제, 약동학적 인핸서, HIV 치료용 다른 약물, 또는 이들의 조합인 키트.

청구항 101

제97항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 아바카비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, N-((*S*)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설폰아미도)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1*H*-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에틸)-2-((3b*S*,4a*R*)-

5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1*H*-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-*c*]피라졸-1-일)아세트아미드 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인 키트.

청구항 102

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서의 HIV 감염을 치료하는 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 항 HIV 치료제인 방법.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 중합 저해제, HIV bNAb, TLR7 작용제, 약동학적 인핸서, HIV 치료용 다른 약물, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 106

제103항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 아바카비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, N-((*S*)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설폰아미도)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1*H*-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에틸)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1*H*-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-*c*]피라졸-1-일)아세트아미드 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 107

제102항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 경구, 정맥내, 피하 또는 근육내인 방법.

청구항 108

HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에서의 HIV 감염을 치료하기 위한, 제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 109

의학적 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

청구항 110

HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

청구항 111

제110항에 있어서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량과 함께 사용되는 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 112

제111항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 항 HIV 치료제인 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 113

제111항 또는 제112항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 중합 저해제, HIV bNAb, TLR7 작용제, 약동학적 인핸서, HIV 치료용 다른 약물, 또는 이들의 조합인 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 114

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제(들)는 아바카비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, N-((*S*)-1-(3-(4-클로로-3-(메틸설폰아미도)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1*H*-인다졸-7-일)-6-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)피리딘-2-일)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에틸)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-다이플루오로-3-(트라이플루오로메틸)-3b,4,4a,5-테트라하이드로-1*H*-사이클로프로파[3,4]사이클로펜타[1,2-*c*]피라졸-1-일)아세트아미드 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 115

제111항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 정맥내, 피하 또는 근육내 투여용인 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 116

HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에서의 HIV 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제90항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 4월 6일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/328,061호 및 2022년 12월 22일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/476,873호에 대해 우선권을 주장한다. 이들 출원의 전체 내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있는 화합물, 조성물 및 방법이 개시되어 있다. 특히, 신규한 스피로사이클릭 치환된 가교 트라이사이클릭 카르바모일피리돈 화합물 및 이의 제조 방법, 및 치료제 또는 예방제로서의 용도가 개시되어 있다.

배 경 기 술

[0005] 인간 면역결핍 바이러스 감염 및 관련 질환은 전세계적으로 주요 공중 보건 문제이다. 인간 면역결핍 바이러스는 바이러스 복제에 필요한 3개의 효소: 역전사효소, 프로테아제 및 인테그라제를 인코딩한다. 역전사 효소와 프로테아제를 표적으로 하는 약물이 널리 사용되고 있으며, 특히 병용 시 효과가 입증되었지만, 독성과 내성 균주의 발생으로 인해 그 유용성이 제한될 수 있다(문헌[Palella, et al. *N. Engl. J Med.* (1998) 338:853-860]; 문헌[Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995-1001]). 따라서, HIV의 복제를 억제하는 새로운 약제가 필요하다.

[0006] 항레트로바이러스 요법의 목적은 HIV 감염 환자의 바이러스 억제를 달성하는 것이다. 미국 보건복지부에 의해 발표된 현재의 치료 지침서는 바이러스 억제의 달성이 병용 요법, 즉, 적어도 2개 이상의 약물 부류로부터의 여러 약물의 사용을 필요로 함을 제공한다(성인 및 청소년을 위한 항레트로바이러스제 지침 패널. HIV 감염 성인 및 청소년의 항레트로바이러스제 사용 지침. 보건복지부.

http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf에서 이용 가능. 2019년 2월 12일자에 액세스됨). 또한, HIV 감염 환자의 치료에 관한 결정은 환자가 다른 질환의 치료를 필요로 하는 경우 복잡해진다(Id. at F-8). 표준 치료에서는 HIV를 억제하고 환자가 경험할 수 있는 다른 질환을 치료하기 위해 다수의 다양한 약물을 사용해야 하므로, 약물 상호작용 가능성이 약물 투여 계획의 선택 기준이 된다. 따라서, 약물 상호작용의 가능성이 감소된 항레트로바이러스 요법이 필요하다.

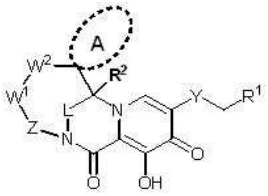
[0007] 또한, HIV 바이러스는 감염된 대상에서 돌연변이를 일으키는 것으로 알려져 있다(문헌[Tang, et al. *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25]). HIV 바이러스의 돌연변이 경향으로 인해, 다양한 알려진 HIV 변종에 효과적인 항 HIV 약물이 필요하다(문헌[Hurt, et al. *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431]).

[0008] 특정 환자, 예를 들어 건강 관리를 받기 어렵거나 제한적인 환자의 경우, 매일 경구 치료나 예방 요법을 준수하는 것이 어려울 수 있다. 유리한 약제학적 특성(예를 들어, 효능 개선, 장시간 작용형 약물동태, 낮은 용해도, 낮은 클리어런스 및/또는 기타 특성)을 제공하는 약물은 낮은 투여 횟수에도 적합하며, 보다 양호한 환자 순응도를 제공한다. 이러한 개선은 결과적으로, 약물 노출을 최적화하고, 약물 내성의 출현을 제한할 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 항바이러스 활성을 갖는 신규 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 화합물은 HIV 감염을 치료하고/하거나, HIV 인테그라제의 활성을 억제하고/하거나, HIV 복제를 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 다양한 알려진 약물 저항성 HIV 돌연변이체에 대해 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 다른 약물과 동시투여될 경우에 약물간 상호작용을 유발하는 경향이 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 예를 들어, 매주, 매월, 3개월에 1회, 6개월에 1회 또는 그 이상의 간격으로 매일보다 적은 횟수로 투여될 수 있다.

[0010] 일 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0011] 

[0012] I

[0013] 상기 식에서,

[0014] R^1은 H, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고,

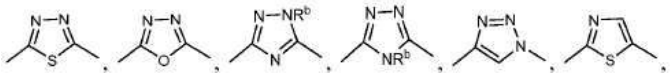
[0015] 여기서 C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-O-C_{1-4} 알킬이고;

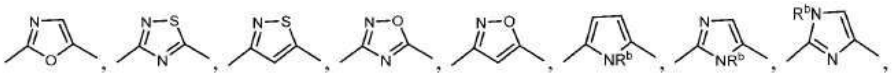
[0016] R^2는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

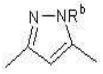
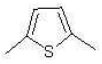
[0017] L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$, -C(O)-, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-N(R^a)-$이고;

[0018] W^1은 결합(bond) 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며;

[0019] W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, -O-, $-S(O)_n-$, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$ 또는 $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$이고;

[0020] Y는 -C(O)NH-, 

[0021] 

[0022]  또는  이며;

[0023]  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{8} 기로 임의로 치환되며;

[0024] Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 또는 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$이고;

[0025] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬이거나;

[0026] R^{3a} 및 R^{3b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리를 형성하고, 여기서 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A2}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A2}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0027] R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이며;

[0028] R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} 및 R^{5d}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-O-C_{1-4}$ 알킬 또는 C_{1-4} 알킬렌$-O-C_{1-4}$ 알킬이거나;

[0029] R^{5a} 및 R^{5b}, 또는 R^{5c} 및 R^{5d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리 - 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A3}로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A3}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

[0030] R^{5a} 및 R^{5c}, 또는 R^{5b} 및 R^{5d}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리를 형성하고, 여기서 융합 고리는 1개 내지 3개의 R^{A3}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A3}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0031] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0032] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 부분 불포화 융합 고리, 5원 내지 10원 융합 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 융합 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 부분 불포화 융합 고리, 융합 방향족 고리 또는 융합 헤테로방향족 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A4}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A4}는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0033] R^{7}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $C(O)R^{c}$ 또는 SO_2R^{c}이며;

[0034] 각각의 R^{8}은 독립적으로,

[0035] (i) 할로,

[0036] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬

[0037] - 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0038] (iii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬

[0039] - 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0040] (iv) CN,

[0041] (v) 옥소,

[0042] (vi) $-X-R^{A5}$

[0043] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0044] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0045] (vii) NHR^{A6}

[0046] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0047] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0048] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0049] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0050] (ix) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴

[0051] - 여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 독립적인 할로기로 임의로 치환됨 -,

[0052] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리

[0053] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0054] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리

[0055] - 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0056] (xii) $-SO_2R^{A13}$

[0057] - 여기서, R^{A13}은 C_1-C_6 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

[0058] 여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0059] (xiii) $-SON(R^{A14})_2$

[0060] - 여기서, 각각의 R^{A14}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

[0061] 여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 및

[0062] (xiv) C_{1-6} 알콕시, OH, $-SO_2-(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0063] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

[0064] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

[0065] 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 융합 방향족 고리를 형성하고,

[0066] 여기서 6원 내지 10원 융합 방향족 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

[0067] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} 및 R^{9d}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이거나;

[0068] R^{9a} 및 R^{9b}, 또는 R^{9c} 및 R^{9d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리 - 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A9}으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A9}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

[0069] R^{9a} 및 R^{9c}, 또는 R^{9b} 및 R^{9d}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리 - 여기서, 융합 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A10}으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A10}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

[0070] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} 및 R^{9d} 중 하나와, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} 및 R^7 중 하나는 각각이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리를 형성하고, 여기서 융합 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A11}으로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A11}은 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0071] R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0072] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 부분 불포화 융합 고리, 5원 내지 10원 융합 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택

되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 융합 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 부분 불포화 융합 고리, 융합 방향족 고리 또는 융합 헤테로방향족 고리는 1개 내지 4개의 R^{A12}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A12}는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0073] R^a는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $C(O)R^c$ 또는 SO_2R^c이며;

[0074] R^b는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0075] R^c는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시이며;

[0076] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0077] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0078] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 사용 설명서를 포함하는 키트 또는 제조품이 제공된다.

[0079] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에게 투여하여, 상기 인간에서의 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0080] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에서의 HIV 감염을 치료하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0081] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에서의 HIV 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0082] 다른 실시형태에서, 의학적 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0083] 다른 실시형태에서, HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0084] 다른 실시형태, 목적, 특징 및 이점이 하기 실시형태의 상세한 설명에 기재될 수 있으며, 부분적으로는 청구된 실시형태의 상세한 설명으로부터 명백하거나, 실시에 의해 획득될 수 있다. 이러한 목적과 이점은 상세한 설명 및 청구범위에서 구체적으로 지적된 방법 및 조성물에 의해 실현 및 달성될 수 있다. 전술한 요약은 본 명세서에 개시된 일부 실시형태의 간략하고 일반적인 개요로 간주되어야 하고, 독자의 이익과 편의를 위해 제공되며, 첨부된 청구항이 합법적으로 부여받은 범위 또는 등가물의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 없음을 이해하여 작성되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0085] 하기 설명에서, 본 명세서에 개시된 다양한 실시형태를 완전히 이해하도록 특정한 구체적 세부사항이 제시된다. 그러나, 당업자는 본 명세서에 개시된 실시형태가 이러한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 몇몇 실시형태의 하기 설명은 본 발명이 청구된 특허 대상의 예시로 간주되어야 하고, 첨부된 청구범위를 예시된 특정 실시형태로 제한하려는 의도가 없음을 이해하여 작성된다. 본 발명의 전반에 걸쳐 사용된 제목은 단지 편의를 위해 제공되며, 어떤 식으로든 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 임의의 제목 하에 예시된 실시형태는 임의의 다른 제목 하에 예시된 실시형태와 조합될 수 있다.

[0086] I. 정의

[0087] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 개시내용 및 청구범위 전체에 걸쳐, "포함한다"라는 단어 및 이의 변화형, 예컨대 "포함하고" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만 이로 제한되지는 않는"으로 해석되어야 한다.

[0088] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시형태" 또는 "일 실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 관련되어 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 실시형태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "하나의 실시형태에서" 또는 "일 실시형태에서"라는 구절의 등장이 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다. 나아가, 특정한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0089] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0090] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 지칭한다.

[0091] 본 명세서에 사용되는 용어 "C_{1-n} 알킬"(여기서, n은 정수임)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 1 내지 n개의 탄소 원자를 포함하는 비환식 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. "C_{1-6} 알킬"에는 메틸, 에틸, 프로필 (*n*-프로필), 부틸 (*n*-부틸), 1-메틸에틸 (아이소-프로필), 1-메틸프로필 (*sec*-부틸), 2-메틸프로필 (아이소-부틸), 1,1-다이메틸에틸 (*tert*-부틸), 펜틸 및 헥실이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 약어 Me는 메틸기를 나타내고; Et는 에틸기를 나타내며, Pr은 프로필기를 나타내고, iPr은 1-메틸에틸기를 나타내며, Bu는 부틸기를 나타내고, tBu는 1,1-다이메틸에틸기를 나타낸다.

[0092] "알킬"은 노르말, 이차 또는 삼차 원자를 포함하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬기는 1개 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{1-20} 알킬), 1개 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C_{1-10} 알킬), 1개 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{1-8} 알킬), 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{1-6} 알킬)를 가질 수 있다. 적절한 알킬기의 예로는 메틸 (Me, $-CH_3$), 에틸 (Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-다이메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-다이메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) 및 옥틸 ($-(CH_2)_7CH_3$)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. "알킬"은 또한 모 알칸의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬기는 1개 내지 10개의 탄소 원자(즉, C_{1-10} 알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬) 또는 1 내지 3개의 탄소 원자(즉, C_{1-3} 알킬)를 가질 수 있다. 전형적인 알킬 라디칼에는 메틸렌 (CH_2), 1,1-에틸 ($CH(CH_3)$), 1,2-에틸 (CH_2CH_2), 1,1-프로필 ($CH(CH_2CH_3)$), 1,2-프로필 ($CH_2CH(CH_3)$), 1,3-프로필 ($CH_2CH_2CH_2$), 1,4-부틸 ($CH_2CH_2CH_2CH_2$) 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0093] 본 명세서에 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소 sp^2 이중 결합을 갖는 노르말, 이차 또는 삼차 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 예를 들어, 알케닐기는 2개 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알케닐 또는 C_{2-20} 알케닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_8 알케닐 또는 C_{2-8} 알케닐), 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알케닐 또는 C_{2-6} 알케닐)를 가질 수 있다. 적절한 알케닐기의 예로는 에틸렌 또는 비닐 ($CH=CH_2$), 알릴 ($CH_2CH=CH_2$), 사이클로펜테닐 (C_5H_7) 및 5-헥세닐 ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0094] 본 명세서에 사용되는 용어 "C_{2-n} 알케닐"(여기서, n은 정수임)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 2개 내지 n개의 탄소 원자(이들 중 2개 이상은 이중 결합에 의해 서로 결합됨)를 포함하는 불포화 비환식 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 라디칼의 예로는 에테닐 (비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐 및 1-부테닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "C_{2-n} 알케닐"은 가능하다면, (*E*) 및 (*Z*) 이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는 개별 입체 이성질체를 포함하는 것으

로 이해된다. C_{2-n} 알케닐기가 치환될 때, 달리 명시되지 않는 한, 그렇지 않으면 수소 원자를 갖는 임의의 탄소 원자 상에서 치환되어, 치환이 당업자에 의해 인식되는 바와 같이 화학적으로 안정한 화합물을 생성할 것으로 이해된다.

[0095] "알키닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소 *sp* 삼중 결합을 갖는 노르말, 이차 또는 삼차 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐기는 2개 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알키닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알키닐), 또는 2개 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알키닐)를 가질 수 있다. 적절한 알키닐기의 예로는 아세틸렌 (C≡CH), 프로파르길 ($CH_2C≡CH$) 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 용어 "C_{2-n} 알키닐"(여기서, n은 정수임)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 2개 내지 n개의 탄소 원자(이들 중 2개 이상은 삼중 결합에 의해 서로 결합됨)를 포함하는 불포화 비환식 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 라디칼의 예로는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 및 1-부티닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. C_{2-n} 알키닐기가 치환될 때, 달리 명시되지 않는 한, 그렇지 않으면 수소 원자를 갖는 임의의 탄소 원자 상에서 치환되어, 치환이 당업자에 의해 인식되는 바와 같이 화학적으로 안정한 화합물을 생성할 것으로 이해된다.

[0097] "시아노" 또는 "카르보니트릴"은 -CN 기를 나타낸다.

[0098] 본 명세서에 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.

[0099] 본 명세서에 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 각각 할로 치환기에 의해 대체된 본 명세서에 정의된 알킬을 지칭한다. 예를 들어, C_{1-6} 할로알킬은 하나 이상의 수소 원자가 할로 치환기에 의해 대체된 C_{1-6}알킬이다. 이와 같은 범위는 알킬기의 할로겐화를 완료하기 위해 알킬기 상에 하나의 할로 치환기를 포함한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 용어 "C_{1-n} 할로알킬"(여기서, n은 정수임)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 하나 이상의 수소 원자가 각각 할로 치환기에 의해 대체된, 상기 정의된 바와 같은 1개 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼을 의미하는 것으로 의도된다. C_{1-n} 할로알킬의 예로는 클로로메틸, 클로로에틸, 다이클로로에틸, 브로모메틸, 브로모에틸, 다이브로모에틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 플루오로에틸 및 다이플루오로에틸이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0101] 본 명세서에 사용되는 용어 "아릴"은 단일 방향족 고리 또는 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리를 지칭한다. 예를 들어, 아릴기는 6개 내지 20개의 탄소 원자, 6개 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6개 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 아릴은 페닐 라디칼, 또는 하나 이상의 고리가 방향족인 약 9개 내지 14개의 원자를 갖는 오르토 융합 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 라디칼(예를 들어, 하나 이상의 아릴 또는 카르보사이클에 융합된 아릴)을 포함한다. 이러한 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리는 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리의 임의의 카르보사이클 부분에서 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소기로 임의로 치환될 수 있다. 상기 정의된 바와 같은 바이사이클릭 또는 멀티사이클릭 라디칼의 부착점이 아릴 또는 고리의 카르보사이클 부분을 포함하는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 이해해야 한다. 전형적인 아릴기는 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 안트라세닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

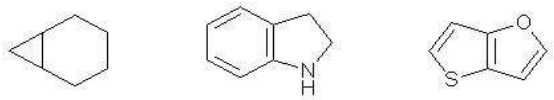
[0102] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴", "헤테로아릴 고리" 또는 "헤테로방향족 고리"는 단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리를 지칭한다. 상기 용어에는 약 1개 내지 6개의 탄소 원자와, 고리 내 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군에서 선택되는 약 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 단일 방향족 고리가 포함된다. 고리가 방향족인 경우, 황 원자와 질소 원자는 산화된 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 고리에는 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸릴 또는 푸릴이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 상기 용어에는 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기가 하나 이상의 헤테로아릴(예를 들어, 나프티리디닐), 카르보사이클(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴) 또는 아릴(예를 들어, 인다졸릴)과 융합되어 다중 축합 고리를 형성할 수 있는 다중 축합 고리계(예를 들어, 2개 또는 3개의 고리를 포함하는 고리계)가 포함된다. 이러한 다중 축합 고리는 축합 고리의 카르보사이클 부분에서 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소기로 임의로 치환될 수 있다. 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 다중 축합 고리의 부착점은 고리의 헤테로아릴, 아릴 또는 카르보사이클 부분을 포함하는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 헤테로아릴에는 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미

디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 및 티아나프테닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0103] 본 명세서에 사용되는 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 또는 "할로사이클로알킬"은 단일 포화 또는 부분 불포화 고리 또는 다중 축합 고리를 지칭한다. 상기 용어에는 고리 내에 약 1개 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리(예를 들어, 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리)를 포함한다. 이러한 고리는 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소기로 치환될 수 있으며, 황 원자와 질소 원자는 산화된 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 고리에는 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 피페리디닐이 포함지만, 이에 한정되지 않는다. 상기 용어에는 또한, 헤테로사이클기(상기 정의된 바와 같음)가 하나 이상의 헤테로사이클(예를 들어, 데카하이드로나프티리디닐), 헤테로아릴(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프티리디닐), 카르보사이클(예를 들어, 데카하이드로퀴놀릴) 또는 아릴과 함께 2개의 인접한 원자에 연결될 수 있는(융합 헤테로사이클) 다중 축합 고리계(예를 들어, 2개 또는 3개의 고리를 포함하는 고리계)가 포함된다. 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클 다중 축합 고리의 부착점은 고리의 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아릴 또는 카르보사이클 부분을 포함하는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음을 이해해야 한다. 예시적인 헤테로사이클에는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 벤즈옥사지닐, 다이하이드로옥사졸릴, 크로마닐, 1,2-다이하이드로피리디닐, 2,3-다이하이드로벤조푸라닐, 1,3-벤조다이옥솔릴 및 1,4-벤조다이옥사닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0104] 본 명세서에 사용되는 용어 "고리"는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "고리"는 스피로, 가교 및 융합 고리를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 고리는 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다.

[0105] 본 명세서에 사용되는 용어 "융합 고리"는 융합 고리 구조 및 기존 고리 구조가 공유하는 2개의 인접 원자를 통해 본 명세서에 개시된 화합물의 기존 고리 구조에 연결되는 본 명세서에 기재된 카르보사이클릭, 헤테로사이클릭, 방향족 또는 헤테로방향족 고리 구조를 지칭한다. 예를 들어, 아래에 나타낸 바이사이클릭 화합물은 각각, 융합 사이클로프로판 (즉, 사이클로헥산 고리에 융합된 사이클로프로판 고리), 융합 피롤리딘 (즉, 벤젠 고리에 융합된 피롤리딘 고리) 및 융합 티오펜 (즉, 푸란 고리에 융합된 티엔 고리)을 포함한다:

[0106] 

.

[0107] 본 명세서에 사용되는 용어 "C_{3-m} 사이클로알킬"(여기서, m은 정수임)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 3개 내지 m개의 탄소 원자를 포함하는 사이클로알킬 치환기를 의미하는 것으로 의도되며, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이 용어에는 완전 포화 고리뿐만 아니라 부분 불포화 고리도 포함된다.

[0108] 예를 들어, "C_{1-6} 알킬은 단독으로 또는 기의 일부로서 임의로 치환된다"라는 문구에 의해 설명된 바와 같이 변수가 치환되는 경우, 상기 문구는 변수 C_{1-6} 알킬이 단독일 때 치환될 수 있고, 변수 "C_{1-6} 알킬"이 더 큰 기의 일부일 때 치환될 수도 있음을 의미한다는 것을 이해해야 한다. 유사하게, 언급된 경우, 다른 변수(예를 들어, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 등)도 "단독으로 또는 기의 일부로서" 치환될 수 있다.

[0109] 2개의 화학기를 연결하는 화학식 I의 특정 변수는 어느 방향으로도 배향될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 화학식 I의 X 기(예를 들어, O, C(O), C(O)O, S, S(O), SO_2, (C_1-C_6)알킬O-, (C_1-C_6)알킬C(O), (C_1-C_6)알킬C(O)O, (C_1-C_6)알킬S, (C_1-C_6)알킬S(O) 및 (C_1-C_6)알킬SO_2)의 경우, 대칭이 아닌 특정 X 값은 어느 방향으로든 배향될 수 있다. 예를 들어, C(O)O는 연결되는 기에 따라, C(O)O 또는 OC(O)로 배향될 수 있다.

[0110] 용어 "키랄"은 거울상 파트너가 서로 겹쳐질 수 없는 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "아키랄"은 그들의 거울상 파트너 위에 겹쳐질 수 있는 분자를 지칭한다.

[0111] 용어 "입체 이성질체"는, 동일한 화학 구성을 갖지만 공간에서의 원자들 또는 기들의 배열에 관하여 상이한 화

합물들을 지칭한다.

[0112] "부분입체 이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심 또는 축을 가지며, 분자가 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체를 지칭한다. 부분입체 이성질체는 전형적으로 상이한 물리적 특성, 예를 들어 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체 이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분해능 분석 절차 하에서 분리될 수 있다.

[0113] "거울상 이성질체"는 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0114] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 병태와 관련되어 있는 범위에서, 질환 또는 병태가 발생하는 것을 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 질환 또는 병태를 제거하는 것 및/또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 포함한다.

[0115] 용어 "치료하는"은 환자의 질환 상태의 치료와 관련하여, (i) 환자의 질환 상태를 억제하거나 개선하는 것, 예를 들어 질환의 진행을 저지시키거나 늦추는 것; 또는 (ii) 환자의 질환 상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행 또는 치유를 유발하는 것을 포함한다. HIV의 경우, 치료는 환자에서 HIV 바이러스 부하의 레벨을 감소시키는 것을 포함한다.

[0116] 본 명세서에 사용되는 용어 "**치료**"는 HIV 감염의 증상을 완화 또는 제거하고/하거나 환자의 바이러스 부하를 감소시키기 위해 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "치료"는 또한, 질환의 증상 발현을 예방하고/하거나, 바이러스가 혈액 중에서 검출가능한 수준에 도달하는 것을 방지하기 위해, 개체가 바이러스에 노출된 후이지만 질환의 증상 발현 전 및/또는 혈액에서 바이러스가 검출되기 전에 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여 및 출산 전에 산모와 생후 수일 이내에 아이에게 투여하여, 산모에서 아기로의 주산기 HIV 감염을 예방하기 위해, 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다.

[0117] "보호기"는 작용기의 특성 또는 전체로서의 화합물의 특성을 차폐하거나 변경시키는 화합물의 부분을 지칭한다. 보호/탈보호를 위한 화학적 보호기와 보호 전략은 당업계에 널리 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991]을 참조한다. 보호기는 목적하는 화학 반응의 효율성을 보조하기 위해, 예를 들어 질서 있고 계획된 방식으로 화학 결합을 형성하고 절단하기 위해 특정 작용기의 반응성을 차폐하는 데 종종 사용된다. 화합물의 작용기의 보호는 보호된 작용기의 반응성 외에도 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 친유성(소수성), 및 일반적인 분석 도구에 의해 측정될 수 있는 다른 특성을 변경시킨다. 화학적으로 보호된 중간체는 그 자체가 생물학적으로 활성이거나 불활성일 수 있다.

[0118] 보호된 화합물은 또한 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*)에서 변경된, 그리고 일부 경우에는, 최적화된 특성, 예컨대 세포막을 통한 통과 및 효소 분해 또는 격리에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 이러한 역할에서, 의도된 치료 효과를 갖는 보호된 화합물이 전구약물로 지칭될 수 있다. 보호기의 다른 기능은 모 약물을 전구약물로 전환시키는 것이며, 이에 의해 모 약물은 생체내에서 전구약물의 전환 시에 방출된다. 활성 전구약물은 모 약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 모 약물보다 생체내에서 더 큰 효력(potency)을 가질 수 있다. 보호기는, 화학 중간체의 경우에는 시험관내에서, 또는 전구약물의 경우에는 생체내에서 제거된다. 화학 중간체의 경우, 탈보호 후에 발생되는 생성물, 예를 들어 알코올이 생리학적으로 허용된다는 것이 특별히 중요하지 않지만, 일반적으로 생성물이 약리학적으로 무해하다면 더 바람직하다.

[0119] 보호기가 이용가능하며, 일반적으로 공지되어 있고 사용되며, 선택적으로 합성 절차, 즉, 본 발명의 화합물을 제조하는 경로 또는 방법 동안 보호기와의 부반응을 방지하기 위해 사용된다. 대부분은 그렇게 할 때, 보호할 기에 대한 결정과 화학적 보호기 "PG"의 특성은 대부분 보호할 반응의 화학적 성질(예를 들어, 산성, 염기성, 산화성, 환원성 또는 다른 조건)과 합성의 의도된 방향에 따라 달라질 것이다. PG는 상기 화합물이 다수의 PG로 치환된 경우에는 동일할 필요가 없으며, 일반적으로 동일하지 않다. 일반적으로, PG는 카르복실, 하이드록실, 티오 또는 아미노기와 같은 작용기를 보호하고 이에 따라 부반응을 방지하거나 또는 그 외에 합성 효율을 촉진하기 위해 사용될 것이다. 유리 탈보호된 기를 수득하기 위한 탈보호의 순서는 의도된 합성 방향 및 직면하는 반응 조건에 따라 좌우되며, 당업자에 의해 결정되는 바와 같이 임의의 순서로 일어날 수 있다.

[0120] 본 발명의 화합물의 다양한 작용기가 보호될 수 있다. 예를 들어, -OH기에 대한 보호기(하이드록실, 카르복실산, 포스폰산, 또는 다른 기능이든)는"에테르- 또는 에스테르-형성기"를 포함한다. 에테르-또는 에스테르-형성기는 본 명세서에 제시된 합성 반응식에서 화학적 보호기로서 기능할 수 있다. 그러나, 일부 하이드록실 및 티오 보호기는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 에테르- 또는 에스테르-형성기가 아니며, 하기에 논의된

아미드와 함께 포함된다.

[0121] 매우 많은 수의 하이드록실 보호기 및 아미드-형성기 및 상응하는 화학적 절단 반응은 다음 문헌에 기재되어 있다(문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")]. 또한 문헌[Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)]을 참조하며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 특히 [Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184.]을 참조한다. 카르복실산, 포스폰산, 포스포네이트, 설폰산의 보호기 및 산의 다른 보호기의 경우, 하기에 기재된 바와 같이 Greene을 참조한다.

[0122] 본 명세서에 사용되는 용어 "보호기"는 문헌[Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981)] 및 그 최신판에 수록된 예를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 합성 변환 중에 사용될 수 있는 보호기를 의미하도록 의도된다.

[0123] 용어 "용매화물"은 결정 구조 내에 혼입된 용매의 양을 함유하는 결정성 고체를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 수화물을 포함한다.

[0124] 용어 "비용매화물"은 용매 분자가 특정 결정학적 위치를 차지하지 않는 결정성 고체를 지칭한다.

[0125] 본 명세서에 사용되는 물질과 관련하여 용어 "약제학적으로 허용가능한"은, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익성/위해성 비에 상응하고, 약제학적 조성물에 사용될 때 의도된 용도에 효과적인 물질을 의미한다.

[0126] 본 명세서에 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익성/위해성 비에 상응하고, 대체적으로 물 또는 오일 용해성 또는 분산성이며, 의도된 용도에 효과적인 본 발명에 따른 화합물의 염을 의미하도록 의도된다. 이 용어는 약제학적으로 허용가능한 산 부가염 및 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염을 포함한다. 적절한 염의 목록은 예를 들어, 문헌[S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19]에 찾을 수 있다.

[0127] 본 명세서에 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 유지하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아니며, 염산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 질산, 인산 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 무기산, 및 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 부티르산, 캄포르산, 캄포르설폰산, 신남산, 시트르산, 다이글루콘산, 에탄설폰산, 글루탐산, 글리콜산, 글리세로인산, 헤미설프산, 헥산산, 포름산, 푸마르산, 2-하이드록시에탄설폰산(이세티온산), 락트산, 하이드록시말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메시틸렌설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 2-나프탈렌설폰산, 옥살산, 파모산, 펙틴산, 페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 운데칸산 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 유기산으로 형성된 염을 의미하는 것으로 의도된다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염기 부가염"은 유리산의 생물학적 효과 및 특성을 유지하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아니며, 암모니아 또는 암모늄의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 또는 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등의 금속 양이온을 포함하지만 이에 제한되지 않는 무기 염기로 형성된 염을 의미하는 것으로 의도된다. 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차 및 삼차 아민, 사차 아민 화합물, 천연 치환 아민을 포함한 치환 아민, 환상 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 에틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 아이소프로필아민, 트라이프로필아민, 트라이부틸아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 테트라메틸암모늄 화합물, 테트라에틸암모늄 화합물, 피리딘, N,N-다이메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 다이사이클로헥실아민, 다이벤질아민, N,N-다이벤질페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 폴리아민수지 등의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 유기 비독성 염기는 아이소프로필아민, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트라이메틸아민, 다이사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0129] 본 명세서에 사용되는 용어 "항바이러스제"는 인간에서 바이러스의 생성 및/또는 복제에 필요한 숙주 또는 바이러스 메커니즘을 방해하는 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 인간에서 바이러스의 생성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제를 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "항바이러스제"는 예를 들어, 랄테그라비르(ISENTRESS®; Merck); 엘비테그라비르(Gilead); 솔테그라비르(GSK; ViiV); GSK 1265744(GSK; ViiV) 및 돌루테그라비르로 이루어진 군으로부터 선택되는 HIV 인테그라제 촉매 부위 억제제; 아바카비르(ZIAGEN®; GSK); 디다노신(VIDEX®; BMS); 테노포비르(VIREAD®; Gilead); 엠트리시타빈(EMTRIVA®; Gilead); 라미부딘(EPIVIR®; GSK/Shire); 스타부딘(ZERIT®; BMS); 지도부딘(RETROVIR®; GSK); 엘부시타빈(Achillion); 및 페스티나비르(Oncolys)로 이루어진 군으로부터 선택되는 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제; 네비라핀(VIRAMUNE®; BI); 에파비렌즈(SUSTIVA®; BMS); 에트라비린(INTELENCE®; J&J); 릴피비린(TMC278, R278474; J&J); 포스데비린(GSK/ViiV); 및 레르시비린(Pfizer /ViiV)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제; 아타자나비르(REYATAZ®; BMS); 다루나비르(PREZISTA®; J&J); 인디나비르(CRIXIVAN®; Merck); 로피나비르(KELETRA®; Abbott); 넬피나비르(VIRACEPT®; Pfizer); 사퀴나비르(INVIRASE®; Hoffmann-LaRoche); 티프라나비르(APTIVUS®; BI); 리토나비르(NORVIR®; Abbott); 및 포삼프레나비르(LEXIVA®; GSK/Vertex)로 이루어진 군으로부터 선택되는 HIV 프로테아제 억제제; 마라비록(SELZENTRY®; Pfizer); 엔푸비르티드(FUZEON®; Trimeris); 및 BMS-663068(BMS)로부터 선택되는 HIV 침입 억제제; 및 베비리마트(Myriad Genetics)로부터 선택되는 HIV 성숙 억제제를 포함한다.

[0130] 본 명세서에 사용되는 용어 "항바이러스제"는 포유동물에서 바이러스의 생성 및/또는 복제에 필요한 숙주 또는 바이러스 메커니즘을 방해하는 제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 포유동물에서 바이러스의 생성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제를 의미하는 것으로 의도된다.

[0131] 본 명세서에 사용되는 용어 "HIV 복제 저해제"는 시험관내, 생체외 또는 생체내 여부에 관계없이 숙주 세포에서 복제하는 HIV의 능력을 감소시키거나 제거할 수 있는 제제를 의미하는 것으로 의도된다.

[0132] 본 명세서에 사용되는 용어 "치환기"는 달리 명시되지 않는 한, 탄소 원자, 헤테로원자, 또는 분자 또는 이의 단편의 일부를 형성할 수 있는 임의의 다른 원자에 결합될 수 있으며, 그렇지 않으면 적어도 하나의 수소 원자에 결합될 원자, 라디칼 또는 기를 의미하는 것으로 의도된다. 특정 분자 또는 이의 단편과 관련하여 고려되는 치환기는 화학적으로 안정한 화합물을 생성하는 것들이며, 예컨대 당업자가 인식하는 것들이다.

[0133] 본 명세서에 사용되는 용어 "헤테로원자"는 O, S 또는 N을 의미하는 것으로 의도된다.

[0134] 본 명세서에 상호교환가능하게 사용되는 용어 "O-C_{1-n} 알킬" 또는 "C_{1-n} 알콕시"(여기서, n은 정수임)는 단독으로 또는 다른 라디칼과 조합하여, 상기 정의된 바와 같이 1개 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 추가로 결합된 산소 원자를 의미하는 것으로 의도된다. C_{1-n} 알콕시의 예로는 메톡시(CH_3O-), 에톡시(CH_3CH_2O-), 프로폭시($CH_3CH_2CH_2O$-), 1-메틸에톡시(아이소-프로폭시; $(CH_3)_2CHO$) 및 1,1-다이메틸에톡시(*tert*-부톡시; $(CH_3)_3CO$)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. C_{1-n} 알콕시가 치환될 때, 이의 알킬 부분에서 치환되어, 치환이 당업자에 의해 인식되는 바와 같이 화학적으로 안정한 화합물을 생성할 것으로 이해된다.

[0135] 본 명세서에 사용되는 용어 "옥소"는 이중 결합(=O)에 의해 치환기로서 탄소 원자에 부착된 산소 원자를 의미하는 것으로 의도된다.

[0136] 본 명세서에 사용되는 용어 "포유동물"은 인간뿐만 아니라, HIV에 감염되기 쉬운 비인간 포유동물도 포함하는 것으로 의도된다. 비인간 포유동물은 가축, 예컨대 소, 돼지, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트 및 마우스, 및 비가축 동물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0137] 본 명세서서에 개시된 실시형태는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표지된 모든 약제학적으로 허용가능한 화학식 I의 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 특정 실시형태에서, 이들 방사성표지 화합물은 예를 들어, 작용 부위 또는 작용 모드, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특성화함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는 것을 돕는 데 유용하다. 특정한 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^{3}H, 및 탄소-14, 즉 ^{14}C는 이

의 혼입 용이성 및 준비된 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0138] 특정한 실시형태에서, 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 비롯되는 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 생체내 반감기가 증가할 수 있거나, 투여량 요건이 감소될 수 있다. 그러므로, 상황에 따라서는 더 무거운 동위원소가 바람직할 수 있다.

[0139] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물의 동위원소 표지된 화합물은 당업자에게 공지된 기술에 의해 또는 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 이하에 제시되는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0140] 본 명세서에 제공된 방법, 조성물, 키트 및 제조품은 탄소 원자에 부착된 1개 내지 n개의 수소 원자가 중수소 원자 또는 D로 치환될 수 있는 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하거나 포함하며, 여기서 n은 분자의 수소 원자수이다. 당업계에 알려진 바와 같이, 중수소 원자는 수소 원자의 비방사성 동위원소이다. 이러한 화합물은 대사 저항성을 증가시키므로, 포유동물에게 투여되는 경우에 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 당업계에 알려진 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 수소 원자가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 이용하여 합성될 수 있다.

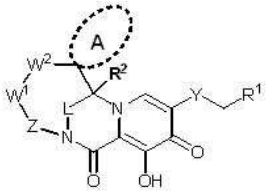
[0141] 본 명세서에 개시된 실시형태는 또한 개시된 화합물의 생체내 대사 산물을 포함하는 것으로 의미된다. 이러한 대사 산물은 예를 들어, 주로 효소 과정으로 인해, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 비롯될 수 있다. 이에, 본 명세서에 개시된 실시형태는 본 명세서에 개시된 실시형태에 따른 화합물을 이의 대사 산물을 산출하기에 충분한 기간 동안 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 본 명세서에 개시된 실시형태에 따른 방사성 표지 화합물을 검출 가능한 용량으로 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간을 주며, 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 시료에서 이의 전환 생성물을 단리함으로써 식별된다.

[0142] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산의 경우에 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 다른 입체 이성질체를 생성할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 이의 라세미체, 스칼레미체(scalemic) 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의미된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L) 이성질체는 키랄 신톤(chiral synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 크로마토그래피 및 분별 결정과 같은 방법을 사용하여 분할될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/분리 기술은 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 화합물은 E 기하 이성질체와 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0143] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 이후에 설명된 이벤트 또는 상황이 발생할 수도 있고 발생하지 않을 수도 있으며, 상세한 설명에는 해당 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 헤테로사이클릴"은 헤테로사이클릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 상세한 설명에는 치환된 헤테로사이클릴 라디칼 및 치환되지 않은 헤테로사이클릴 라디칼을 둘 다 포함함을 의미한다.

[0144] II. 화합물

[0145] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0146] 

[0147] I

[0148] 상기 식에서,

[0149] R^1은 H, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴이고,

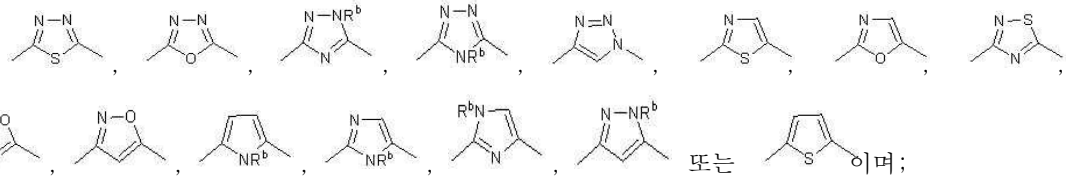
[0150] 여기서 C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-O-C_{1-4} 알킬이고;

[0151] R^2는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

[0152] L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$, -C(O)-, $-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-$ 또는 $-N(R^a)-$이고;

[0153] W^1은 결합(bond) 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며;

[0154] W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$, $-CR^{6a}=CR^{6b}-$, $-N(R^7)-$, -O-, $-S(O)_n-$, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH-, $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)O-$, $-CR^{5a}R^{5b}-OC(O)-$, $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NH-$ 또는 $-CR^{5a}R^{5b}-NHC(O)-$이고;

[0155] Y는 -C(O)NH-, 

[0156]  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환되며;

[0157] Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$, $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 또는 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$이고;

[0158] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -O-C_{1-4} 알킬이거나;

[0159] R^{3a} 및 R^{3b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리를 형성하고, 여기서 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A2}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A2}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0160] R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이며;

[0161] R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} 및 R^{5d}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4}

알킬렌-O-C_{1-4} 알킬이거나;

[0162] R^{5a} 및 R^{5b}, 또는 R^{5c} 및 R^{5d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리 - 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A3}로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A3}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

[0163] R^{5a} 및 R^{5c}, 또는 R^{5b} 및 R^{5d}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리를 형성하고, 여기서 융합 고리는 1개 내지 3개의 R^{A3}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A3}는 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0164] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0165] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 부분 불포화 융합 고리, 5원 내지 10원 융합 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 융합 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 부분 불포화 융합 고리, 융합 방향족 고리 또는 융합 헤테로방향족 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A4}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A4}는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0166] R^{7}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, $C(O)R^{c}$ 또는 SO_2R^{c}이며;

[0167] 각각의 R^{8}은 독립적으로,

[0168] (i) 할로,

[0169] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬

[0170] - 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0171] (iii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬

[0172] - 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0173] (iv) CN,

[0174] (v) 옥소,

[0175] (vi) -X-R^{A5}

[0176] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0177] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0178] (vii) NHR^{A6}

[0179] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0180] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0181] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0182] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0183] (ix) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴

[0184] - 여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 독립적인 할로기로 임의로 치환됨 -,

[0185] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리

[0186] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0187] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리

[0188] - 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0189] (xii) $-SO_2R^{A13}$

[0190] - 여기서, R^{A13}은 C_1-C_6 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

[0191] 여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0192] (xiii) $-SO(NR^{A14})_2$

[0193] - 여기서, 각각의 R^{A14}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

[0194] 여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -, 및

[0195] (xiv) C_{1-6} 알콕시, OH, $-SO_2-(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0196] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

[0197] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

[0198] 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 융합 방향족 고리를 형성하고,

[0199] 여기서 6원 내지 10원 융합 방향족 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

[0200] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} 및 R^{9d}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이거나;

[0201] R^{9a} 및 R^{9b}, 또는 R^{9c} 및 R^{9d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 스피로 고리 - 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A9}으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A9}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

[0202] R^{9a} 및 R^{9c}, 또는 R^{9b} 및 R^{9d}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리 - 여기서, 융합 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^{A10}으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^{A10}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬임 - 를 형성하거나;

[0203] R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} 및 R^{9d} 중 하나와, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} 및 R^{7} 중 하나는 각각이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 융합 고리를 형성하고, 여기서 융합 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A11}으로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A11}은 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0204] R^{10a} 및 R^{10b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0205] R^{10a} 및 R^{10b}는 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 및 S로부터 선택되는 0개 또는 1개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 부분 불포화 융합 고리, 5원 내지 10원 융합 방향족 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 융합 헤테로방향족 고리를 형성하고, 여기서 부분 불포화 융합 고리, 융합 방향족 고리 또는 융합 헤테로방향족 고리는 1개 내지 4개의 R^{A12}로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R^{A12}는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0206] R^{a}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $C(O)R^{c}$ 또는 SO_2R^{c}이며;

[0207] R^{b}는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0208] R^{c}는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬옥시이며;

[0209] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0210] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{8} 기로 치환되고; 하나 이상의 R^{8} 기는,

[0211] (i) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 치환된 C_{1-6} 알킬

[0212] - 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0213] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 치환된 C_{1-6} 할로알킬

[0214] - 여기서, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 할로, CN, C_1-C_3 할로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 할로사이클로알킬로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0215] (iii) CN,

[0216] (iv) 옥소,

[0217] (v) $-X-R^{A5}$

[0218] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0219] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0220] (vi) NHR^{A6}

[0221] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0222] (vii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0223] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고, R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0224] (viii) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴 - 여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 독립적인 할로기로 임의로 치환됨 -,

[0225] (ix) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리

[0226] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0227] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리

[0228] - 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -,

[0229] (xi) $-SO_2R^{A13}$

[0230] - 여기서, R^{A13}은 C_1-C_6 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

[0231] 여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0232] (xii) $-SO(NR^{A14})_2$

[0233] - 여기서, 각각의 R^{A14}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이고;

[0234] 여기서, C_{1-6} 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기

로 임의로 치환됨 -,

[0235] (xiii) C_{1-6} 알콕시, OH, $-SO_2-(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0236] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

[0237] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

[0238] 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 융합 방향족 고리를 형성하고,

[0239] 여기서 6원 내지 10원 융합 방향족 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0240] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개 또는 2개의 R^8 기로 임의로 치환된다.

[0241] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N 및 O로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N 및 O로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N 및 O로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 6원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개 또는 2개의 R^8 기로 임의로 치환된다.

[0242] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 

는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적

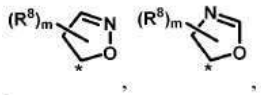
으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개 또는 2개의 R^8 기로 임의로 치환된다.

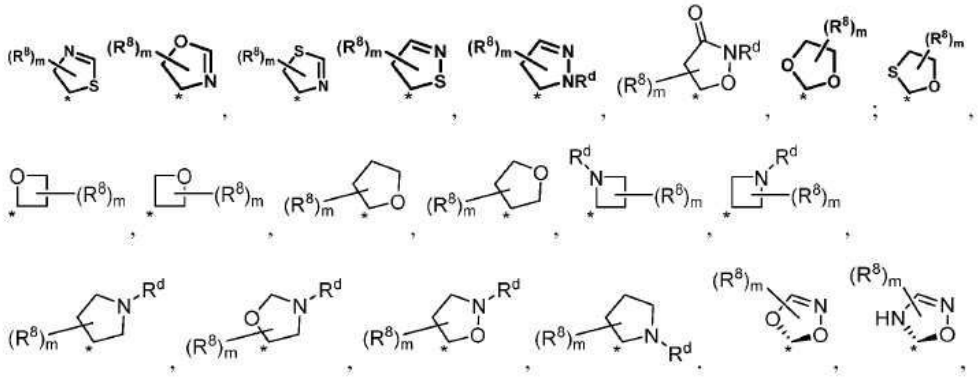
[0243] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N 및 O로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N 및 O로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N 및 O로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개 또는 2개의 R^8 기로 임의로 치환된다.

[0244] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개 또는 2개의 R^8 기로 임의로 치환된다.

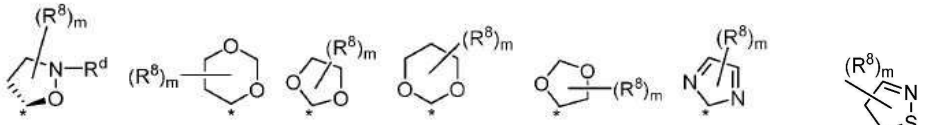
[0245] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고, 여기서 스피로 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R^8 기로 임의로 치환된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는 N 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 스피로 고리이고; 여기서, 스피로 고리는 1개 또는 2개의 R^8 기로 임의로 치환된다.

[0246] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는

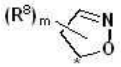


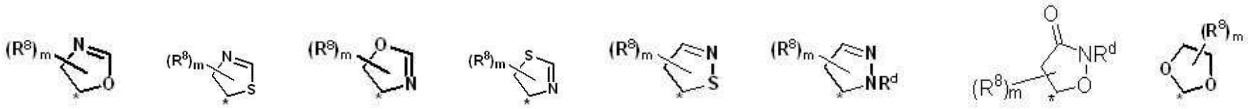


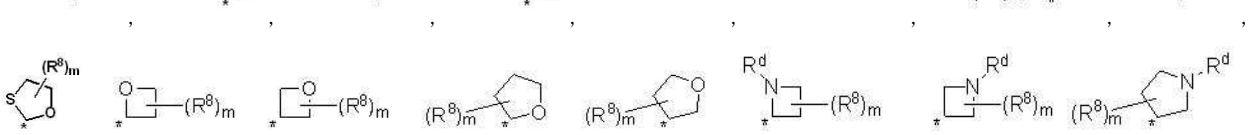
[0247]

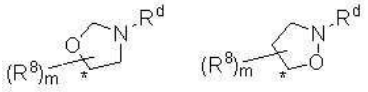


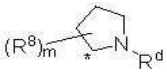
[0248] 및 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, *는 화학식 I의 나머지 부분에 대한  의 부착점을 나타내고; R^d는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이며; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

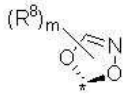
[0249] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는  ,

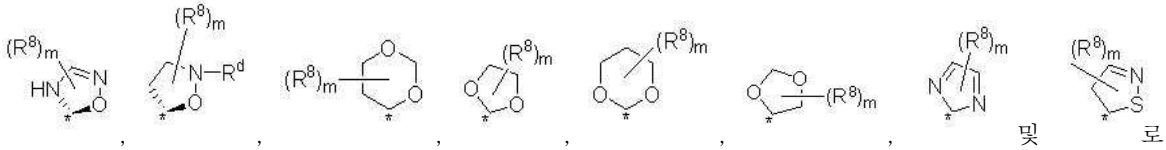


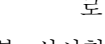
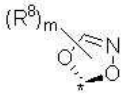


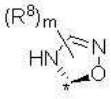
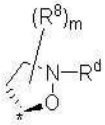
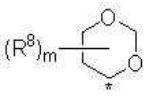
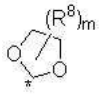
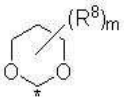
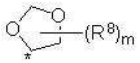
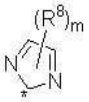


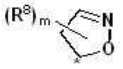
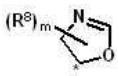
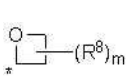
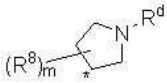
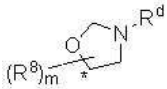
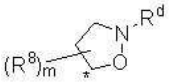
및  로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서, *는 화학식 I의 나머지 부분에 대한  의 부착점을 나타내고; R^d는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이며; m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

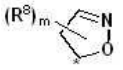
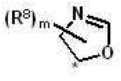
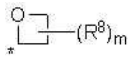
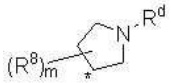
[0250] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는  ,

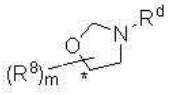
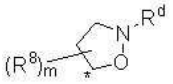


및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

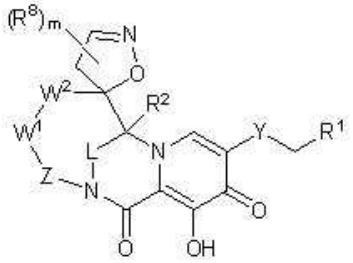
A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  는  이다.

[0251] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0252] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이며; 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이며; 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이며; 여기서 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, A는  이며; 여기서 m은 0,

1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는  이며; 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,  는  이며; 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0253] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 I-A를 갖는다:

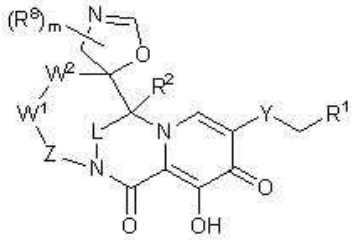


[0254]

[0255] I-A

[0256] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0257] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 I-B를 갖는다:

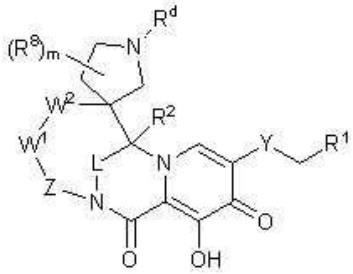


[0258]

[0259] I-B

[0260] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0261] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 I-C를 갖는다:



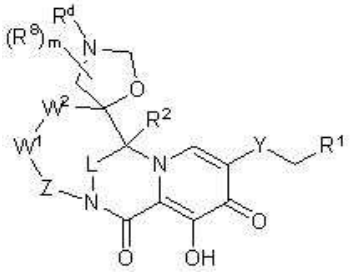
[0262]

[0263] I-C

[0264] 상기 식에서, R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0265] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 I-D를

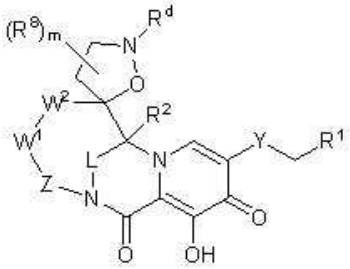
갖는다:

[0266] 

[0267] I-D

[0268] 상기 식에서, R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

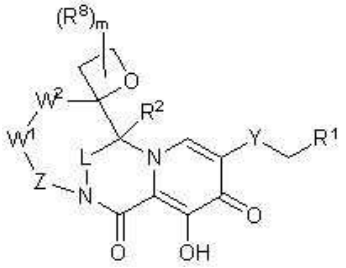
[0269] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 I-E를 갖는다:

[0270] 

[0271] I-E

[0272] 상기 식에서, R^d는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

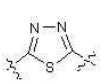
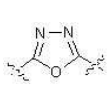
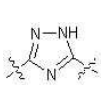
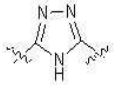
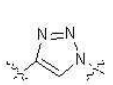
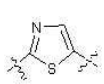
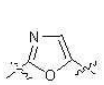
[0273] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 I-F를 갖는다:

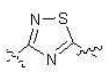
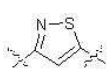
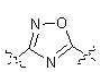
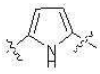
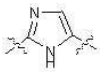
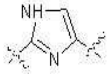
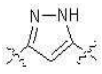
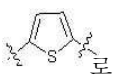
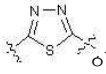
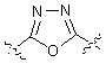
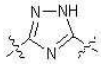
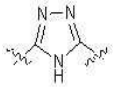
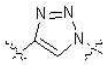
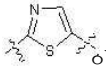
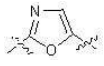
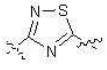
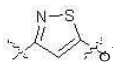
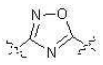
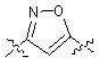
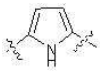
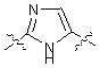
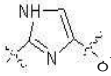
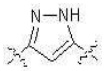
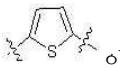
[0274] 

[0275] I-F

[0276] 상기 식에서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

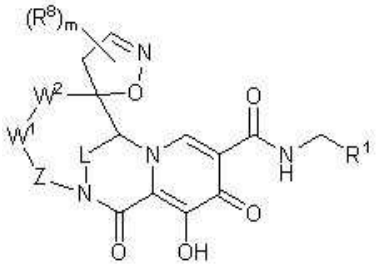
[0277] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E 또는 I-F의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 H이다. 일부 실시형태에서, R^2는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^2는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0278] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E 또는 I-F의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다. 일부 실시형태에서, Y는  이다.

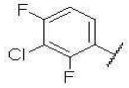
[0279] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E 또는 I-F의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고, R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

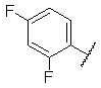
[0280] 화학식 I 또는 I-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 II-A를 갖는다:

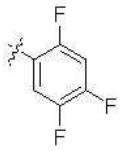
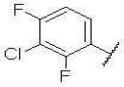
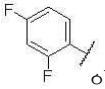
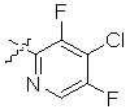
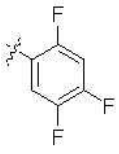
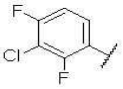
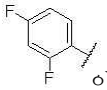
[0281] 

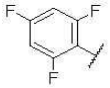
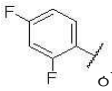
[0282] 화학식 II-A

[0283] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0284] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F 또는 II-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-O-C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -O-C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 치환된 페닐이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로 또는 -O-C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1은 클로로 및 플루오로로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1은  ,  또는  이다. 일부

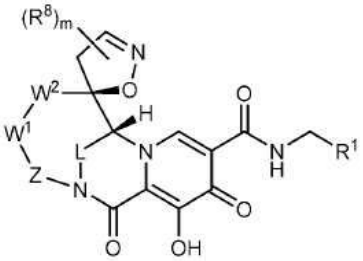
실시 형태에서, R^1은  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이고, 일부 실시형태에서, R^1은  이다.

[0285] 일부 실시형태에서, R^1은  ,  ,  ,  또는  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이다.

[0286] 일부 실시형태에서, R^1은  ,  또는  이다. 일부 실시 형태에서, R^1은  이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이고, 일부 실시형태에서, R^1은  이다.

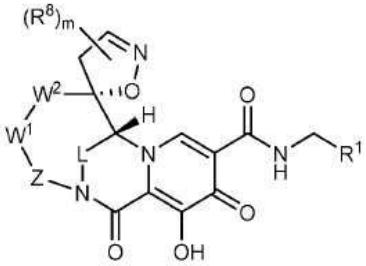
[0287] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F 또는 II-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 시아노, -O-C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬-O-C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -O-C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 치환된 피리딜이고, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로 또는 -O-C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐으로 치환된 피리딜이다. 일부 실시형태에서, R^1은 클로로 및 플루오로로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 피리딜이다. 일부 실시형태에서, R^1은  이다.

[0288] 화학식 I, I-A 또는 II-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 II-Aa 또는 II-Ab를 갖는다:



II-Aa

[0289] 또는



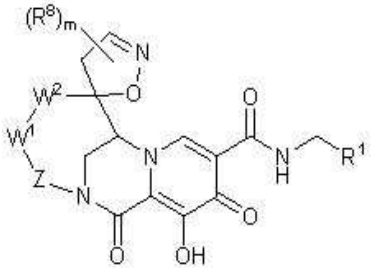
II-Ab

[0290] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0291] 화학식 I, I-A 또는 II-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 II-Aa를 갖는다. 화학식 I, I-A 또는 II-A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 II-Ab를 갖는다.

[0292] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa 또는 II-Ab의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$이고; 여기서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$이고; 여기서, R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$이고; 여기서 R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, L은 $-CR^{3a}R^{3b}-$이고; 여기서, R^{3a} 및 R^{3b}는 모두 H이다. 일부 실시형태에서, L은 -C(O)-이다. 일부 실시형태에서, L은 $-SO_2-$이다. 일부 실시형태에서, L은 $-CH_2-CH_2-$이다. 일부 실시형태에서, L은 $-N(R^a)-$이다. 일부 실시형태에서, L은 NH이다.

[0293] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa 또는 II-Ab의 화합물의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 III을 갖는다:

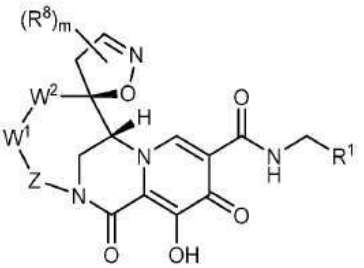


[0294]

[0295] III

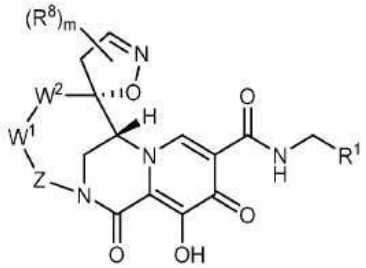
[0296] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0297] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab 또는 III의 화합물의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 IIIa 또는 IIIb를 갖는다:



IIIa

[0298] 또는



IIIb

.

[0299] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0300] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa 또는 III의 화합물의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 IIIa를 갖는다. 화학식 I, I-A, II-A, II-Ab 또는 III의 화합물의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 IIIb를 갖는다.

[0301] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이며; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}H-$이며; 여기서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 $-CH(F)-$이다.

[0302] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}H-$이고; 여기서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 $-CH(F)-$이다.

[0303] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이며; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이며; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, Z는 $-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_2F)-$이다.

[0304] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b-}$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b-}$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b-}$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}H-$이고; 여기서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 $-C(O)NH-$이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 $-CH(F)-$이고; Z는 $-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_2F)-$이다.

[0305] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이며; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-O-C_{1-4}$ 알킬 또는 C_{1-4} 알킬렌-O-C_{1-4} 알킬이고; R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이며; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬이고; R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이며; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이고; R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, W^2는 $-CH_2-$ 또는 -CH=CH-이다. 일부 실시형태에서, W^2는 $-CH_2-$이다. 일부 실시형태에서, W^2는 -CH=CH-이다.

[0306] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이며; W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이고; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-O-C_{1-4}$ 알킬 또는 C_{1-4} 알킬렌-O-C_{1-4} 알킬이며; R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0307] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이고; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬이며; R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0308] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}R^{4b}-$이고; 여기서, R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; W^2는 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 또는 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$이고; 여기서, R^{5a} 및 R^{5b}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0309] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}H-$이고; 여기서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; W^2는 $-CH_2-$ 또는 -CH=CH-이다.

[0310] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는

$-CR^{4a}H-$이고; 여기서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; W^2는 $-CH_2-$이다.

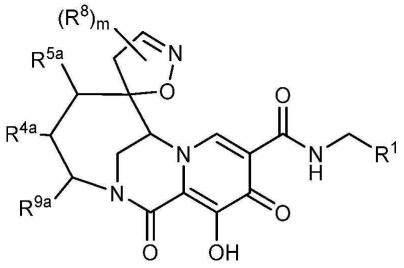
[0311] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합 또는 $-CR^{4a}H-$이고; 여기서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로이며; Z는 $-CR^{9a}R^{9b}-$이고; 여기서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; W^2는 -CH=CH-이다.

[0312] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 -CH(F)-이고; Z는 $-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_2F)-$이며; W^2는 $-CH_2-$ 또는 -CH=CH-이다.

[0313] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 -CH(F)-이고; Z는 $-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_2F)-$이며; W^2는 $-CH_2-$이다.

[0314] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이고; R^2는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; W^1은 결합, $-CH_2-$ 또는 -CH(F)-이고; Z는 $-CH(CH_3)-$ 또는 $-CH(CH_2F)-$이며; W^2는 -CH=CH-이다.

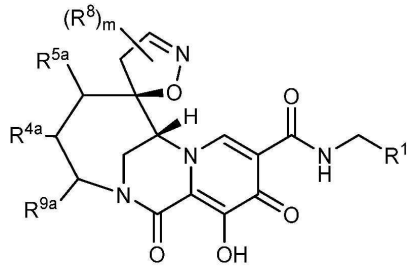
[0315] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 IV를 갖는다:



[0316] **IV**

[0317] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0318] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, III, IIIa 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 IVa를 갖는다:

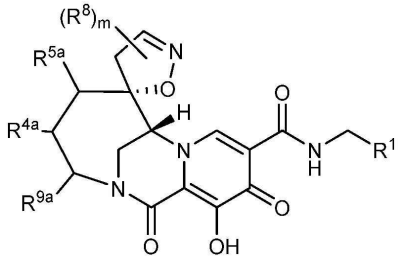


[0319] **IVa**

[0320] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0321] 화학식 I, I-A, II-A, II-Ab, III, IIIb 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시

형태에서, 상기 화합물은 화학식 **IVb**를 갖는다:



IVb

[0322]

[0323] 상기 식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0324] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0325] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0326] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0327] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2F$이다.

[0328] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2F$이다.

[0329] 화학식 **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로:

[0330] (i) 할로,

[0331] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

[0332] (iii) C_{1-6} 할로알킬,

[0333] (iv) CN,

[0334] (v) 옥소,

[0335] (vi) $-X-R^{A5}$

[0336] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0337] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0338] (vii) NHR^{A6}

[0339] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0340] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0341] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0342] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0343] (ix) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, C_{3-7} 사이클로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴

[0344] - 여기서, C_{3-7} 사이클로알킬은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 독립적인 할로기로 임의로 치환됨 -,

[0345] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리

[0346] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 -, 또는

[0347] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리

[0348] - 여기서, 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 이거나,

[0349] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리

[0350] - 여기서, 3원 내지 7원 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환됨 - 를 형성하거나,

[0351] 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6원 내지 10원 융합 방향족 고리를 형성하고,

[0352] 여기서 6원 내지 10원 융합 방향족 고리는 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시 및 C_{3-7} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0353] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로,

[0354] (i) 할로,

[0355] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자

를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

[0356] (iii) C_{1-6} 할로알킬,

[0357] (iv) CN,

[0358] (v) 옥소,

[0359] (vi) $-X-R^{A5}$

[0360] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0361] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0362] (vii) NHR^{A6}

[0363] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0364] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0365] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

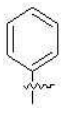
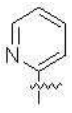
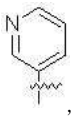
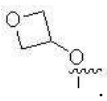
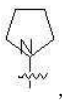
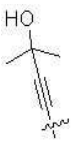
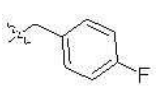
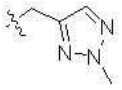
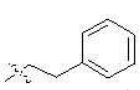
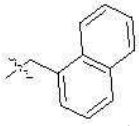
[0366] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

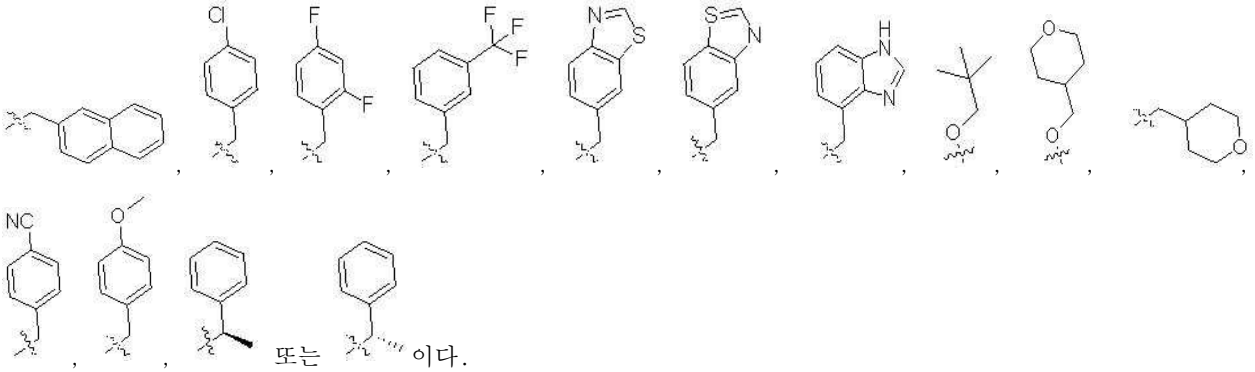
[0367] (ix) C_{6-10} 아릴,

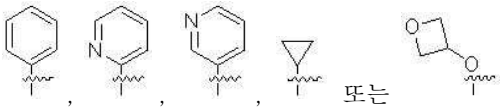
[0368] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리, 또는

[0369] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리이거나,

[0370] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리를 형성한다.

[0371] 화학식 **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$, CH_2F, CH_2CH_2F, $CH(CH_3)F$, CF_2CH_3, CF_3,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



[0372] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  또는 이다.

[0373] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0374] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0375] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0376] R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이고;

[0377] 각각의 R^8은 독립적으로,

[0378] (i) 할로,

[0379] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

[0380] (iii) C_{1-6} 할로알킬,

[0381] (iv) CN,

[0382] (v) 옥소,

[0383] (vi) $-X-R^{A5}$

[0384] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0385] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0386] (vii) NHR^{A6}

[0387] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0388] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0389] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0390] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0391] (ix) C_{6-10} 아릴,

[0392] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리, 또는

[0393] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리이거나,

[0394] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리를 형성한다.

[0395] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0396] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0397] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0398] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이고;

[0399] 각각의 R^8은 독립적으로,

[0400] (i) 할로,

[0401] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

[0402] (iii) C_{1-6} 할로알킬,

[0403] (iv) CN,

[0404] (v) 옥소,

[0405] (vi) $-X-R^{A5}$

[0406] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0407] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0408] (vii) NHR^{A6}

[0409] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0410] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0411] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0412] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0413] (ix) C_{6-10} 아릴,

[0414] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리, 또는

[0415] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리이거나,

[0416] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리를 형성한다.

[0417] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0418] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0419] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0420] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고,

[0421] 각각의 R^8은 독립적으로,

[0422] (i) 할로,

[0423] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

[0424] (iii) C_{1-6} 할로알킬,

[0425] (iv) CN,

[0426] (v) 옥소,

[0427] (vi) -X-R^{A5}

[0428] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0429] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0430] (vii) NHR^{A6}

[0431] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0432] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0433] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0434] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

[0435] (ix) C_{6-10} 아릴,

[0436] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리, 또는

[0437] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴 고리이거나,

[0438] 2개의 R^{8} 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리를 형성한다.

[0439] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** 또는 **IVb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0440] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0441] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0442] R^{9a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2F$이고;

[0443] 각각의 R^{8}은 독립적으로,

[0444] (i) 할로,

[0445] (ii) OH, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

[0446] (iii) C_{1-6} 할로알킬,

[0447] (iv) CN,

[0448] (v) 옥소,

[0449] (vi) $-X-R^{A5}$

[0450] - 여기서, X는 O 또는 S이고; R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0451] 여기서, C_1-C_6 알킬 또는 3원 내지 7원 고리는 CN, 할로, C_1-C_6 알콕시, C_{6-10} 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기로 임의로 치환됨 -,

[0452] (vii) NHR^{A6}

[0453] - 여기서, R^{A6}는 C_1-C_6 알킬임 -,

[0454] (viii) $NR^{A7}R^{A8}$

[0455] - 여기서, R^{A7}은 C_1-C_6 알킬이고;

[0456] R^{A8}은 C_1-C_6 알킬임 -,

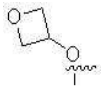
[0457] (ix) C_{6-10} 아릴,

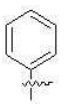
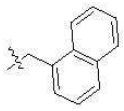
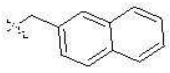
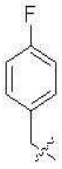
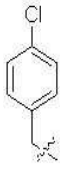
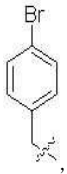
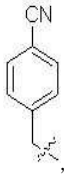
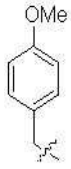
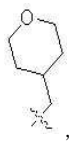
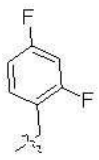
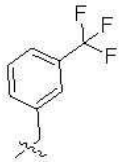
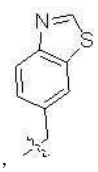
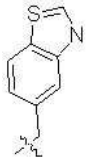
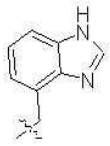
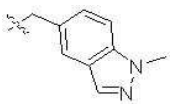
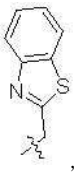
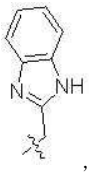
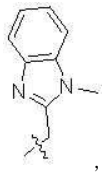
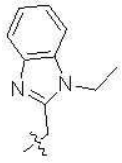
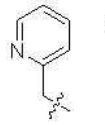
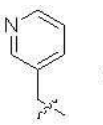
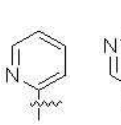
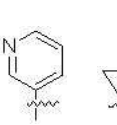
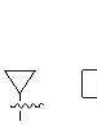
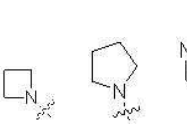
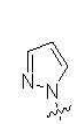
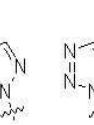
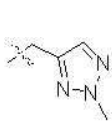
[0458] (x) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리, 또는

[0459] (xi) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 헤테로

아릴 고리이거나,

[0460] 2개의 R^8 기는 결합되어, N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 융합, 스피로 또는 가교 3원 내지 7원 고리를 형성한다.

[0461] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,     또는  이다.

[0462] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 -Cl, -F, -Br, 옥소, -CN, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2Ph$, $-CH_2$ CH_2Ph, $-CH(CH_3)Ph$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, -NHMe, $-NMe_2$, -OH, -OMe, $-OCD_3$, $-OCD_3OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OMe$, -SMe, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_4Cl$, -SMe, $-SO_2Me$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-C(F)_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C\equiv CC(CH_3)_2SO_2CH_3$, $-C\equiv CC(CH_3)_2OH$,                                또는 이다.

[0463] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 2개의 R^8은 결합되어, 1개의 O를 포함하는 6원 융합 고리를 형성한다.

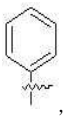
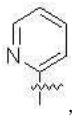
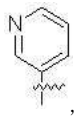
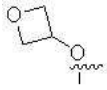
[0464] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0465] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0466] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0467] R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이고;

[0468] 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe,

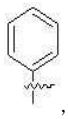
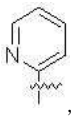
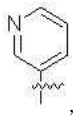
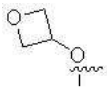
OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  또는  이다.

[0469] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0470] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0471] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0472] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이고;

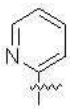
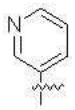
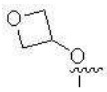
[0473] 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  또는  이다.

[0474] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0475] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0476] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0477] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고,

[0478] 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  또는  이다.

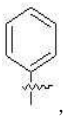
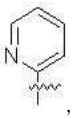
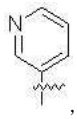
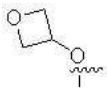
[0479] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0480] R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

[0481] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

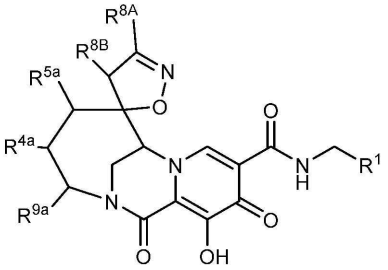
[0482] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고,

[0483] 각각의 R^8은 독립적으로 Cl, F, Br, 옥소, CN, 메틸, 에틸, 프로필, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe,

OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  또는  이다.

[0484] 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, m은 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, m은 0이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다.

[0485] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa 또는 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 V를 갖는다:

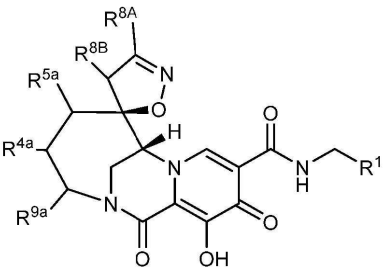


V

[0486]

[0487] 상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0488] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, III, IIIa, IV, IVa 또는 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 Va를 갖는다:

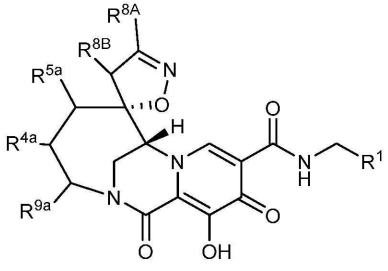


Va

[0489]

[0490] 상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0491] 화학식 I, I-A, II-A, II-Ab, III, IIIb, IV, IVb 또는 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 화학식 Vb를 갖는다:



Vb

[0492]

[0493] 상기 식에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0494] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, R^{8B}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, R^{8B}는 H이다. 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고, R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고, R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0495] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0496] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0497] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0498] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0499] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0500] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0501] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0502] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 H이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0503] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0504] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}

는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0505] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0506] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 H이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0507] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0508] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 할로이다.

[0509] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0510] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 H이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0511] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H, 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0512] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0513] 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고; R^{1}은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 임의로 치환된 페닐이며, 여

기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -O-C_{1-4} 알킬이다.

[0514] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고; R^{1}은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 R^{A1}으로 치환된 페닐이며, 여기서 각각의 R^{A1}은 독립적으로 할로 또는 -O-C_{1-4} 알킬이다.

[0515] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고; R^{1}은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 할로겐으로 치환된 페닐이다.

[0516] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A}는 H이고; R^{8B}는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며; R^{4a}는 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며; R^{9a}는 C_{1-6} 알킬이고; R^{1}은 클로로 및 플루오로로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이다.

[0517] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이다.

[0518] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0519] R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 7원 고리이며;

[0520] R^{1}은 클로로 및 플루오로로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이고;

[0521] R^{4a}는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

[0522] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0523] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0524] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0525] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0526] R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 -X-R^{A5}이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이며;

[0527] R^{1}은 클로로 및 플루오로로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이고;

[0528] R^{4a}는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

[0529] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0530] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0531] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 $-X-R^{A5}$이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0532] 화학식 **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서,

[0533] R^{8A} 및 R^{8B}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬 또는 $-X-R^{A5}$이며; 여기서, X는 O이고, R^{A5}는 C_{1-6} 알킬이며;

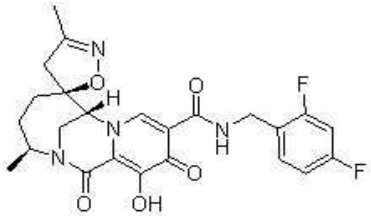
[0534] R^{1}은 클로로 및 플루오로로부터 선택된 2개 또는 3개의 할로겐으로 치환된 페닐이고;

[0535] R^{4a}는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이며;

[0536] R^{5a}는 H, 할로, C_{1-4} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이고;

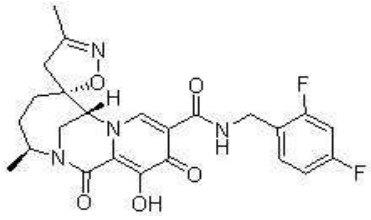
[0537] R^{9a}는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이다.

[0538] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은



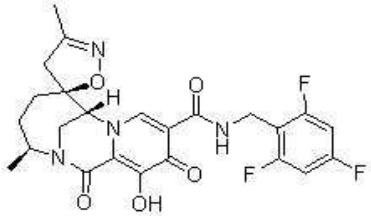
[0539] 이다.

[0540] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은



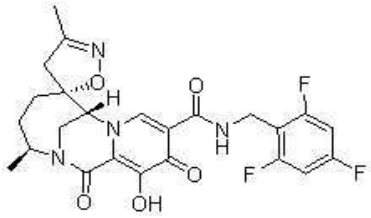
[0541] 이다.

[0542] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

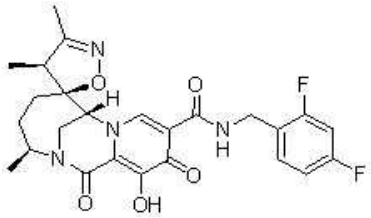


[0543] 이다.

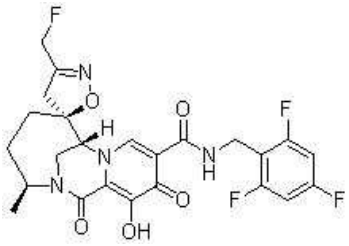
[0544] 화학식 **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

[0545]  이다.

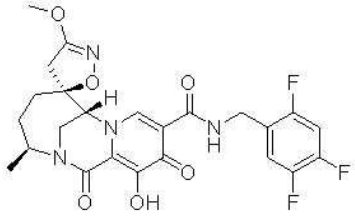
[0546] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

[0547]  이다.

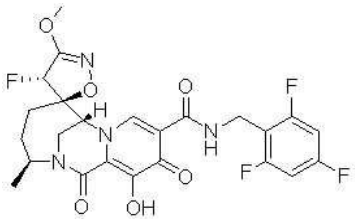
[0548] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

[0549]  이다.

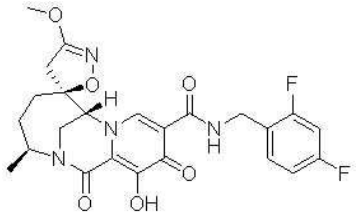
[0550] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

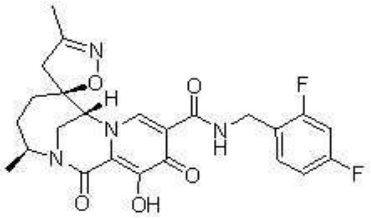
[0551]  이다.

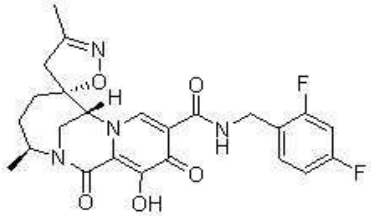
[0552] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

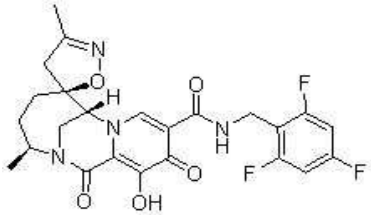
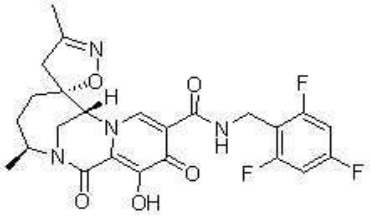
[0553]  이다.

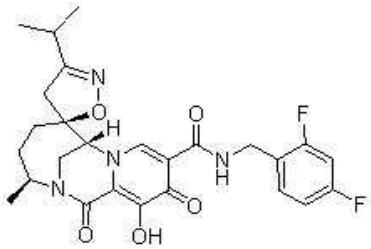
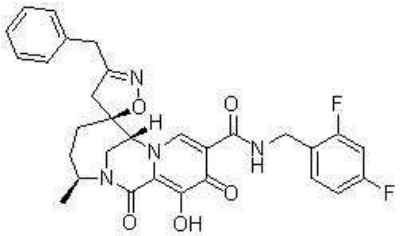
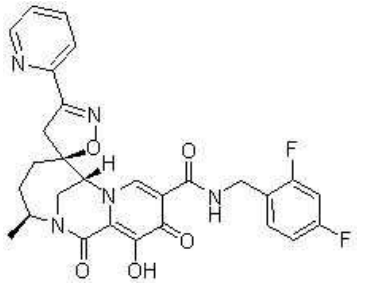
[0554] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

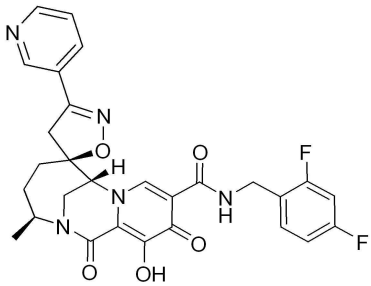
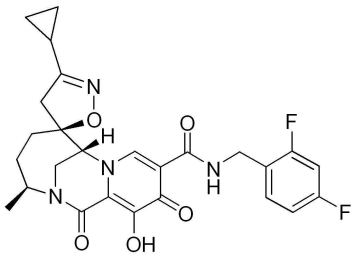
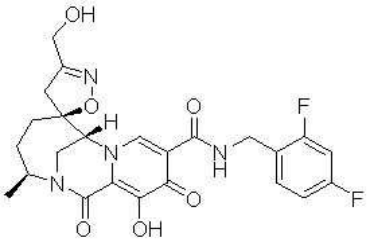
[0555]  이다.

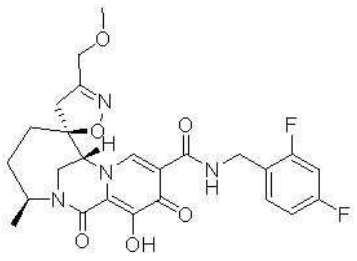
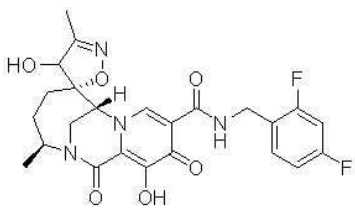
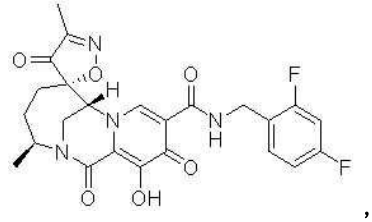
[0556] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은  ,

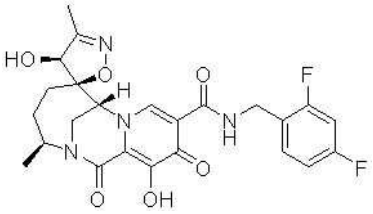
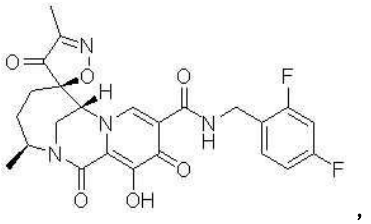
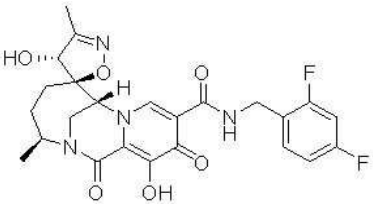
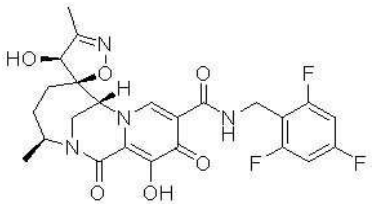
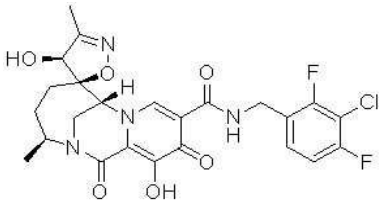
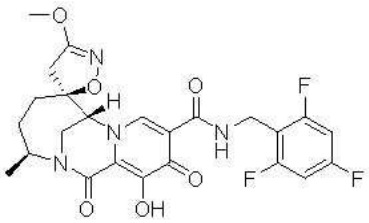
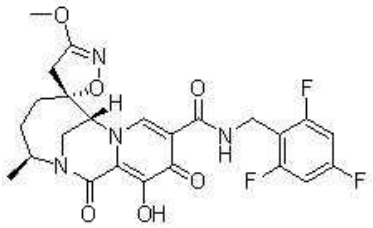
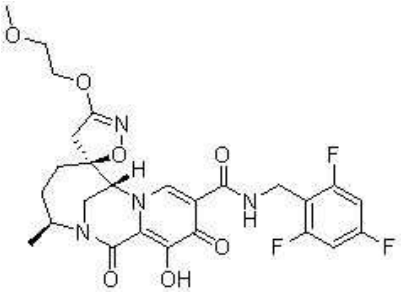
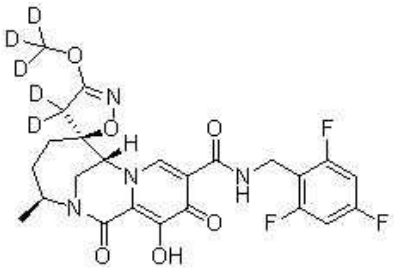
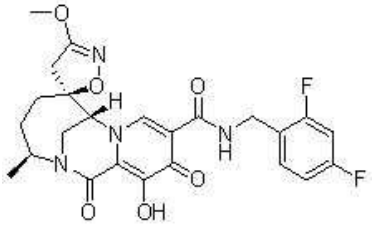
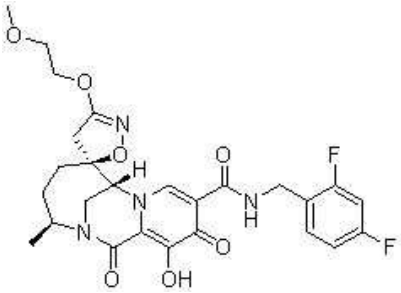
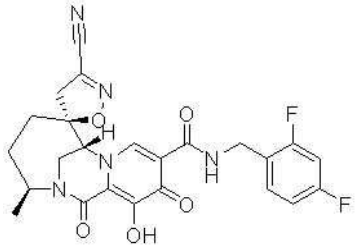
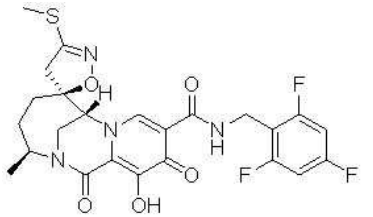
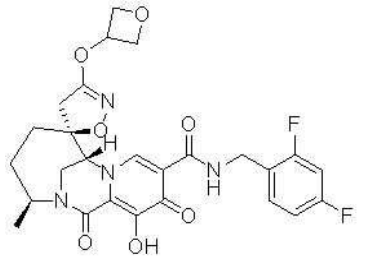
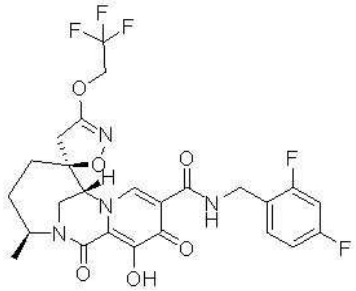
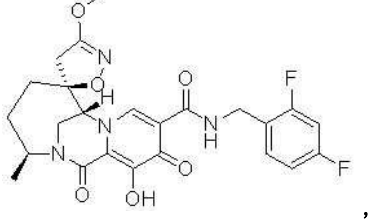
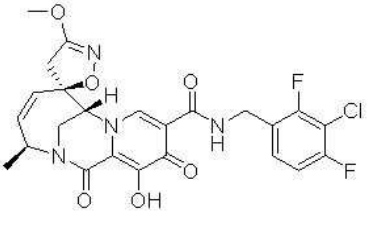
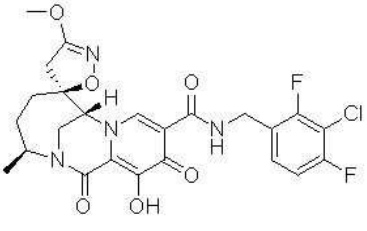
 ,

[0557]  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

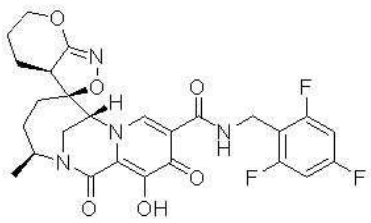
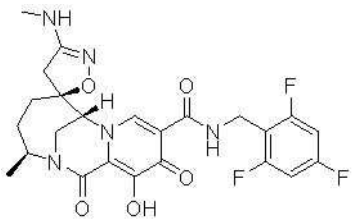
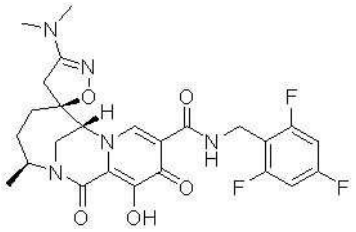
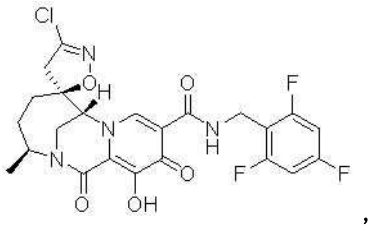
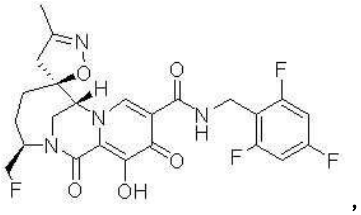
 ,  ,  ,

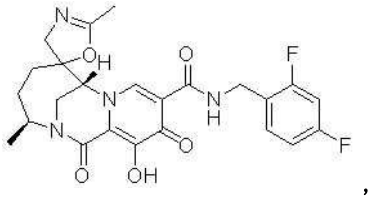
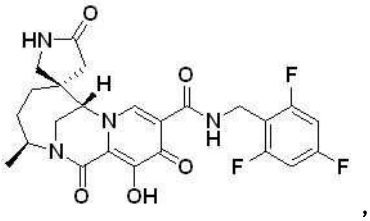
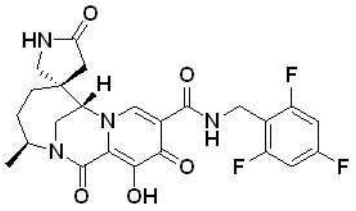
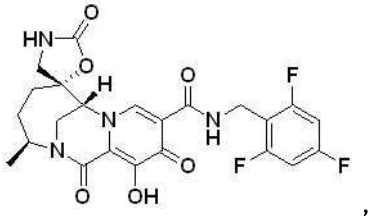
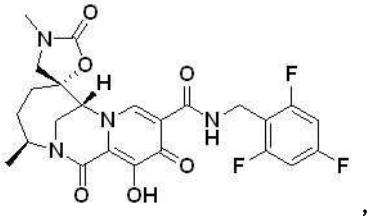
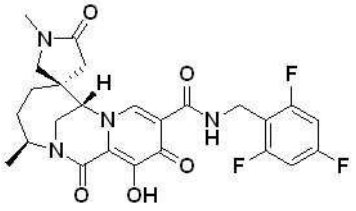
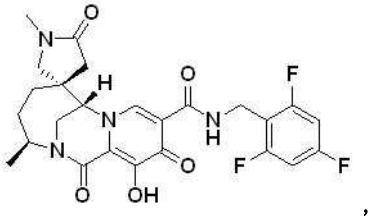
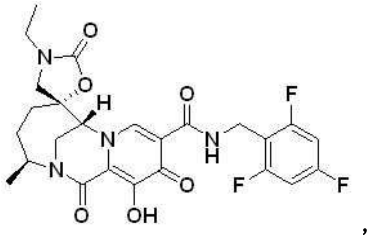
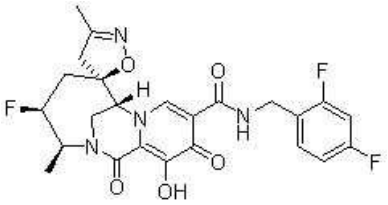
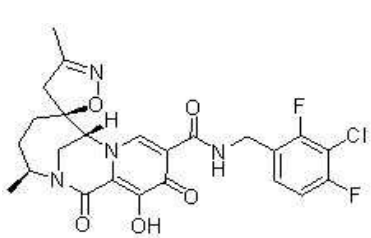
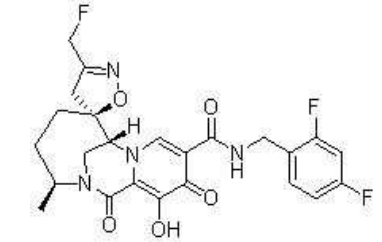
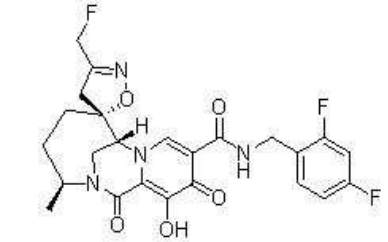
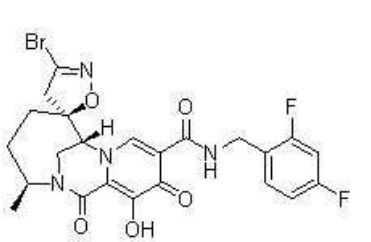
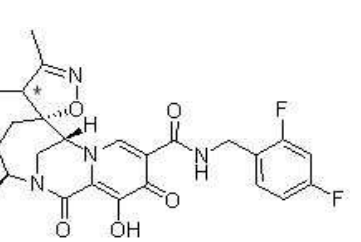
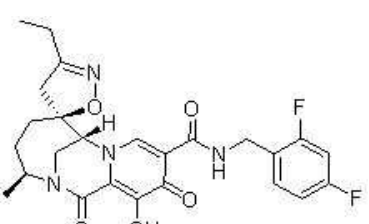

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

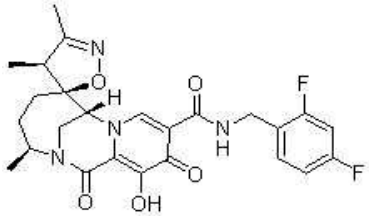
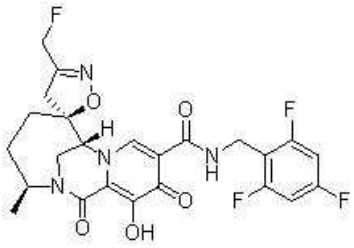
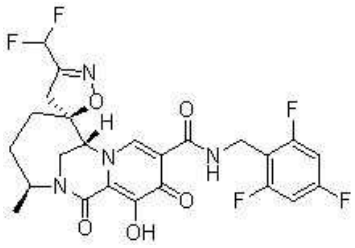
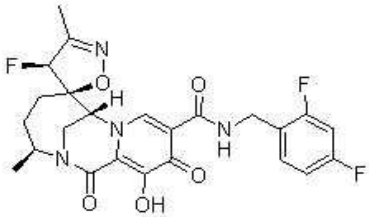
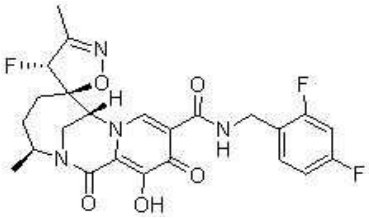
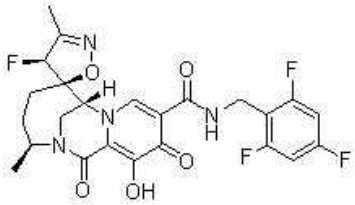
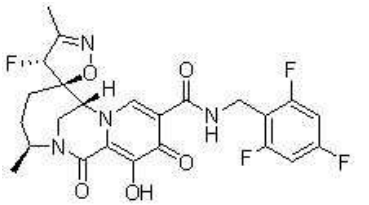
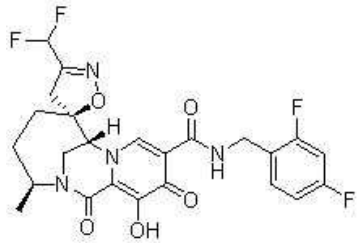
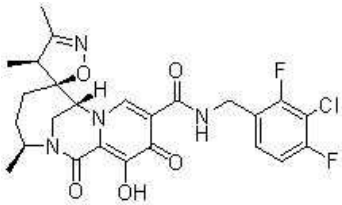
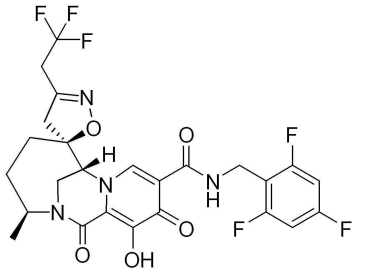
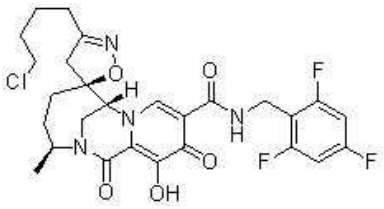

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

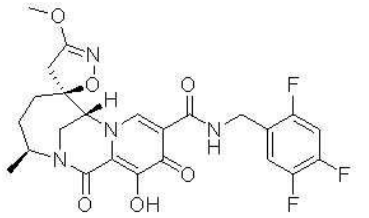
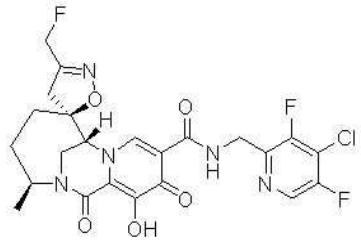
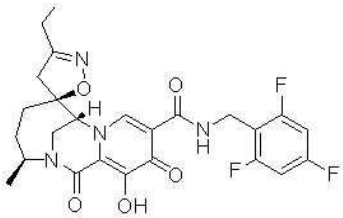
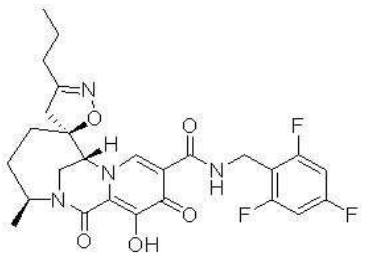
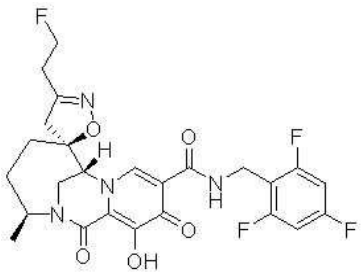
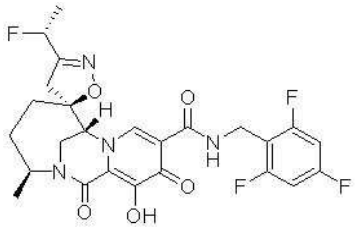
,

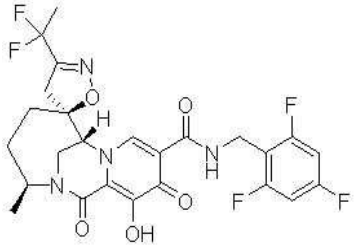
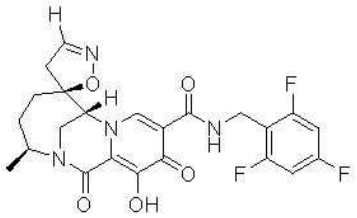
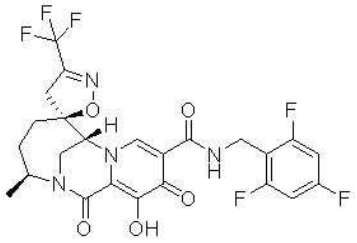
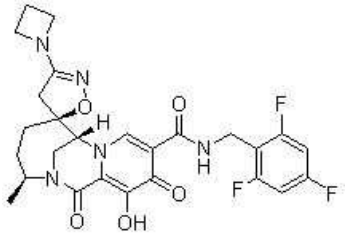
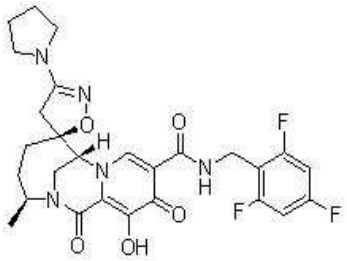
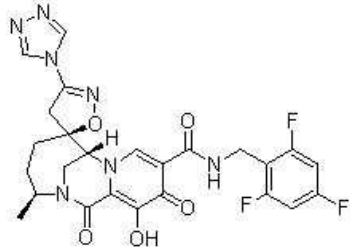
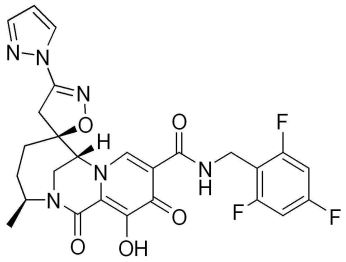
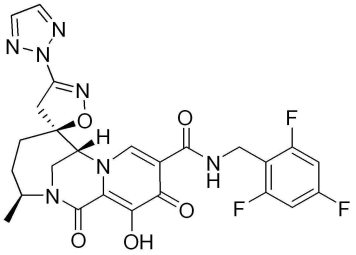
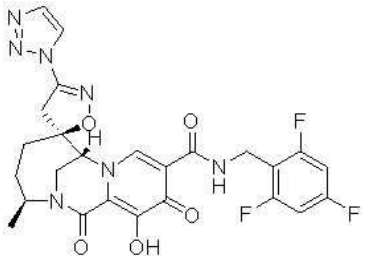
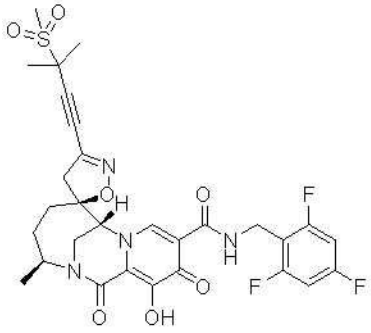
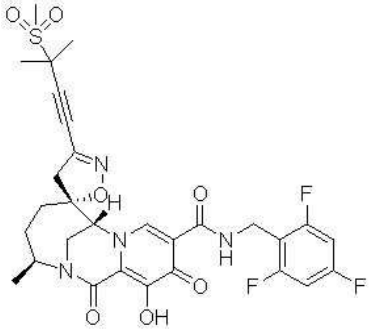
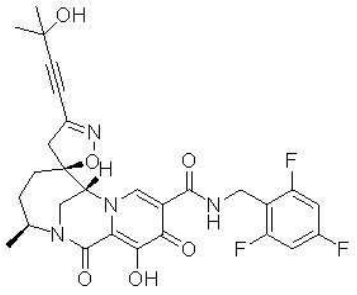
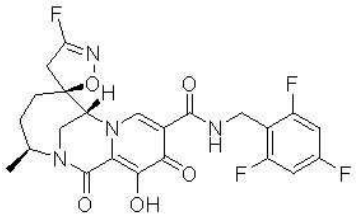
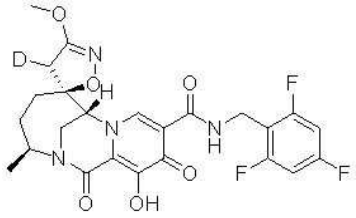
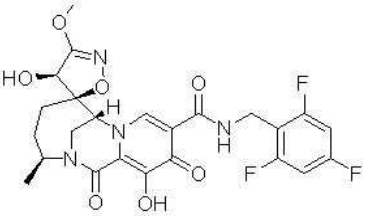
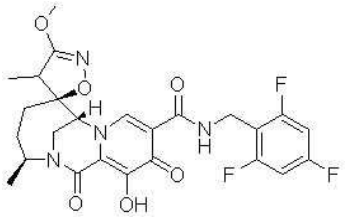
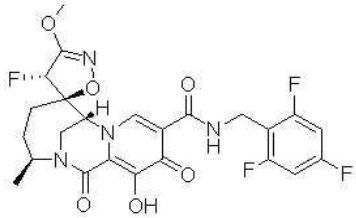
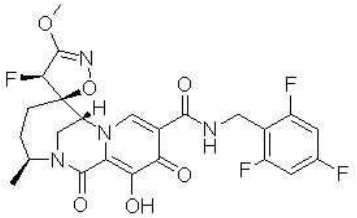
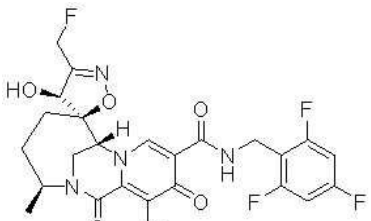
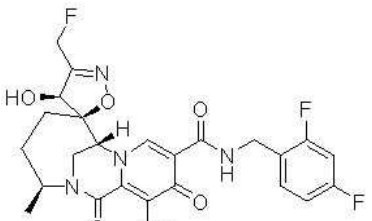
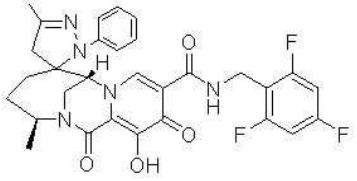
,

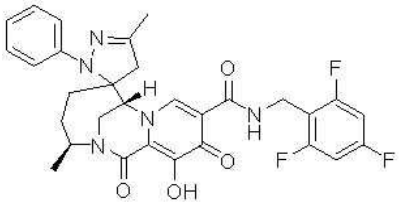
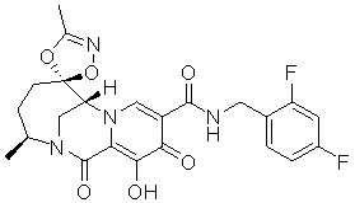
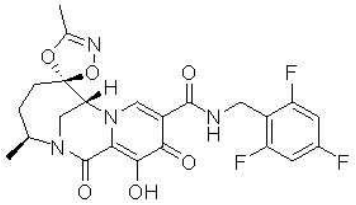
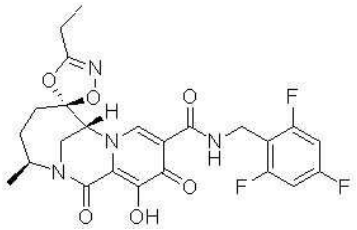
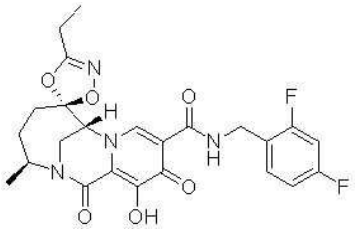
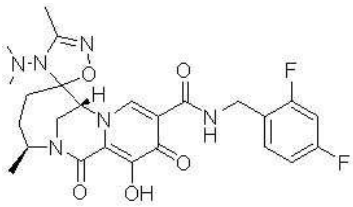
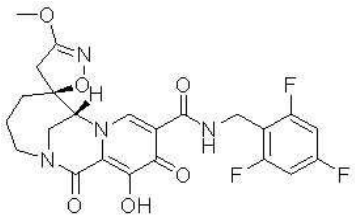
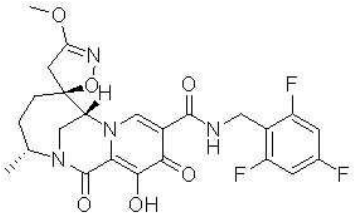
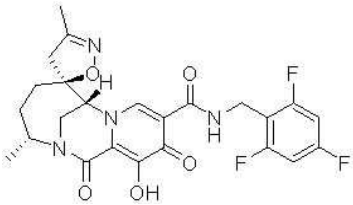
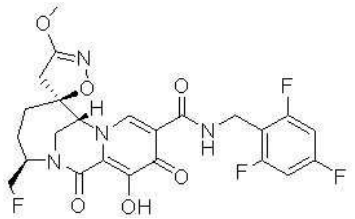
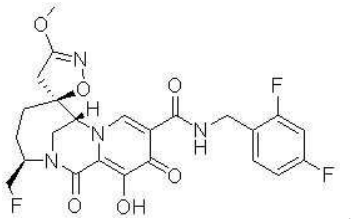
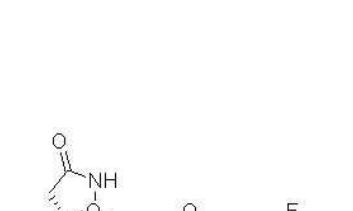
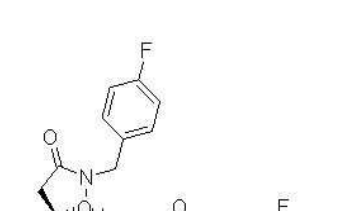
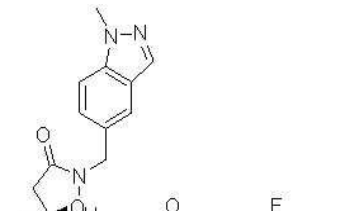
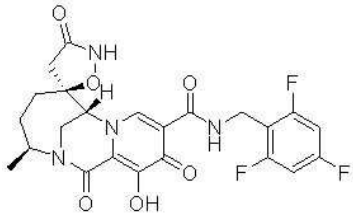
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

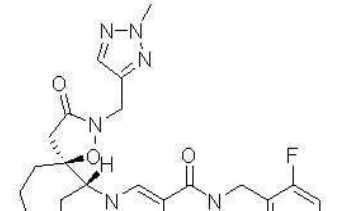
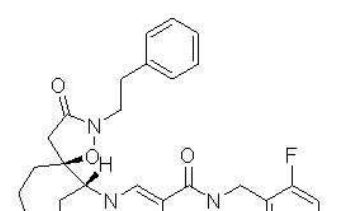
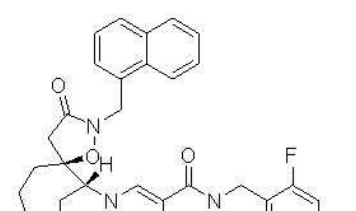
[0558] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

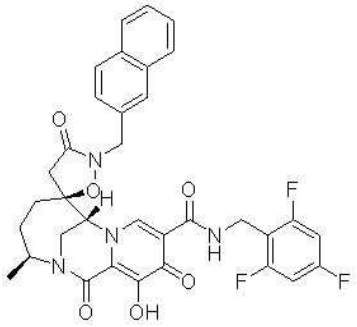
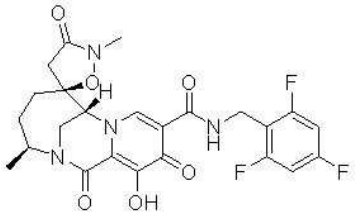
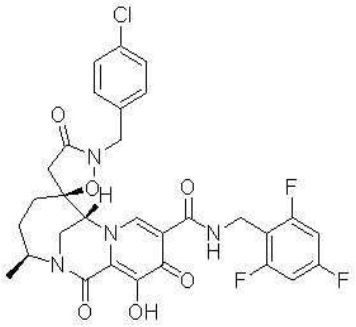
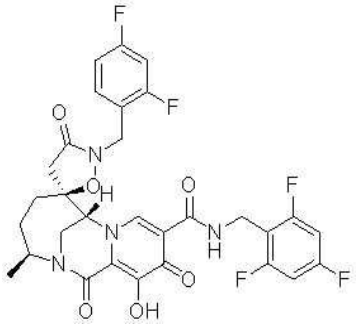
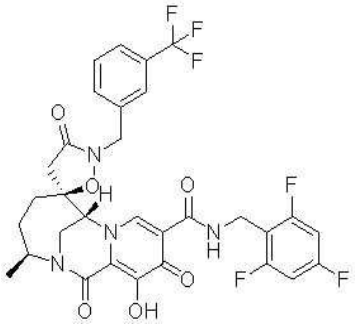
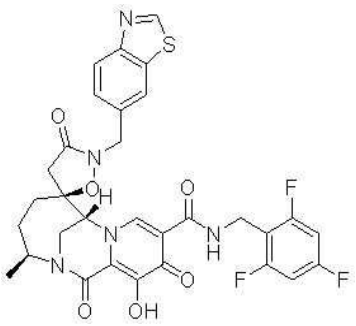
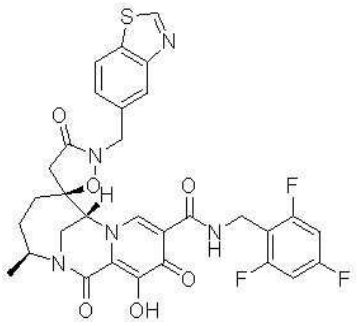
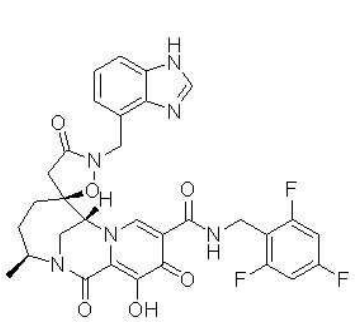
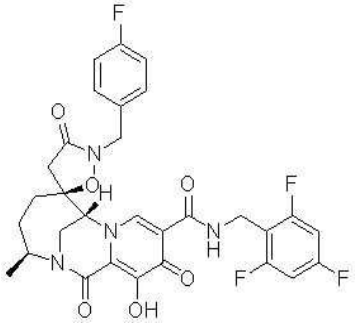
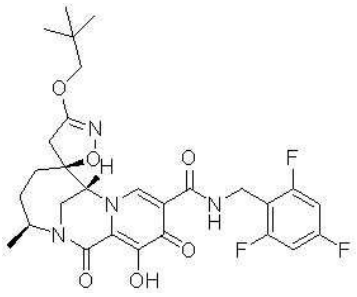
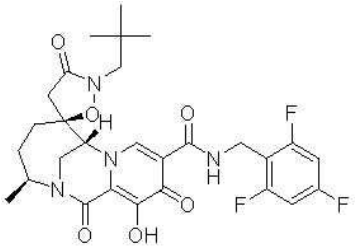
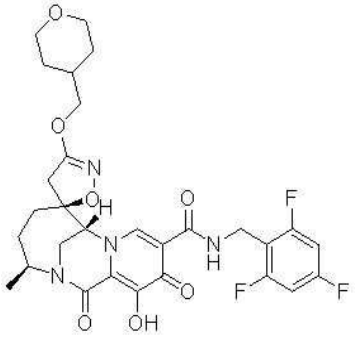
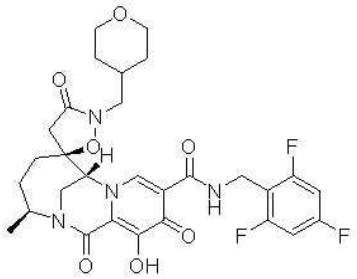
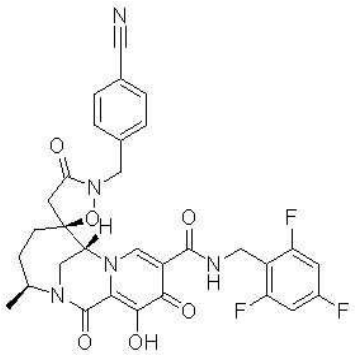
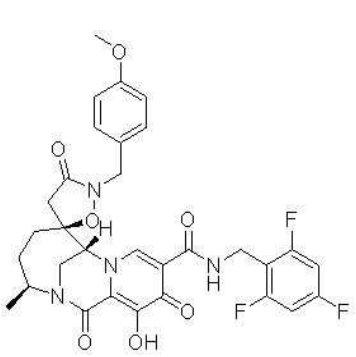
[0559]

,

,

,

,

,

,

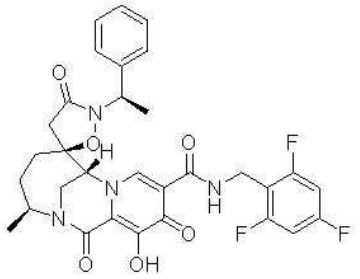
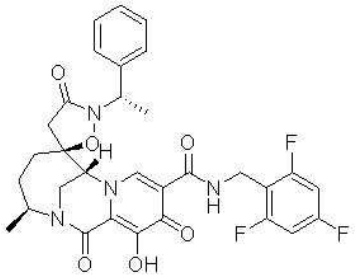
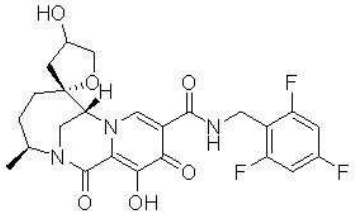
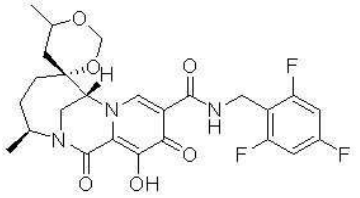
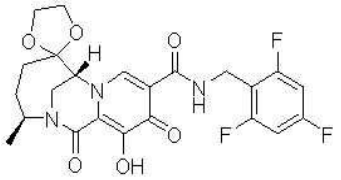
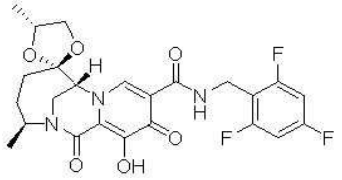
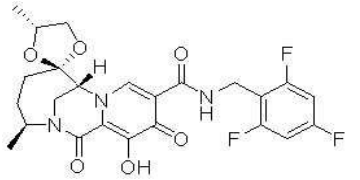
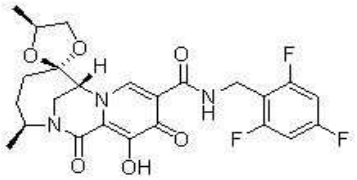
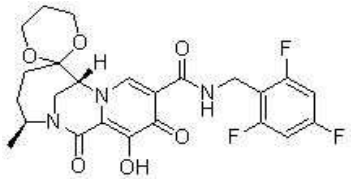
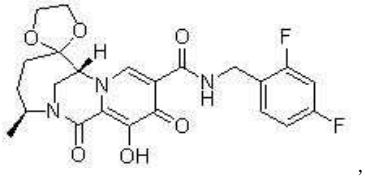
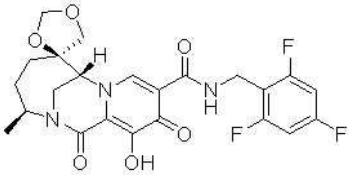
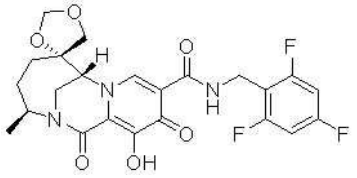
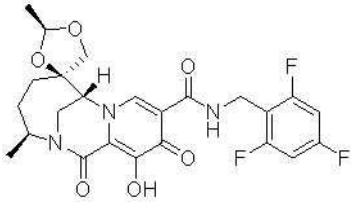
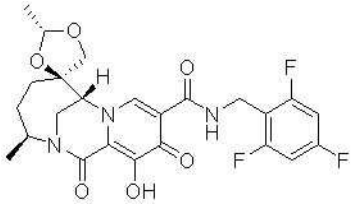
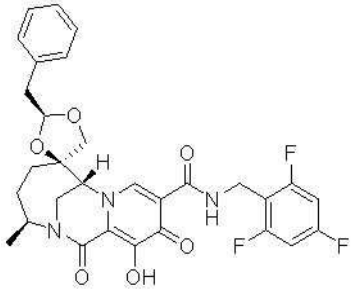

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

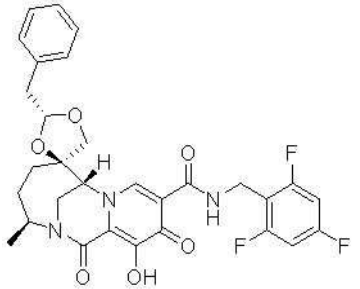
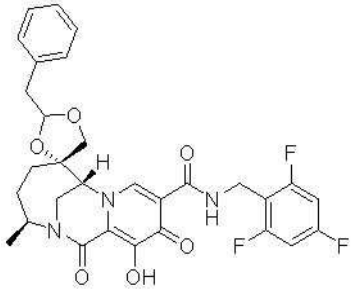
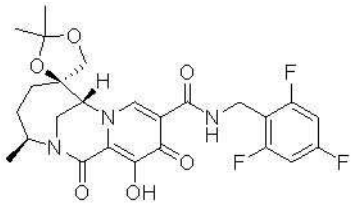
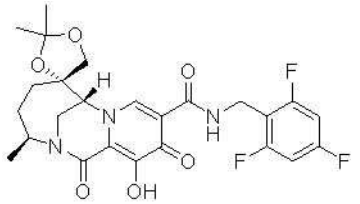
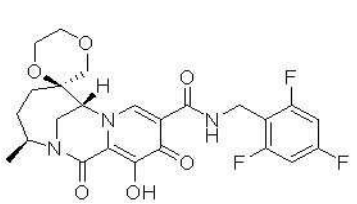
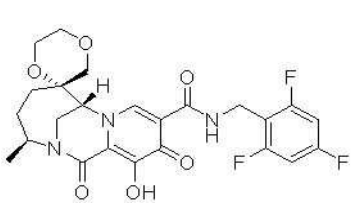
,

,

,

,

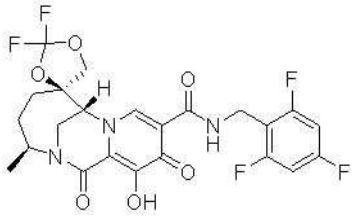
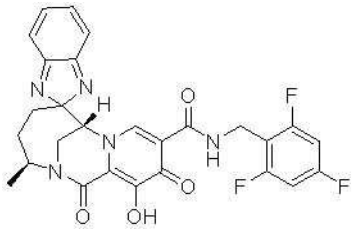
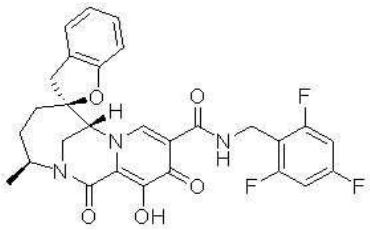
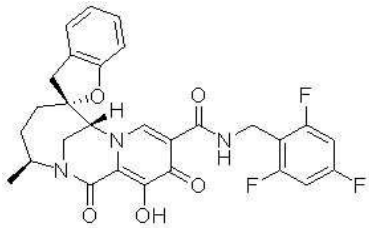
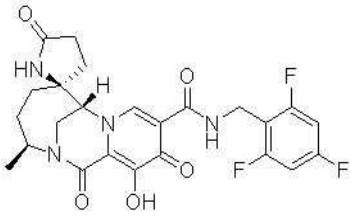

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

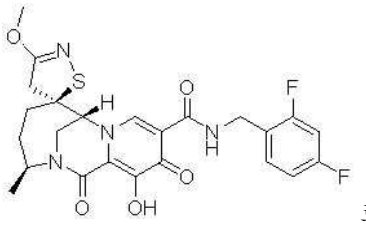

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

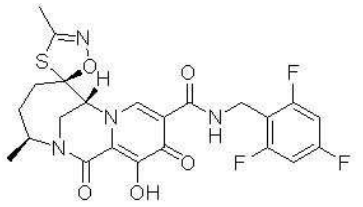
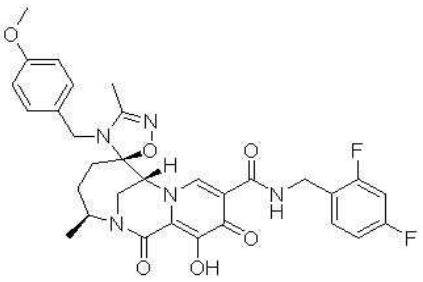
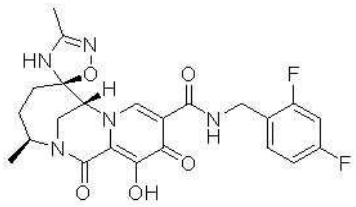
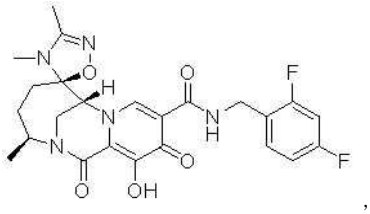
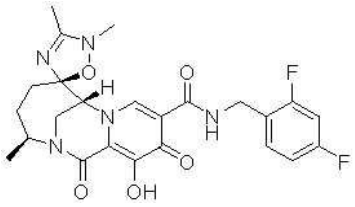
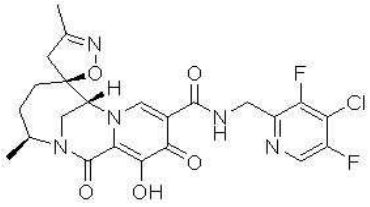
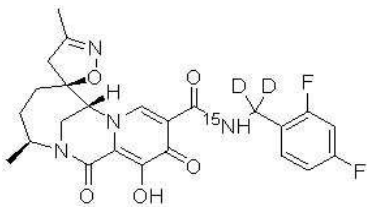
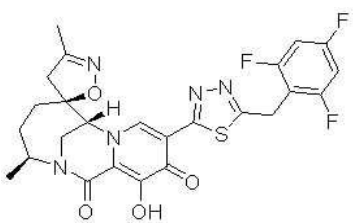
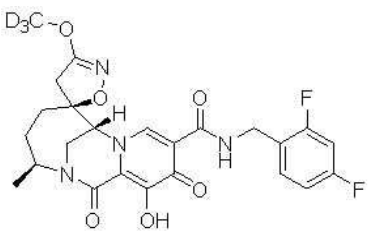
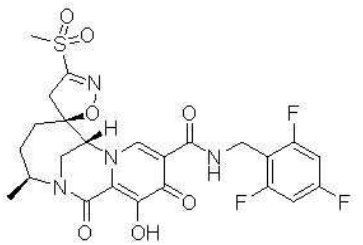
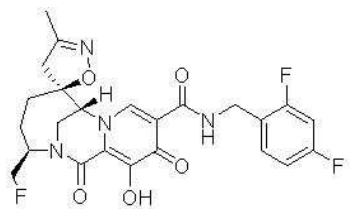
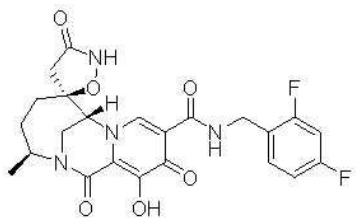
,

,

,

,

,

,

,

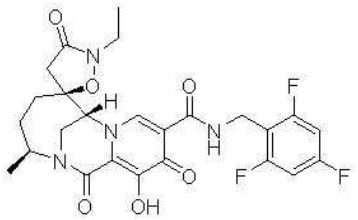
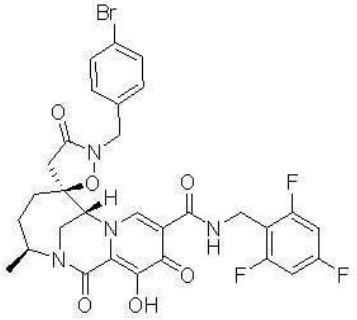
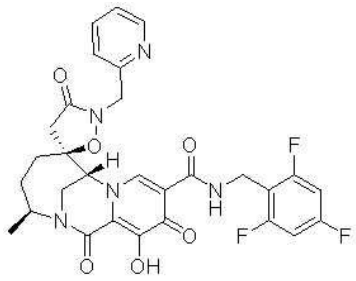
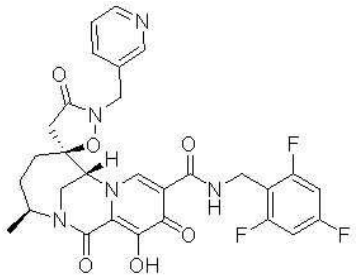
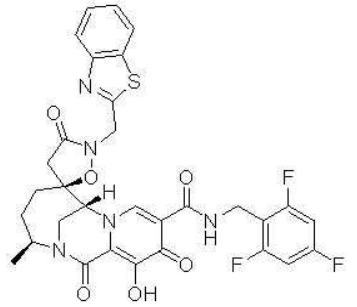
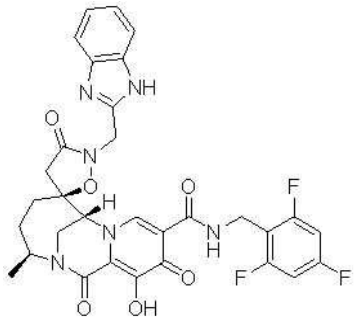
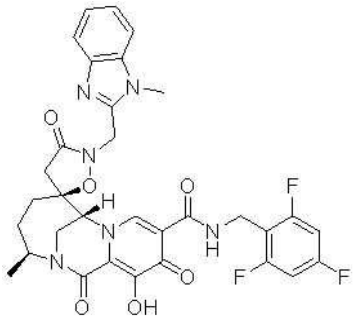
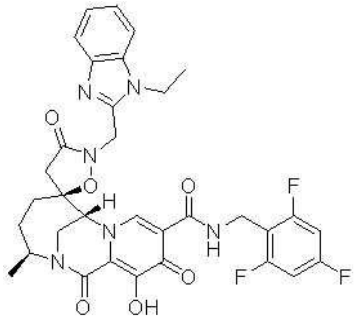
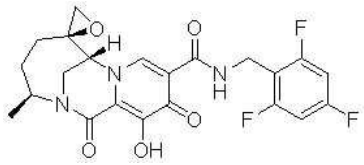

,

,

,

,

,

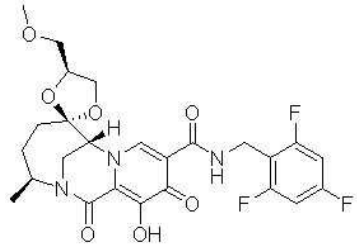
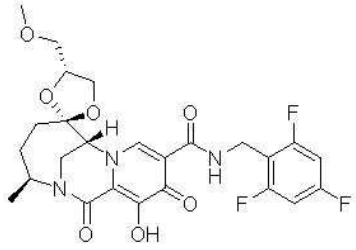
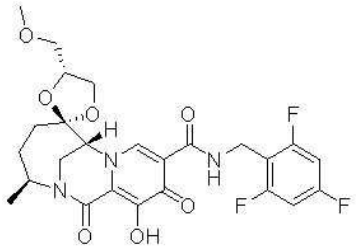
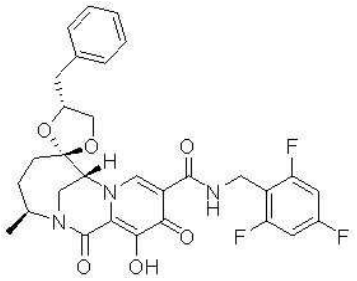
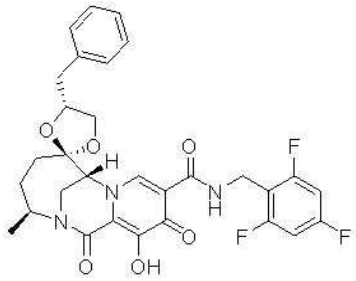
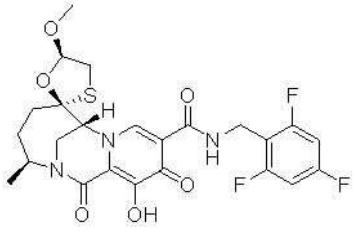
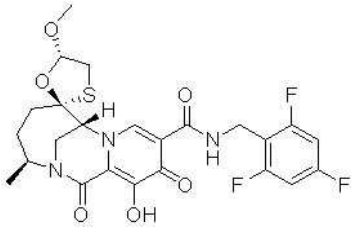
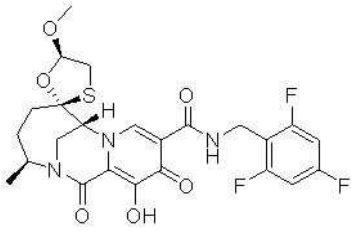
및


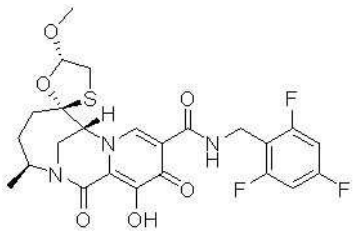
[0560] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0561] 화학식 I, I-A, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은

[0562]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

또는



이다.

[0563] III. 약제학적 조성물

[0564] 본 명세서에 제공된 화합물은 통상 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 1종 이상의 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 혼합물과, 담체, 애주번트 및 부형제로부터 선택되는 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 제공된 화합물은 약제학적 조성물의 단일 활성 성분 또는 활성 성분들 중 하나일 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용가능한 비히클은, 예를 들어 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매 포함), 투과 촉진제, 가용화제 및 애주번트를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 분야에 잘 알려진 방식으로 제조된다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)]; 및 문헌[Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)]을 참조한다.

[0565] 한 측면에서, 본 명세서에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va 또는 Vb의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량과, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0566] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가의 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상(예를 들어 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가의 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 추가로 포함한다.

[0567] 약제학적 조성물은 단회 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 포함하는 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 동맥내 주사로, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로, 또는 흡입제로 투여될 수 있다.

[0568] 한 가지 투여 방법은, 예를 들어 주사에 의한 비경구 방법이다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태에는, 예를 들어 참깨유, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유뿐 아니라, 엘릭시르(elixir), 만니톨, 덱스트로스 또는 멸균 수용액을 포함하는 수성 또는 유성 현탁액, 또는 에멀젼, 및 유사한 약제학적 비히클이 포함된다.

[0569] 경구 투여는 본 명세서에 제공된 화합물의 또 다른 투여 경로일 수 있다. 투여는, 예를 들어 캡슐 또는 장용성 정제를 통해 이루어질 수 있다. 본 명세서에 제공된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분(예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물)은 통상적으로 부형제로 희석되고/되거나, 캡슐, 사쉐(sachet), 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로 작용하는 경우, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질의 형태일 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사쉐, 카세제, 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중에), 연고(예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유함), 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사제, 및 멸균 패키징된 분말의 형태일 수 있다.

[0570] 적절한 부형제의 일부 예에는, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알긴산염, 트래거캔스, 젤라틴, 규산칼슘, 미결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 약제학적 조성물은 탤크, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 향미제; 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0571] 적어도 1종의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물은 당업계에 알려진 절차를 이용하여 대상에게 투여한 후에 활성 성분(예컨대, 본 명세서에 제공된 화합물)의 속방성, 서방성 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 방출 제어형 약물 전달 시스템에는, 중합체 코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 포함하는 용해 시스템과 삼투압 펌프 시스템이 포함된다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제4,326,525호; 제4,902,514호; 및 제5,616,345호에 나타나 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 또 다른 제형은 경피 전달 장치("패치")를 이용한다. 이러한 경피 패치는 본 명세서에 제공된 화합물을 제어된 양으로 연속 또는 불연속으로 주입하기 위해 사용될 수 있다. 약제학적 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성과 용도는 당업계에 널리 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호 참조. 이러한 패치는 의약품의 연속적, 박동성 또는 요구에 따른 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0572] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하는 경우, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 혼합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 제형화 전(preformulation) 조성물을 형성할 수 있다. 이러한 제형화 전 조성물이 균질한 것으로 언급되는 경우, 활성 성분은 조성물 전반에 걸쳐 균일하게 분산되어 있기 때문에, 조성물은 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 투여 형태로 용이하게 세분될 수 있다.

[0573] 본 명세서에 기재된 화합물의 정제 또는 환제는 지속성 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하기 위해 또는 위의 산성 조건으로부터 보호하기 위해 코팅되거나 그렇지 않으면 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여량 구성요소와 외부 투여량 구성요소를 포함할 수 있으며, 외부 투여량 구성요소는 내부 투여량 구성요소를 덮고 있는 외피의 형태이다. 두 가지 구성요소는 위에서의 분해에 대해 저항성을 갖고, 내부 구성요소가 십이지장으로 온전히 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 물질에는 다수의 중합체 산, 및 중합체 산과 셸락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물이 포함된다.

[0574] 흡입 또는 취입을 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함할 수 있다. 액체 또는 고체 조성물은 상술한 적절한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로를 통해 투여된다. 다른 실시형태에서, 약제학적으로 허용가능한 용매 중의 조성물은 불활성 가스를 사용하여 분무될 수 있다. 분무화된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 분무 장치는 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방법으로 제제를 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0575] IV. 치료 방법

[0576] 일 실시형태에서, 화학식 **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va** 또는 **Vb**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 HIV(예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2) 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 인간에서의 HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0577] 일부 실시형태에서, 본 방법은 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량을 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정한 실시형태에서, 추가의 치료제 또는 치료제들은 항 HIV 치료제(anti-HIV agent)이다. 특정 실시형태에서, 추가의 치료제 또는 치료제들은 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, 잠복기 역전제(latency reversing agent), 캡시드 중합 저해제, HIV bNAb(광범위 중화 HIV 항체), TLR7 작용제, 약동학적 인핸서, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합이다. 일 실시형태에서, 추가의 치료제 또는 치료제들은 아바카비르(abacavir), 테노포비르 알라페나미드(tenofovir alafenamide), 테노포비르 디소프록실(tenofovir disoproxil), 레나카파비르(lenacapavir) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일 실시형태에서, 추가의 치료제 또는 치료제들은 아바카비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, 레나카파비르, GS-5894, 이슬라트라비르(islatravir) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제 또는 치료제들은 레나카파비르, 이슬라트라비르이다. 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 레나카파비르이다. 일부

실시형태에서, 추가의 치료제는 이슬라트라비르이다.

[0578] 다른 실시형태에서, HIV(예를 들어, HIV-1 및/또는 HIV-2) 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0579] 다른 실시형태에서, 의학적 치료에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0580] 다른 실시형태에서, HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0581] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0582] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 방법은 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제를 상기 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0583] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 방법은 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 중합 저해제, HIV bNAb, TLR7 작용제, 약동학적 인핸서, HIV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제를 상기 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드 저해제, HIV bNAb, TLR7 작용제, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0584] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 방법은 테노포비르 디소프록실 및 엠트리시타빈의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0585] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능

한 염의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 방법은 테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0586] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 방법은 테노포비르 디소프록실의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0587] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 상기 방법은 테노포비르 알라페나미드의 치료적 유효량을 상기 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0588] 다른 실시형태에서, 치료에 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물을 사용하는 방법이 제공된다. 특히, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 포유동물에서의 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS 또는 ARC 증상의 발현을 지연시키는 방법이 제공된다.

[0589] 다른 실시형태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)에서의 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS 또는 ARC 증상의 발현을 지연시키는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0590] 다른 실시형태에서, HIV 감염을 예방하는데 사용하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물이 제공된다.

[0591] 예를 들어, 일 실시형태에서, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물은 노출 전 예방 요법(PrEP), 즉, 개체가 HIV 바이러스에 노출되기 전에 사용하여, 개체가 바이러스에 노출될 경우 HIV 감염이 퍼지는 것을 예방하고/하거나 바이러스가 영구적으로 감염되는 것을 예방하고/하거나 질병 증상이 발현되는 것을 예방하고/하거나 바이러스가 혈액에서 검출가능한 레벨에 도달하는 것을 예방하기 위해 제공된다.

[0592] 다른 실시형태에서, HIV 감염이 있거나, HIV 감염 위험이 있는 인간의 HIV 감염을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0593] 다른 실시형태에서, 연구 도구로서의 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0594] 다른 실시형태에서, HIV 감염을 치료하는데 효과적인 조성물, 및 상기 조성물이 HIV에 의한 감염을 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 라벨을 포함하는 포장재를 포함하는 제조품이 개시된다. 예시적인 조성물은 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0595] 또 다른 실시형태에서, HIV의 복제를 억제하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 상기 바이러스를 HIV의 복제가 억제되는 조건 하에서 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량에 노출시키는 단계를 포함

한다.

[0596] 다른 실시형태에서, HIV 인테그라제 효소의 활성을 억제하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0597] 다른 실시형태에서, HIV의 복제를 억제하기 위한, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 개시된다.

[0598] V. 투여

[0599] 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물)은 치료할 질환에 적합한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적절한 경로에는, 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 경피, 질 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외 포함) 등이 포함된다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 병태에 따라 달라질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 명세서에 개시된 특정한 화합물의 이점은 이것이 경구로 생체이용 가능하고 경구 투여될 수 있다는 점이다.

[0600] 본 발명의 화합물은 원하는 기간 또는 연속기간 동안, 예컨대 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 12개월 이상 동안 효과적인 투여 계획에 따라 개체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 개체의 일생 지속기간 동안 매일 또는 간헐적 일정으로 투여된다.

[0601] 임의의 특정 대상에 대한 본 발명의 화합물의 특정 용량 레벨은 이용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 배설률, 약물 병용, 및 치료를 받고 있는 대상의 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 투여량은 대상의 체중의 킬로그램당 본 명세서에 기재된 화합물의 밀리그램 수(mg/kg)로 표시될 수 있다. 약 0.1 mg/kg 내지 150 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 실시형태에서, 0.5 mg/kg 내지 60 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 대상의 체중에 따른 정규화는, 소아 및 성인 모두에게 약물을 사용하는 경우, 또는 개와 같은 비인간 대상에서의 유효 투여량을 인간 대상에 적합한 투여량으로 전환하는 경우에 발생하는 것과 같이 크기가 크게 다른 대상 간에 투여량을 조정하는 경우에 특히 유용하다.

[0602] 투여량은 또한 용량당 투여되는 본 명세서에 기재된 화합물의 총량으로 기재될 수 있다. 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 약제학적으로 허용가능한 호변이성질체의 투여량은 약 1 mg 내지 4,000 mg, 약 2,000 내지 4,000 mg, 약 1 내지 2,000 mg, 약 1 내지 1,000 mg, 약 10 내지 500 mg, 약 20 내지 500 mg, 약 50 내지 300 mg, 약 75 내지 200 mg, 또는 약 15 내지 150 mg일 수 있다.

[0603] 본 발명의 화합물의 투여량 또는 투여 횟수는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0604] 본 발명의 화합물은 치료적 유효량으로 개체(예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 월 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 2개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 3개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 4개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 5개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 6개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 7개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 8개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 9개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 10개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 11개월마다 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 매년 투여된다.

[0605] 본 명세서에 제공된 화합물은 임의의 유용한 경로 및 수단에 의해, 예컨대 경구 또는 비경구(예를 들어, 정맥내) 투여에 의해 투여될 수 있다. 화합물의 치료적 유효량은 일당 약 0.00001 mg/kg 체중 내지 일당 약 10 mg/kg 체중, 예컨대 일당 약 0.0001 mg/kg 체중 내지 일당 약 10 mg/kg 체중, 또는 예컨대 일당 약 0.001 mg/kg 체중 내지 일당 약 1 mg/kg 체중, 또는 예컨대 일당 약 0.01 mg/kg 체중 내지 일당 약 1 mg/kg 체중, 또는 예컨대 일당 약 0.05 mg/kg 체중 내지 일당 약 0.5 mg/kg 체중을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물의 치료적 유효량은 용량당 약 0.3 mg 내지 약 30 mg, 용량당 약 30 mg 내지 약 300 mg, 용

량당 약 0.3 μg 내지 약 30 mg, 또는 용량당 약 30 μg 내지 약 300 μg을 포함한다.

[0606] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 화합물 1 mg 내지 1000 mg)으로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합될 수 있다. 치료적 유효량은 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 예컨대 용량당 약 50 mg 내지 용량당 약 500 mg, 또는 예컨대 용량당 약 100 mg 내지 용량당 약 400 mg, 또는 예컨대 용량당 약 150 mg 내지 용량당 약 350 mg, 또는 예컨대 용량당 약 200 mg 내지 용량당 약 300 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 1000 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.01 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 0.1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 100 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 10 mg, 또는 예컨대 용량당 약 1 mg 내지 용량당 약 1000 mg을 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 1 mg, 또는 용량당 약 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 약 100 mg이다. 본 발명의 화합물의 다른 치료적 유효량은 용량당 약 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 또는 약 1000 mg이다.

[0607] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 제공된 화합물 약 1 mg 내지 500 mg의 초기 1일 용량을 대상에게 투여하는 단계 및 임상 효능이 달성될 때까지 용량을 증분으로 증가시키는 단계를 포함한다. 용량을 증가시키는 데 약 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg 또는 100 mg의 증분이 사용될 수 있다. 투여량은 매일, 격일로, 주 2회, 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 월 1회 증가될 수 있다.

[0608] 경구로 투여되는 경우, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 약 1 mg 내지 1,000 mg, 1일 약 10 mg 내지 약 500 mg, 1일 약 50 mg 내지 약 300 mg, 1일 약 75 mg 내지 약 200 mg, 또는 1일 약 100 mg 내지 약 150 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는, 1일 약 100 mg, 1일 약 200 mg, 1일 약 300 mg, 1일 약 400 mg, 1일 약 500 mg, 1일 약 600 mg, 1일 약 700 mg, 1일 약 800 mg, 1일 약 900 mg 또는 1일 약 1000 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는, 1일 약 200 mg, 1일 약 300 mg, 1일 약 400 mg, 1일 약 500 mg, 1일 약 600 mg, 1일 약 700 mg 또는 1일 약 800 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는, 1일 약 300 mg, 1일 약 400 mg, 1일 약 500 mg 또는 1일 약 600 mg일 수 있다.

[0609] 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 100 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 150 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 200 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 250 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 300 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 350 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 400 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 450 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 500 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 550 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 600 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 650 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 700 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 750 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 800 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 850 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 900 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 950 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 대상을 위한 총 1일 투여량은 단회 용량으로 투여되는 1일 약 1000 mg일 수 있다.

[0610] 단회 용량은 매시간, 매일, 매주 또는 매월 투여될 수 있다. 예를 들어, 단회 용량은 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 6시간마다, 8시간마다, 12시간마다, 16시간마다 또는 24시간마다 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1일마다, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다 또는 7일마다 투여될 수 있다. 단회 용량

은 또한 1주마다, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 단회 용량은 1주에 1회 투여될 수 있다. 단회 용량은 또한 1개월에 1회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 본 명세서에 개시된 방법에서 1일 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 본 명세서에 개시된 방법에서 1일 2회 투여된다.

[0611] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 10일마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 15일마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 20일마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 10일 내지 15일마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 15일 내지 20일마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 10일 내지 20일마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 1개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 2개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 3개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 4개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 5개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 6개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 8개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 10개월마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 1년마다 1회 투여된다.

[0612] 본 발명의 화합물의 투여 횟수는 개별 환자의 필요에 따라 결정될 수 있으며, 예를 들어 1일 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회, 6개월에 1회 또는 그 이하일 수 있다. 화합물의 투여는 HIV 감염을 치료하는 데 필요한 기간 동안 계속된다.

[0613] VI. 키트 및 제조품

[0614] 한 측면에서, 본 명세서에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 적절한 포장재를 포함하는 키트가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 전구약물 또는 용매화물, 및 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태를 비롯한 징후의 치료에 있어서 화합물을 사용하기 위한 라벨 및/또는 설명서를 포함한다.

[0615] 일부 실시형태에서, 키트는 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 4종, 1종 또는 2종, 1종 내지 3종, 또는 1종 내지 4종)의 추가의 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함한다.

[0616] 한 측면에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 적절한 용기에 포함하는 제조품이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 용기는 바이알, 병, 앰풀, 프리로딩된(preloaded) 시린지 또는 정맥주사 백일 수 있다.

[0617] VII. 병용요법

[0618] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량과 병용하여, 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량과 병용하여, 인간에게 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0619] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0620] 특정 실시형태에서, 본 발명은 HIV 감염의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 HIV 감염을 치료하기에 적합한 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량과 병용하여 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0621] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 추가의 치료제와 조합된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학

적으로 허용가능한 염은 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 2종의 추가의 치료제와 조합된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 3종의 추가의 치료제와 조합된다. 추가의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 4종의 추가의 치료제와 조합된다. 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 추가의 치료제는 동일한 부류의 치료제로부터 선택되는 상이한 치료제일 수 있고/있거나, 상이한 부류의 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0622] HIV 병용요법의 투여

[0623] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 본 명세서에 개시된 화합물과 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 병용 투여는 일반적으로 본 명세서에 개시된 화합물과 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제를 동시에 또는 순차적으로 투여하여, 본 명세서에 개시된 화합물과 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 치료적 유효량이 모두 환자의 체내에 존재하도록 하는 것을 지칭한다. 순차적으로 투여되는 경우, 복합제는 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0624] 병용 투여는 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 단위 용량을 투여하기 전후에 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물은 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 투여 후 수 초, 수 분 또는 수 시간 이내에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여된 후, 수 초 또는 수 분 이내에 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 대안적으로, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수 초 또는 수 분 이내에 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수 시간(예를 들어, 1 내지 12 시간) 후에 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 단위 용량이 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제의 단위 용량이 먼저 투여되고, 이어서 수 시간(예를 들어, 1 내지 12 시간) 후에 본 명세서에 개시된 화합물의 단위 용량이 투여된다.

[0625] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종 또는 4종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

[0626] 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제 및 HIV 캡시드 저해제 또는 HIV 캡시드 중합 저해제를 포함한다.

[0627] HIV 병용요법

[0628] 상기 실시형태에서, 추가의 치료제(들)는 항 HIV 치료제일 수 있다. 일부 경우에, 추가의 치료제는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 침입 저해제, HIV 성숙 저해제, HIV 캡시드 저해제, 뉴클레오캡시드 단백질 7(NCp7) 저해제, HIV Tat 또는 Rev 저해제, Tat-TAR-P-TEFb 저해제, 면역조절제, 면역요법제, 항체-약물 복합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제(예컨대, CRISPR/Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제, 호밍 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 요법(예컨대, 키메라 항원 수용체 T세포, CAR-T 및 조작된 T세포 수용체, TCR-T, 자가 T세포 요법, 조작된 B세포, NK 세포), 잠복기 역전제, 면역 기반 치료제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 저해제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 저해제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A 조절제, 단백질 다이설파이드 아이소머라제 저해제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, 지방산 신타제 저해제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염 인자 저해제, HIV-1 Nef 조절제, TNF 알파 리간드 저해제, HIV Nef 저해제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계통 키나제-3(MLK-3) 저해제, HIV-1 스플라이싱 저해제, 인테그린 길항제, 핵단백질 저해제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 저해제, IFN 길항제, 레트로사이클린 조절제, CD3 길항제, CDK-4 저해제, CDK-6 저해제, CDK-9 저해제, 사이토크롬 P450 3 저해제, CXCR4 조절제, 수지상 ICAM-3 포획 비인테그린(nonintegrin) 1 저해제, HIV GAG 단백질 저해제, HIV POL 단백질 저해제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 저해제, 데옥시시티딘 키나제 저해제, 사이클린 의존성 키나제 저해제, HPK1(MAP4K1) 저해제, 전구단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 저해제, 역전사효소 프라이밍 복합체 저해제, G6PD 및 NADH-옥시다제 저해제, mTOR 복합체 1 저해제, mTOR 복합체 2 저해제, P-당단백질 조절제, RNA 폴리머라제 조절제, TAT 단백질 저해제, 프롤릴 엔도펩티다제 저해제, 포스포리파제 A2 저해제, 약동학적 인핸

서, HIV 유전자 요법, HIV 백신, 항-HIV 펩티드, 및 이들의 조합일 수 있다.

[0629] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제(들)는 HIV 복합제, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 침입(융합) 저해제, HIV 성숙 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 저해제, 면역 기반 치료제, PI3K 저해제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0630] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제는 HIV 복합제, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 침입(융합) 저해제, HIV 성숙 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 저해제, 면역 기반 치료제, PI3K 저해제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0631] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제(들)는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 캡시드 저해제, gp41 저해제, CXCR4 저해제, gp120 저해제, CCR5 저해제, Nef 저해제, 잠복기 역전제, HIV bNAb, TLR7, TLR8 및 TLR9 작용제, HIV 백신, 사이토카인, 면역 체크포인트 저해제, FLT3 리간드, T 세포 및 NK 세포 동원 이중특이적 항체, HIV 항원을 표적으로 하는 키메라 T 세포 수용체, 약동학적 인핸서, 및 HIV 치료용 기타 약물, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0632] 일부 실시형태에서, 추가의 치료제(들)는 돌루테그라비르, 카보테그라비르, 이슬라트라비르, 다루나비르, 빅테그라비르, 엘설파비린, 릴피비린 및 레나카파비르, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0633] HIV 복합제

[0634] 복합제의 예에는 아트리플라(ATRIPLA)®(에파비렌즈(efavirenz), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라(COMPLERA)®(에비플레라(EVIPLERA)®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드(STRIBILD)®(엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다(TRUVADA)®(테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 엠트리시타빈; TDF+FTC); 데스코비(DESCOVY)®(테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이(ODEFSEY)®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젠보야(GENVOYA)®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 다루나비르, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 코비시스타트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 및 라미부딘; 테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트 및 엠트리시타빈; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈 및 릴피비린; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르; 테노포비르 유사체; 콤비비르(COMBIVIR)®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤(EPZICOM)®(리벡사(LIVEXA)®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 칼레트라(KALETRA)®(알루비아(ALUVIA)®; 로피나비르 및 리토나비르); 트리멕(TRIUMEQ)®(돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 빅타비(BIKTARVY)®(빅테그라비르 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 알라페나미드), 도바토(DOVATO)®(돌루테그라비르 + 라미부딘), 트리지비르(TRIZIVIR)®(아바카비르 설페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 아타자나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르 및 코비시스타트; 돌루테그라비르 및 릴피비린; 돌루테그라비르 및 릴피비린 하이드로클로라이드; 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 랄테그라비르 및 라미부딘; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 도라비린, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실; 돌루테그라비르 + 라미부딘, 라미부딘 + 아바카비르 + 지도부딘, 라미부딘 + 아바카비르, 라미부딘 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 라미부딘 + 지도부딘 + 네비라핀, 로피나비르 + 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 지도부딘 + 라미부딘, 테노포비르 + 라미부딘, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 릴피비린 하이드로클로라이드, 로피나비르, 리토나비르, 지도부딘, 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르 + 라미부딘, 라미부딘, 카보테그라비르 + 릴피비린, 3-BNC117 + 알부비르티드(albuvirtide), 엘피다(elpida)(엘설파비린, VM-1500), 및 VM-1500A, 레나카파비르 + 이슬라트라비르(경구, 주사용), 및 이중 표적 HIV-1 역전사효소/뉴클레오캡시드 단백질 7 저해제제가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0635] 기타 HIV 약물

[0636] HIV 치료용 기타 약물의 예에는, 비제한적으로, 아스페르니그린 C(aspernigrin C), 아세만난(acemannan), 알리

스포리비르(alisporivir), BanLec, 데페리프론(deferiprone), 가미뮨(Gamimune), 메텐케팔린(metenkefalin), 날트렉손(naltrexone), 프롤라스틴(Prolastin), REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-디카페오일퀸산, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, AAV-eCD4-Ig 유전자 요법, MazF 유전자 요법, BlockAide, 베비리마트(bevirimat) 유도체, ABBV-382, ABX-464, AG-1105, APH-0812, APH0202, 브리오스타틴(bryostatin)-1, 브리오스타틴 유사체, BIT-225, BRII-732, BRII-778, CYT-107, CS-TATI-1, 플루오로-베타-D-아라비노오스 핵산(FANA) 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드, FX-101, 그리피트신(griffithsin), GSK-3739937, GSK-3739937(장기 지속형), HGTV-43, HPH-116, HS-10234, 하이드록시클로로퀸, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591(이슬라트라비르), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040(PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, 파스날(Fasnall), 임뮤글로(Immuglo), 2-CLIPS 펩티드, HRF-4467, 트롬보스폰딘 유사체, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URMC-099-C, RES-529, 베르디넥소르(Verdinexor), IMC-M113V, IML-106, 항바이러스 fc 복합체(antiviral fc conjugate, AVC), WP-1096, WP-1097, 감모라(Gammora), ISR-CO48, ISR-48, ISR-49, MK-8527, 카나비노이드, ENOB-HV-32, HiviCide-I, T-1144, VIR-576, 니파모비르(nipamovir), 코빔로(Covimro) 및 ABBV-1882가 포함된다.

[0637] HIV 프로테아제 저해제

[0638] HIV 프로테아제 저해제의 예에는, 비제한적으로, 암프레나비르(amprenavir), 아타자나비르, 브레카나비르(brecanavir), 다루나비르, 포삼프레나비르(fosamprenavir), 포삼프레나비르 칼슘, 인디나비르(indinavir), 인디나비르 설페이트, 로피나비르, 넬피나비르(nelfinavir), 넬피나비르 메실레이트, 리토나비르, 사퀴나비르(saquinavir), 사퀴나비르 메실레이트, 티프라나비르(tipranavir), ASC-09 + 리토나비르, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657(PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031 및 TMC-310911이 포함된다.

[0639] HIV 프로테아제 저해제의 추가 예는, 예를 들어 미국 특허 제10,294,234호, 및 미국 특허출원 공개공보 US2020030327 및 US2019210978에 기재되어 있다.

[0640] HIV Gag 단백질 저해제

[0641] HIV Gag 단백질 저해제의 예에는, 비제한적으로, HRF-10071이 포함된다.

[0642] HIV 리보뉴클레아제 H 저해제

[0643] HIV 리보뉴클레아제 H 저해제의 예에는, 비제한적으로, NSC-727447이 포함된다.

[0644] HIV Nef 저해제

[0645] HIV Nef 저해제의 예에는, 비제한적으로, FP-1이 포함된다.

[0646] HIV 역전사효소 저해제

[0647] HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제의 예는 다피비린, 델라비르딘, 델라비르딘 메실레이트; 도라비린, 에파비렌즈, 에트라비린, 렌티난, 네비라핀, 릴피비린, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, 엘설파비린(서방성 경구, HIV 감염), 도라비린 + 이슬라트라비르(다제혼합약(fixed dose combination)/경구 정제 제형, HIV-1 감염), 엘설파비린(장시간 작용형 주사제 나노 현탁액, HIV 감염) 및 엘설파비린(VM-1500)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0648] HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제의 예에는, 비제한적으로, 아데포비르(adefovir), 아데포비르 디피복실(adefovir dipivoxil), 아즈부딘(azvudine), 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 옥타데실옥시에틸 에스테르(AGX-1009), 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, VIDEX® 및 VIDEX EC®(디다노신(didanosine), ddl), 아바카비르, 아바카비르 설페이트, 알로부딘(alovudine), 아프리시타빈(apricitabine), 센사부딘(censavudine), 디다노신, 엘부시타빈(elvucitabine), 페스티나비르(festinavir), 포살부딘 티독실(fosalvudine tidoxil), CMX-157, 다피비린, 도라비린, 에트라비린, OCR-5753, 테노포비르 디소프록실 오로테이트, 포지부딘 티독실(fozivudine tidoxil), 라미부딘, 포스파지드(phosphazid), 스타부딘(stavudine), 잘시타빈(zalcitabine), 지도부딘, 로바포비르 에탈라페나미드(rovafovir etalafenamide)(GS-9131), GS-9148, MK-8504, 이슬라트라비르, MK-8583, VM-2500, 및 KP-1461이

포함된다.

[0649] HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제의 추가 예에는, 비제한적으로, 특허출원 공개공보 US2007049754, US2016250215, US2016237062, US2016251347, US2002119443, US2013065856, US2013090473, US2014221356 및 WO04096286에 기재된 것들이 포함된다.

[0650] HIV 인테그라제 저해제

[0651] HIV 인테그라제 저해제의 예에는, 비제한적으로, 엘비테그라비르, 엘비테그라비르(연장 방출 마이크로캡슐), 쿠르쿠민, 쿠르쿠민 유도체, 치코르산, 치코르산 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산 유도체, 카페산 페네틸 에스테르, 카페산 페네틸 에스테르 유도체, 티르포스틴(tyrphostin), 티르포스틴 유도체, 퀘르세틴(quercetin), 퀘르세틴 유도체, 랄테그라비르, PEG화 랄테그라비르, 돌루테그라비르, JTK-351, 빅테그라비르, AVX-15567, 카보테그라비르(장시간 작용형 주사제), 디케토퀴놀린-4-1 유도체, 인테그라제-LEDGF 저해제, 레진(ledgin), M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, 스틸벤다이설폰산, T169, STP-0404, VM-3500, XVIR-110 및 ACC-017이 포함된다.

[0652] HIV 비촉매 부위 또는 알로스테릭 인테그라제 저해제(NCINI)의 예에는 비제한적으로, CX-05045, CX-05168 및 CX-14442가 포함된다.

[0653] HIV 캡시드 저해제의 추가 예에는, 비제한적으로, 미국 특허출원 공개공보 US20200317689, US20210284642, US2014221356 및 US2016016973에 기재된 것들이 포함된다.

[0654] HIV 바이러스 감염 인자 저해제

[0655] HIV 바이러스 감염 인자 저해제의 예에는, 비제한적으로, 2-아미노-N-(2-메톡시페닐)-6-((4-니트로페닐)티오)벤즈아미드 유도체 및 이리노-L(Irino-L)이 포함된다.

[0656] HIV 침입 저해제

[0657] HIV 침입(융합) 저해제의 예에는, 비제한적으로, AAR-501, LBT-5001, 세니크리비록(cenicriviroc), CCR5 저해제, gp41 저해제, CD4 부착 저해제, gp120 저해제, gp160 저해제 및 CXCR4 저해제가 포함된다.

[0658] CCR5 저해제의 예에는, 비제한적으로, 아플라비록(aplaviroc), 비크리비록(vicriviroc), 마라비록(maraviroc), 마라비록(장시간 작용형 주사제 나노에멀젼), 세니크리비록, 레론리맙(leronlimab)(PRO-140), 아답타비르(adaptavir)(RAP-101), 니페비록(nifeviroc)(TD-0232), 항-GP120/CD4 또는 CCR5 이중특이적 항체, B-07, MB-66, 폴리펩티드 C25P, TD-0680, 티오라비록(thioraviroc) 및 vMIP(하이미푸(Haimipu))가 포함된다.

[0659] gp41 저해제의 예에는, 비제한적으로, 알부비르티드, 엔푸비르티드(enfuvirtide), 그리피트신(gp41/gp120/gp160 저해제), BMS-986197, 엔푸비르티드 바이오베터(biobetter), 엔푸비르티드 바이오시밀러(biosimilar), HIV-1 융합 저해제(P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, C13hmAb, 리푸비르티드(lipuvirtide), PIE-12 삼량체 및 시푸비르티드(sifuvirtide)가 포함된다.

[0660] CD4 부착 저해제의 예에는, 비제한적으로, 이발리주맙(ibalizumab)과 CADA 유사체가 포함된다.

[0661] gp120 저해제의 예에는, 비제한적으로, 항-HIV 살미생물제, Radha-108(레셉톨(receptol)), 3B3-PE38, BMS818251, BanLec, 벤토나이트 기반 나노약물, 포스템사비르 트로메타민(fostemsavir tromethamine), IQP-0831, VVX-004 및 BMS-663068이 포함된다.

[0662] gp160 저해제의 예에는, 비제한적으로, 팡키놀린(fangchinoline)이 포함된다.

[0663] CXCR4 저해제의 예에는, 비제한적으로, 플레릭사포르(plerixafor), ALT-1188, N15 펩티드 및 vMIP(하이미푸)가 포함된다.

[0664] HIV 성숙 저해제

[0665] HIV 성숙 저해제의 예에는, 비제한적으로, BMS-955176, GSK-3640254 및 GSK-2838232가 포함된다.

[0666] 잠복기 역전제

[0667] 잠복기 역전제의 예는 톨 유사 수용체(TLR) 작용제(TLR7 작용제, 예를 들어 GS-9620, TLR8 작용제, 및 TLR9 작용제 포함), 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제, 프로테아좀 저해제, 예컨대 벨케이드(velcade), 단백질 키나제

C(PKC) 활성화제, Smyd2 저해제, BET-브로모도메인 4(BRD4) 저해제(예컨대, ZL-0580, 아파베탈론(apabetalone)), 이오노마이신, IAP 길항제(아폽토시스 단백질 저해제, 예컨대 APG-1387, LBW-242), SMAC 모방체(TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, 데비오-1143 포함), PMA, SAHA(수베르아닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 하이드록삼산), NIZ-985, IL-15 조절 항체(IL-15, IL-15 융합 단백질 및 IL-15 수용체 작용제 포함), JQ1, 다이설피람(disulfiram), 암포테리신 B, 및 유비퀴틴 저해제, 예컨대 라가졸(largazole) 유사체, APH-0812 및 GSK-343를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. PKC 활성화제의 예에는, 비제한적으로, 인돌락탐, 프로스트라틴(prostratin), 인게놀(ingenol) B 및 DAG-락톤이 포함된다.

[0668] TLR7 작용제의 추가 예에는, 비제한적으로, 미국 특허출원 공개공보 US2010143301에 기재된 것들이 포함된다.

[0669] TLR8 작용제의 추가 예에는, 비제한적으로, 미국 특허출원 공개공보 US2017071944에 기재된 것들이 포함된다.

[0670] 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제

[0671] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 히스톤 데아세틸라제, 예를 들어 히스톤 데아세틸라제 1, 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; 유전자 번호 9734) 저해제와 조합된다. HDAC 저해제의 예에는, 비제한적으로, 아벡시노스타트(abexinostat), ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트(belinostat), CKD-581, CS-055(HBI-8000), CT-101, CUDC-907(피메피노스타트(fimepinostat)), 엔티노스타트(entinostat), 기비노스타트(givinostat), 모세티노스타트(mocetinostat), 파노비노스타트(panobinostat), 프라시노스타트(pracinostat), 퀴시노스타트(quisinostat)(JNJ-26481585), 레스미노스타트(resminostat), 리콜리노스타트(ricolinostat), 로미뎁신(romidepsin), SHP-141, TMB-ADC, 발프로산(VAL-001), 보리노스타트(vorinostat), 티노스타무스틴(tinostamustine), 레메티노스타트(remetinostat) 및 엔티노스타트가 포함된다.

[0672] 캡시드 저해제

[0673] 캡시드 저해제의 예에는, 비제한적으로, 캡시드 중합 저해제 또는 캡시드 교란 화학물질(capsid disrupting compound), HIV 뉴클레오캡시드 p7(NCp7) 저해제(예컨대, 아조다이카본아미드), HIV p24 캡시드 단백질 저해제, 레나카파비르(GS-6207), GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 및 AVI-CAN1-15 시리즈, PF-3450074, HIV-1 캡시드 저해제(HIV-1 감염, Shandong University), 및 GSK WO2019/087016에 기재된 화합물이 포함된다.

[0674] 캡시드 저해제의 추가 예에는, 비제한적으로, 미국 특허출원 공개공보 US2018051005 및 US2016108030에 기재된 것들이 포함된다.

[0675] 사이토크롬 P450 3 저해제

[0676] 사이토크롬 P450 3 저해제의 예에는, 비제한적으로, 미국 특허 제7,939,553호에 기재된 것들이 포함된다.

[0677] RNA 폴리머라제 조절제

[0678] RNA 폴리머라제 조절제의 예에는, 비제한적으로, 미국 특허 제10,065,958호 및 제8,008,264호에 기재된 것들이 포함된다.

[0679] 면역 체크포인트 조절제

[0680] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 저해제, 및/또는 하나 이상의 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 자극제, 활성화제 또는 작용제와 조합된다. 저해성 면역 체크포인트의 차단 또는 저해는 T 세포 또는 NK 세포 활성화를 양정적으로 조절하고, 감염된 세포의 면역 회피를 방지할 수 있다. 자극성 면역 체크포인트의 활성화 또는 자극은 감염 치료제에서 면역 체크포인트 저해제의 효과를 증강시킬 수 있다. 다양한 실시형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 T 세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Xu et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110]에 검토되어 있음). 다양한 실시형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 NK 세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75] 및 문헌[Chiossone et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688]에 검토되어 있음).

[0681] 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 예에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48(SLAMF2), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 단백질 2(TMIGD2, CD28H), CD84(LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1(CD20), CD244(SLAMF4); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 수퍼패밀리 구성원 11(IGSF11, VSIG3); 자

연살해세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR 관련 단백질 2(HHLA2, B7H7); 유도성 T 세포 공자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 4(TNFRSF4, OX40); TNF 수퍼패밀리 구성원 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF8(CD30), TNFSF8(CD30L); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10(TRAIL); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련 단백질(BTLA)); TNFRSF17(BCMA, CD269), TNFSF13B(BAFF); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA); MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB); CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 접착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 접착 분자(PVR, CD155); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유 단백질(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 단백질 4(TIMD4; TIM4); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈렉틴 9(LGALS9); 림프구 활성화 유전자 3(LAG3, CD223); 신호전달 림프구 활성화 분자 패밀리 구성원 1(SLAMF1, SLAM, CD150); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3); SLAM 패밀리 구성원 6(SLAMF6, CD352); SLAM 패밀리 구성원 7(SLAMF7, CD319); UL16 결합 단백질 1(ULBP1); UL16 결합 단백질 2(ULBP2); UL16 결합 단백질 3(ULBP3); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4]); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5]); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6]); 림프구 활성화 유전자 3(CD223); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1); SLAM 패밀리 구성원 7(SLAMF7); 및 조혈 전구세포 키나제 1(HPK1, MAP4K1).

[0682] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 하나 이상의 T 세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 저해제와 조합된다. 예시적인 T 세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 프로그램 세포사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 수퍼패밀리 구성원 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련 단백질(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유 단백질(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 유전자 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈렉틴 9(LGALS9); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1). 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제는 하나 이상의 T 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제와 조합된다. 예시적인 T 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 4(TNFRSF4, OX40); TNF 수퍼패밀리 구성원 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 접착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4), 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 접착 분자(PVR, CD155)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110]을 참조한다.

[0683] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 하나 이상의 NK 세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 저해제와 조합된다. 예시적인 NK 세포 저해성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 비제한적으로, 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세

포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 및 살해세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94)이 포함된다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제는 하나 이상의 NK 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 작용제 또는 활성화제와 조합된다. 예시적인 NK 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체에는, 비제한적으로, CD16, CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4); 살해세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); SLAM 패밀리 구성원 7(SLAMF7)을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Davis et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75]; 문헌[Fang et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54]; 및 문헌[Chiossone et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688]을 참조한다.

[0684] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 저해제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1) 또는 CTLA4의 단백질성(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방체) 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 저해제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1) 또는 CTLA4의 유기 소분자 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD274 또는 PDCD1의 소분자 저해제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550 및 MAX10181로 이루어지는 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, CTLA4의 소분자 저해제는 BPI-002를 포함한다.

[0685] 병용투여될 수 있는 CTLA4의 저해제의 예에는, 비제한적으로, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002뿐 아니라, 다중특이적 저해제인 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4) 및 AK-104(CTLA4/PD-1)가 포함된다.

[0686] 병용투여될 수 있는 PD-L1(CD274) 또는 PD-1(PDCD1)의 저해제의 예에는, 비제한적으로, 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), 세미플리맙(cemiplimab), 피딜리주맙(pidilizumab), AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙(spartalizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두르발루맙(durvalumab), BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317(티스렐리주맙(tislelizumab)), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001(토리팔리맙(toripalimab)), JNJ-63723283, 게놀림주맙(genolimzumab)(CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210(캄렐리주맙(camrelizumab)), Sym-021, ABBV-181(부디갈리맙(budigalimab)), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042(도스탈리맙(dostarlimab)), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155), KN-035, IBI-308(신틸리맙(sintilimab)), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181뿐만 아니라, 다중특이적 저해제인 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), M7824(PD-L1/TGFβ-EC 도메인), CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1) 및 INBRX-105(4-1BB/PDL1)가 포함된다.

[0687] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제는 항-TIGIT 항체, 예컨대 BMS-986207, RG-6058 및 AGEN-1307과 조합된다.

[0688] <u>TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 구성원 작용제 또는 활성화제</u>

[0689] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제제는 하나 이상의 TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 구성원의 작용제, 예를 들어 하기 중 하나 이상의 작용제와 조합된다: TNFRSF1A(NCBI 유전자 번호 7132), TNFRSF1B(NCBI 유전자 번호 7133), TNFRSF4(OX40, CD134; NCBI 유전자 번호 7293), TNFRSF5(CD40; NCBI 유전자 번호 958), TNFRSF6(FAS, NCBI 유전자 번호 355), TNFRSF7(CD27, NCBI 유전자 번호 939), TNFRSF8(CD30, NCBI 유전자 번호 943), TNFRSF9(4-1BB, CD137, NCBI 유전자 번호 3604), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1, NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2, NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3, NCBI 유전자 번호 8794), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4, NCBI 유전자 번호 8793), TNFRSF11A(CD265, RANK, NCBI 유전자 번호 8792), TNFRSF11B(NCBI 유전자 번호 4982), TNFRSF12A(CD266, NCBI 유전자 번호 51330), TNFRSF13B(CD267, NCBI 유전자 번호 23495), TNFRSF13C(CD268, NCBI 유전자 번호 115650), TNFRSF16(NGFR, CD271, NCBI 유전자 번호 4804), TNFRSF17(BCMA, CD269, NCBI 유전자 번호 608), TNFRSF18(GITR, CD357, NCBI 유전자 번호 8784), TNFRSF19(NCBI 유전자 번호 55504), TNFRSF21(CD358, DR6, NCBI 유전자 번호 27242) 및 TNFRSF25(DR3, NCBI 유전자 번호 8718).

[0690] 병용투여될 수 있는 항-TNFRSF4(OX40) 항체의 예에는, 비제한적으로, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562(타볼릭시

주맙(tavolixizumab)), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, 및 WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 및 WO2018089628에 기재된 것들이 포함된다.

[0691] 병용투여될 수 있는 항-TNFRSF5(CD40) 항체의 예에는, 비제한적으로, RG7876, SEA-CD40, APX-005M 및 ABBV-428이 포함된다.

[0692] 일부 실시 형태에서, 항-TNFRSF7(CD27) 항체 바릴루맙(varlilumab)(CDX-1127)이 병용투여된다.

[0693] 병용투여될 수 있는 항-TNFRSF9(4-1BB, CD137) 항체의 예에는, 비제한적으로, 우렐루맙(urelumab), 우토밀루맙(utomilumab)(PF-05082566), AGEN2373 및 ADG-106이 포함된다.

[0694] 병용투여될 수 있는 항-TNFRSF18(GITR) 항체의 예에는, 비제한적으로, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, 및 WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 및 WO2018089628에 기재된 것들이 포함된다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF4(OX40)와 TNFRSF18(GITR)을 동시에 표적으로 하는 항체 또는 이의 단편이 병용투여된다. 이러한 항체는, 예를 들어 WO2017096179와 WO2018089628에 기재되어 있다.

[0695] 이중특이적 및 삼중특이적 자연살해(NK) 세포 인게이저

[0696] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 NK 세포 활성화 수용체, 예를 들어 CD16A, C형 렉틴 수용체(CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H 및 NKG2F), 천연 세포독성 수용체(NKp30, NKp44 및 NKp46), 살해세포 C형 렉틴 유사 수용체(NKp65, NKp80), Fc 수용체 FcγR(이는 항체 의존성 세포독성을 매개함), SLAM 패밀리 수용체(예를 들어, 2B4, SLAM6 및 SLAM7), 살해세포 면역글로불린 유사 수용체(KIR)(KIR-2DS 및 KIR-3DS), DNAM-1 및 CD137(41BB)에 대한 이중특이적 NK 세포 인게이저(BiKE) 또는 삼중특이적 NK 세포 인게이저(TriKE)(예를 들어, Fc를 갖지 않음), 또는 이중특이적 항체(예를 들어, Fc를 가짐)와 조합된다. 필요에 따라, 항-CD16 결합 이중특이적 분자는 Fc를 가질 수도 있고 갖지 않을 수도 있다. 병용투여될 수 있는 예시적인 이중특이적 NK 세포 인게이저는 CD16과 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 HIV 관련 항원을 표적으로 한다. BiKE 및 TriKE는, 예를 들어, 문헌[Felices, et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346]; 문헌[Fang et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54]에 기재되어 있다. 삼중특이적 NK 세포 인게이저(TRiKE)의 예에는, 비제한적으로, OXS-3550, HIV-TriKE 및 CD16-IL-15-B7H3 TriKe가 포함된다.

[0697] 인돌아민-피롤-2,3-다이옥시게나제 1(IDO1) 저해제

[0698] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1; NCBI 유전자 번호 3620) 저해제와 조합된다. IDO1 저해제의 예에는, 비제한적으로, BLV-0801, 에파카도스타트(epacadostat), F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, 인독시모드(indoximod), NKTR-218, NLG-919 기반 백신, PF-06840003, 피라노나프토퀴논 유도체(SN-35837), 레스미노스타트, SBLK-200802, BMS-986205, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 및 LY-3381916이 포함된다.

[0699] 톨 유사 수용체(TLR) 작용제

[0700] 다양한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 톨 유사 수용체(TLR)의 작용제, 예를 들어, TLR1(NCBI 유전자 번호 7096), TLR2(NCBI 유전자 번호 7097), TLR3(NCBI 유전자 번호 7098), TLR4(NCBI 유전자 번호 7099), TLR5(NCBI 유전자 번호 7100), TLR6(NCBI 유전자 번호 10333), TLR7(NCBI 유전자 번호 51284), TLR8(NCBI 유전자 번호 51311), TLR9(NCBI 유전자 번호 54106), 및/또는 TLR10(NCBI 유전자 번호 81793)의 작용제와 조합된다. 병용투여될 수 있는 TLR7 작용제의 예에는, 비제한적으로, AL-034, DSP-0509, GS-9620(베사톨리모드(vesatolimod)), 베사톨리모드 유사체, LHC-165, TMX-101(이미퀴모드(imiquimod)), GSK-2245035, 레시퀴모드(resiquimod), DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, 및 US20100143301(Gilead Sciences), US20110098248(Gilead Sciences), US20090047249(Gilead Sciences), US20140045849(Janssen), US20140073642(Janssen), WO2014/056953(Janssen), WO2014/076221(Janssen), WO2014/128189(Janssen), US20140350031(Janssen), WO2014/023813(Janssen), US20080234251(Array Biopharma), US20080306050(Array Biopharma), US20100029585(Ventirx Pharma), US20110092485(Ventirx Pharma), US20110118235(Ventirx Pharma), US20120082658(Ventirx Pharma), US20120219615(Ventirx Pharma), US20140066432(Ventirx Pharma), US20140088085(Ventirx Pharma), US20140275167(Novira Therapeutics) 및 US20130251673(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물이 포함된다. TLR7/TLR8 작용제의 예에는, 비제한적으로, NKTR-262, 텔라톨리모드(telratolimod) 및 BDB-001이 포함된다. TLR8 작용제의 예에는, 비제한적으로, E-6887, IMO-4200, IMO-8400,

IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드(motolimod), 레시퀴모드, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, 및 US20140045849(Janssen), US20140073642(Janssen), WO2014/056953(Janssen), WO2014/076221(Janssen), WO2014/128189(Janssen), US20140350031(Janssen), WO2014/023813(Janssen), US20080234251(Array Biopharma), US20080306050(Array Biopharma), US20100029585(Ventirx Pharma), US20110092485(Ventirx Pharma), US20110118235(Ventirx Pharma), US20120082658(Ventirx Pharma), US20120219615(Ventirx Pharma), US20140066432(Ventirx Pharma), US20140088085(Ventirx Pharma), US20140275167(Novira Therapeutics) 및 US20130251673(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물이 포함된다. TLR9 작용제의 예에는, 비제한적으로, AST-008, 코비톨리모드(cobitolimod), CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, 리테니모드(litenimod), MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드(agatolimod), DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레피톨리모드(lefitolimod)(MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, 틸소톨리모드(tilsotolimod) 및 PUL-042가 포함된다. TLR3 작용제의 예에는, 린타톨리모드, poly-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 및 ND-1.1이 포함된다. TLR4 작용제에는, 비제한적으로, G-100과 GSK-1795091이 포함된다.

[0701] CDK 저해제 또는 길항제

[0702] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 CDK 저해제 또는 길항제와 조합된다. 일부 실시형태에서, CDK 저해제 또는 길항제는 VS2-370으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0703] STING 작용제, RIG-I 및 NOD2 조절제

[0704] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 인터페론 유전자 자극제(STING)와 조합된다. 일부 실시형태에서, STING 수용체 작용제 또는 활성화제는 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, STING 작용제(잠복 HIV), 5,6-다이메틸잔테논-4-아세트산(DMXAA), 사이클릭-GAMP(cGAMP) 및 사이클릭-다이-AMP로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 RGT-100과 같은 RIG-I 조절제, 또는 SB-9200 및 IR-103과 같은 NOD2 조절제와 조합된다.

[0705] LAG-3 및 TIM-3 저해제

[0706] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 항-TIM-3 항체, 예컨대 TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390과 조합된다.

[0707] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 항-LAG-3(림프구 활성화) 항체, 예컨대 렐라틀리맙(relatlimab)(ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385와 조합된다.

[0708] 인터류킨 작용제

[0709] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 하기와 같은 인터류킨 작용제와 조합된다: IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12 작용제; IL-2 작용제의 예, 예컨대 프로류킨(proleukin)(알데스류킨(aldesleukin), IL-2); BC-IL(Cel-Sci), PEG화 IL-2(예를 들어, NKTR-214); IL-2의 변형된 변이체(예를 들어, THOR-707), 벰페그알데스류킨(bempegaldesleukin), AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; IL-15 작용제의 예, 예컨대 ALT-803, NKTR-255 및 hetIL-15, 인터류킨-15/Fc 융합 단백질, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, IL-15 Synthorin(PEG화 IL-15), P-22339 및 IL-15-PD-1 융합 단백질 N-809; 비제한적으로, CYT-107을 포함하는 IL-7의 예.

[0710] 본 발명의 제제와 조합될 수 있는 추가의 면역 기반 치료제의 예에는, 비제한적으로, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n3, PEG화 인터페론 알파, 인터페론 감마; FLT3 작용제, 예컨대 CDX-301, GS-3583, 게폰(gepon), 노름페론(normferon), 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b 및 RPI-MN이 포함된다.

[0711] **포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 저해제**

[0712] PI3K 저해제의 예에는, 비제한적으로, 이델라리십(idelalisib), 알펠리십(alpelisib), 부팔리십(buparlisib), CAI 오로테이트, 코판리십(copanlisib), 두벨리십(duvelisib), 게다톨리십(gedatolisib), 네라티닙(neratinib), 파눌리십(panulisib), 페리포신(perifosine), 픽틸리십(pictilisib), 필라랄리십(pilaralisib), 푸퀴티닙 메실레이트(puquitinib mesylate), 리고세르팁(rigosertib), 리고세르팁 나트륨, 소놀리십(sonolisib), 타셀리십(taselisib), AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 및 ZSTK-

474가 포함된다.

[0713] 알파-4/베타-7 길항제

[0714] 인테그린 알파-4/베타-7 길항제의 예에는, 비제한적으로, PTG-100, TRK-170, 아브릴루맙(abrilumab), 에트롤리주맙(etrolizumab), 카로테그라스트 메틸(carotegrast 메틸) 및 베돌리주맙(vedolizumab)이 포함된다.

[0715] HPK1 저해제

[0716] HPK1 저해제의 예에는, 비제한적으로, ZYF-0272와 ZYF-0057이 포함된다.

[0717] HIV 표적화 항체

[0718] HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질의 예에는, 비제한적으로, DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, TandAb®, Fab 유도체, bNAb(광범위 중화 HIV-1 항체), TMB-360, TMB-370, 및 HIV gp120 또는 gp41을 표적으로 하는 것들, HIV를 표적으로 하는 항체 동원 분자, 항-CD63 단클론 항체, 항-GB 바이러스 C 항체, 항-GP120/CD4, gp120 이중특이적 단클론 항체, CCR5 이중특이적 항체, 항-Nef 단일 도메인 항체, 항-Rev 항체, 낙타 유래 항-CD18 항체, 낙타 유래 항-ICAM-1 항체, DCVax-001, gp140 표적화 항체, gp41 기반 HIV 치료용 항체, 인간 재조합 mAb(PGT-121), PGT121.414.LS, 이발리주맙(ibalizumab), 이발리주맙(제2세대), Immuglo, MB-66, KLIC를 표적으로 하는 클론 3 인간 단클론 항체(HIV 감염), GS-9721, BG-HIV, VRC-HIVMAB091-00-AB가 포함된다.

[0719] 다양한 bNAb가 사용될 수 있다. 예로는 항체 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, 및 10-1074GM을 비롯하여, 미국 특허 제8,673,307호, 제9,493,549호, 제9,783,594호, 제10,239,935호, US2018371086호, US2020223907호, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008, PCT/US2015/41272 및 WO2017/096221에 기재된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 추가의 예는 문헌[Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)], 문헌[Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013)], 문헌[Scheid, et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011)], 문헌[Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009)], 문헌[Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)], 문헌[Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(1):225-44 (2013)]에 기재된 것들, 예컨대 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81(이들 모두는 gp41의 MPER에 결합함); PG9, PG16, CH01-04(이들 모두는 V1V2-글리칸에 결합함), 2G12(이는 외측 도메인 글리칸에 결합함); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, 및 8ANC131(이들 모두는 CD4 결합 부위에 결합함)을 포함한다.

[0720] 병용 요법에서 제2 치료제로 사용될 수 있는 추가의 광범위 중화 항체는 예를 들어, 미국 특허 제8,673,307호; 제9,493,549호; 제9,783,594호; 및 WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO2014/063059; WO 2014/089152; WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640에 기재되어 있으며, 이들은 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 추가의 예로는 문헌[Sajadi et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795]; 문헌[Sajadi et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64]; 문헌[Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012)], 문헌[Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)], 문헌[Scheid, et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011)], 문헌[Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009)], 문헌[Eroshkin et al., Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014)], 문헌[Mascola et al., Immunol Rev., 254(1):225-44 (2013)]에 기재된 것들, 예컨대 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 10-1074 및 LN01(이들 모두는 gp41의 MPER에 결합함)을 포함한다.

[0721] 추가의 항체의 예에는, 비제한적으로, 바비툭시맙(bavituximab), UB-421, BF520.1, BiIA-SG, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, CAP256V2LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, C13hmAb, GS-9722(엘리포비맙(elipovimab)), DH411-2, BG18, GS-9721, GS-9723, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010(이필리무맙), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m,

PGDM1400, MDX010(이필리무맙), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E 및 VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 및 VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, 및 LN01이 포함된다.

[0722] HIV 이중특이적 및 삼중특이적 항체의 예에는, 비제한적으로, MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, TMB-이중특이적, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01이 포함된다.

[0723] 생체 내 전달 bNAb의 예에는 AAV8-VRC07; mRNA 인코딩 항 HIV 항체 VRC01; 및 조작된 B 세포 인코딩 3BNC117이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다(문헌[Hartweger et al., *J. Exp Med*. 2019, 1301]).

[0724] 약동학적 인핸서

[0725] 약동학적 인핸서의 예에는, 비제한적으로, 코비시스타트와 리토나비르가 포함된다.

[0726] 추가의 치료제

[0727] 추가의 치료제의 예에는, 비제한적으로, WO 2004/096286(Gilead Sciences), WO 2006/015261(Gilead Sciences), WO 2006/110157(Gilead Sciences), WO 2012/003497(Gilead Sciences), WO 2012/003498(Gilead Sciences), WO 2012/145728(Gilead Sciences), WO 2013/006738(Gilead Sciences), WO 2013/159064(Gilead Sciences), WO 2014/100323(Gilead Sciences), US 2013/0165489(University of Pennsylvania), US 2014/0221378(Japan Tobacco), US 2014/0221380(Japan Tobacco), WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792(Pharma Resources), US 20140221356(Gilead Sciences), US 20100143301(Gilead Sciences) 및 WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)에 개시된 화합물이 포함된다.

[0728] HIV 백신

[0729] HIV 백신의 예에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 펩티드 백신, 재조합 서브유닛 단백질 백신, 생 벡터 백신, DNA 백신, HIV MAG DNA 백신, CD4 유래 펩티드 백신, 백신 조합물, 아데노바이러스 벡터 백신(아데노바이러스 벡터, 예컨대 Ad5, Ad26 또는 Ad35), 유인원 아데노바이러스(침팬지, 고릴라, 레서스 원숭이, 즉, rhAd), 아데노연관바이러스 벡터 백신, 침팬지 아데노바이러스 백신(예를 들어, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), 콕사키바이러스 기반 백신, 장바이러스 기반 백신, 고릴라 아데노바이러스 백신, 렌티바이러스 벡터 기반 백신, 아레나바이러스 백신(예컨대, LCMV, Pichinde), 2분할 또는 3분할된 아레나바이러스 기반 백신, 삼량체 기반 HIV-1 백신, 홍역 바이러스 기반 백신, 플라비바이러스 벡터 기반 백신, 담배 모자이크 바이러스 벡터 기반 백신, 수두대상포진 바이러스 기반 백신, 인간 파라인플루엔자 바이러스 3(PIV3) 기반 백신, 폭스바이러스 기반 백신(변형된 백시니아 바이러스 안카라(MVA), 오르토폭스바이러스 유래 NYVAC 및 아비폭스바이러스 유래 ALVAC(카나리폭스 바이러스(canarypox virus)) 균주); 계두 바이러스 기반 백신, 랍도바이러스 기반 백신(예컨대, VSV 및 마라바바이러스); 재조합 인간 CMV(rhCMV) 기반 백신, 알파바이러스 기반 백신(예컨대, 셈리키 삼림 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염 바이러스 및 신드비스 바이러스); (문헌[Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, 2017, DOI: 10.1128/CVI.00298-16] 참조); LNP 제형화된 mRNA 기반 치료용 백신; LNP 제형화된 자가 복제 RNA/자가 증폭 RNA 백신.

[0730] 백신의 예는 하기를 포함한다: AAVLP-HIV 백신, AE-298p, 항-CD40.Env-gp140 백신, Ad4-EnvC150, BG505 SOSIP.664 gp140 면역증강 백신, BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 면역증강 백신, ChAdOx1.tHIVconsv1 백신, CMV-MVA 트리플렉스 백신, ChAdOx1.HTI, Chimigen HIV 백신, ConM SOSIP.v7 gp140, ALVAC HIV(vCP1521), AIDSVAX B/E(gp120), 단량체성 gp120 HIV-1 아형 C 백신, MPER-656 리포좀 서브유닛 백신, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001(CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, 멀티클레이드 DNA 재조합 아데노바이러스-5(rAd5), rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, HIV-TriMix-mRNA 백신, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, 폴리-ICLC 면역증강 백신, TatImmune, GTU-multiHIV(FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, rVSVIN HIV-1 gag 백신, SeV-EnvF, SeV-Gag 백신, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, 에피토프-기반 HIV 백신을 유도하는 N123-VRC-34.01, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4(Ad4-env 클레이드 C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, ENOB-HV-12, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5

gag/pol/nef/nev(HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, SCaVII를 발현하는 DNA 및 Sev 벡터 백신, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV 백신, Ad26.Mod.HIV + MVA 모자이크 백신 + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001, 및 바이러스-유사 입자 백신, 예컨대 가성비리온 백신, CombiVICHvac, LFn-p24 B/C 융합 백신, GTU-기반 DNA 백신, HIV gag/pol/nef/env DNA 백신, 항-TAT HIV 백신, 콘쥬게이트 폴리펩티드 백신, 수지상-세포 백신(예컨대, 더마비르), gag-기반 DNA 백신, GI-2010, gp41 HIV-1 백신, HIV 백신(PIKA 보조제), i-key/MHC 클래스 II 에피토프 하이브리드 펩티드 백신, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, 멀티클레이드 Env 백신, MVA 백신, Pennvax-GP, pp71-결핍 HCMV 벡터 HIV gag 백신, rgp160 HIV 백신, RNActive HIV 백신, SCB-703, Tat Oyi 백신, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + 로미뎁신, 변이체 gp120 폴리펩티드 백신, rAd5 gag-pol env A/B/C 백신, DNA.HTI 및 MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; eOD-GT8 60mer 기반 백신, PD-201401, env(A, B, C, A/E)/gag(C) DNA 백신, gp120(A,B,C,A/E) 단백질 백신, PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, EnvSeq-1 Envs HIV-1 백신(GLA-SE 보조), HIV p24gag 프라임-부스트 플라스미드 DNA 백신, HIV-1 iglb12 중화 VRC-01 항체 자극 항-CD4 백신, 아레나바이러스 벡터 기반 백신(Vaxwave, TheraT), MVA-BN HIV-1 백신 요법, mRNA 기반 예방용 백신, VPI-211, 다량체성 HIV gp120 백신(Fred Hutchinson 암 센터), TBL-1203HI, CH505 TF chTrimer, CD40.HIVRI.Env 백신, Drep-HIV-PT-1, mRNA-1644 및 mRNA-1574.

[0731] 산아제한(피임) 병용요법

[0732] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 산아제한 또는 피임 요법과 조합된다. 본 발명의 제제와 조합될 수 있는 산아제한(피임)에 사용되는 치료제에는, 비제한적으로, 시프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 데소게스트렐(desogestrel), 디에노게스트(dienogest), 드로스피레논(drospirenone), 에스트라디올 발레레이트(estradiol valerate), 에티닐 에스트라디올, 에티노디올(ethynodiol), 에토노게스트렐(etonogestrel), 레보메폴레이트(levomefolate), 레보노르게스트렐(levonorgestrel), 리네스트레놀(lynestrenol), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 메스트라놀(mestranol), 미페프리스톤(mifepristone), 미소프로스톨(misoprostol), 노메게스트롤 아세테이트(nomegestrol acetate), 노렐게스트로민(norelgestromin), 노레틴드론(norethindrone), 노레티노드렐(noretynodrel), 노르게스티메이트(norgestimate), 오르멜록시펜(ormeloxifene), 세게스테르손 아세테이트(segestersone acetate), 울리프리스탈 아세테이트(ulipristal acetate), 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0733] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 아트리플라®(에파비렌즈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 콤플레라®(에비플레라®; 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 스트리빌드®(엘비테그라비르, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈); 트루바다®(테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 엠트리시타빈; TDF+FTC); 데스코비®(테노포비르 알라페나미드 및 엠트리시타빈); 오데프세이®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈 및 릴피비린); 젠보야®(테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 코비시스타트 및 엘비테그라비르); 빅타비®(빅테그라비르 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 알라페나미드), 아데포비르; 아데포비르 디피복실; 코비시스타트; 엠트리시타빈; 테노포비르; 테노포비르 알라페나미드 및 엘비테그라비르; 테노포비르 알라페나미드 + 엘비테그라비르(직장용 제형, HIV 감염); 테노포비르 디소프록실; 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 테노포비르 알라페나미드; 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트; 트리멕®(돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘); 돌루테그라비르, 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; 랄테그라비르; PEG화 랄테그라비르; 랄테그라비르 및 라미부딘; 라미부딘 + 로피나비르 + 리토나비르 + 아바카비르; 마라비록; 테노포비르 + 엠트리시타빈 + 마라비록, 엔푸비르티드; 알루비아®(칼레트라®; 로피나비르 및 리토나비르); 콤비비르®(지도부딘 및 라미부딘; AZT+3TC); 엡지콤®(리벡사®; 아바카비르 설페이트 및 라미부딘; ABC+3TC); 트리지비르®(아바카비르 설페이트, 지도부딘 및 라미부딘; ABC+AZT+3TC); 릴피비린; 릴피비린 하이드로클로라이드; 아타자나비르 설페이트 및 코비시스타트; 아타자나비르 및 코비시스타트; 다루나비르 및 코비시스타트; 아타자나비르; 아타자나비르 설페이트; 돌루테그라비르; 엘비테그라비르; 리토나비르; 아타자나비르 설페이트 및 리토나비르; 다루나비르; 라미부딘; 프로라스틴; 포삼프레나비르; 포삼프레나비르 칼슘 에파비렌즈; 에트라비린; 넬피나비르; 넬피나비르 메실레이트; 인터페론; 디다노신; 스타부딘; 인디나비르; 인디나비르 설페이트; 테노포비르 및 라미부딘; 지도부딘; 네비라핀; 사퀴나비르; 사퀴나비르 메실레이트; 알데스류킨; 잘시타빈; 티프라나비르; 암프레나비르; 델라비르딘; 델라비르딘 메실레이트; Radha-108(레셉톨); 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 에파비렌즈, 라미부딘 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트; 포스파지드; 라미부딘, 네비라핀 및 지도부딘; 아바카비르; 및 아바카비르 설페이트로부터 선택되는 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제와 조합된다.

[0734] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, 및 HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제와 조합된다. 또 다른 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, 및 HIV 프로테아제 저해 화합물과 조합된다. 추가의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 적어도 1종의 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 인테그라제 저해제 및 약동학적 인핸서와 조합된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제와 조합된다.

[0735] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 돌루테그라비르, 카보테그라비르, 이슬라트라비르, 다루나비르, 빅테그라비르, 엘설파비린, 릴피비린 및 레나카파비르로부터 선택되는 제1 추가의 치료제, 및 엠트리시타빈 및 라미부딘으로부터 선택되는 제2 추가의 치료제와 조합된다.

[0736] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제제 또는 이의 약제학적 조성물은 시프로테론 아세테이트, 데소게스트렐, 디에노게스트, 드로스피레논, 에스트라디올 발레레이트, 에티닐 에스트라디올, 에티노디올, 에토노게스트렐, 레보메폴레이트, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 미페프리스톤, 미소프로스톨, 노메게스트롤 아세테이트, 노르엘게스트로민, 노르에틴드론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 오르멜록시펜, 세게스테르손 아세테이트, 울리프리스탈 아세테이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 제1 추가의 치료제(피임제)와 조합된다.

[0737] 유전자 요법 및 세포 요법

[0738] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 유전자 또는 세포 요법과 조합된다. 유전자 요법과 세포 요법에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 유전자를 침묵시키는 유전자 변형; 감염된 세포를 직접 사멸시키는 유전적 접근법; 감염된 세포에 대한 면역반응을 증강시키기 위해 환자의 자체 면역계의 대부분을 대체하거나, 감염된 세포를 사멸시키기 위해 환자의 자체 면역계를 활성화시키거나, 감염된 세포를 발견하여 사멸시키도록 설계된 면역세포의 주입; 세포 활성을 조절하여 감염에 대한 내인성 면역반응을 추가로 변경하기 위한 유전적 접근법. 세포 요법의 예에는, 비제한적으로, LB-1903, ENOB-HV-01, ENOB-HV-21, ENOB-HV-31, GOVX-B01, ALDH1을 과발현하는 HSPC(LV-800, HIV 감염), AGT103-T 및 SupT1 세포 기반 요법이 포함된다. 수지상 세포 요법의 예에는, 비제한적으로, AGS-004가 포함된다. CCR5 유전자 편집제에는, 비제한적으로, SB-728T, SB-728-HSPC가 포함된다. CCR5 유전자 저해제에는, 비제한적으로, Cal-1, 및 렌티바이러스 벡터 CCR5 shRNA/TRIM5알파/TAR 디코이(decoy) 형질도입된 자가 CD34 양성 조혈 전구 세포(HIV 감염/HIV 관련 림프종)가 포함된다. 일부 실시형태에서, C34-CCR5/C34-CXCR4 발현 CD4 양성 T세포는 하나 이상의 다중특이적 항원 결합 분자와 병용투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 AGT-103 형질도입된 자가 T 세포 요법 또는 AAV-eCD4-Ig 유전자 요법과 병용투여된다.

[0739] 유전자 편집제

[0740] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 유전자 편집제, 예를 들어 HIV 표적화된 유전자 편집제와 조합된다. 다양한 실시형태에서, 게놈 편집 시스템은 CRISPR/Cas9 복합체, 아연 핑거 뉴클레아제 복합체, TALEN 복합체, 호밍 엔도뉴클레아제 복합체 및 메가뉴클레아제 복합체로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 예시적인 HIV 표적화 CRISPR/Cas9 시스템에는, 비제한적으로, EBT-101이 포함된다.

[0741] CAR-T 세포 요법

[0742] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 면역 이펙터 세포 집단과 병용투여될 수 있으며, 여기서 CAR은 HIV 항원 결합 도메인을 포함한다. HIV 항원에는, HIV 외피 단백질 또는 이의 일부, gp120 또는 이의 일부, gp120 상의 CD4 결합 부위, gp120 상의 CD4 유도 결합 부위, gp120 상의 N 글리칸, gp120의 V2, gp41 상의 막 근위 영역이 포함된다. 면역 이펙터 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, T 세포는 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 이들의 조합이다. 세포는 자가 또는 동종이계일 수 있다. HIV CAR-T의 예는 A-1801, A-1902, 컨버터블(convertible) CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, 항-HIV duoCAR-T, 항-CD4 CART 세포 요법, CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T 세포, 이중 항-CD4 CART-T 세포 요법(CD4 CAR+C34-CXCR4 T 세포), 항-CD4 MicAbody 항체 + 항-MicAbody CAR T 세포 요법(iNKG2D CAR, HIV 감염), GP-120 CAR-T 요법, CD4 CAR을 발현하도록 유전자 조작된 자가 조혈줄기세포 및 C46 펩티드를 포함한다.

[0743] TCR T 세포 요법

[0744] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제는 TCR-T 세포 집단과 조합된다. TCR-T 세포는 바이러스 감염된 세포의 표면에 존재하는 HIV 유래 펩티드, 예를 들어 ImmTAV를 표적화하도록 조작된다.

[0745] B 세포 요법

[0746] 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 항원 결합 단편은 광범위 중화 항체, 예컨대 3BNC117을 발현하도록 유전자 조작된 B 세포 집단과 조합된다(문헌[Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 May 2019]).

[0747] 본 명세서에 개시된 화합물(예를 들어, 임의의 화학식 I의 화합물)은 화학식 I의 화합물의 임의의 투여량(예를 들어, 화합물 1 mg 내지 500 mg)으로 1종, 2종, 3종 또는 4종의 추가의 치료제와 조합될 수 있다.

[0748] 하나의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 1종 이상(예를 들어, 1종, 2종, 3종, 1종 또는 2종, 또는 1종 내지 3종)의 추가의 치료제와 조합하여 포함하는 키트가 제공된다.

[0749] 하나의 실시형태에서, 키트의 추가의 치료제(들)는 HIV 프로테아제 저해제, HIV 비뉴클레오시드 또는 비뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 침입 저해제, HIV 성숙 저해제, 면역조절제, 면역요법제, 항체-약물 복합체, 유전자 변형제, 유전자 편집제(예컨대, CRISPR/Cas9, 아연 핑거 뉴클레아제, 호밍 뉴클레아제, 합성 뉴클레아제, TALEN), 세포 요법(예컨대, 키메라 항원 수용체 T 세포, CAR-T 및 조작된 T 세포 수용체, TCR-T, 자가 T 세포 요법), HIV 캡시드를 표적으로 하는 화합물, 잠복기 역전제, HIV bNAb, 면역 기반 치료제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 저해제, HIV 항체, 광범위 중화 HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질, HIV p17 매트릭스 단백질 저해제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 아이소머라제 A 조절제, 단백질 다이설파이드 아이소머라제 저해제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV 바이러스 감염 인자 저해제, TAT 단백질 저해제, HIV Nef 조절제, Hck 티로신 키나제 조절제, 혼합 계통 키나제-3(MLK-3) 저해제, HIV 스플라이싱 저해제, Rev 단백질 저해제, 인테그린 길항제, 핵단백질 저해제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 저해제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 저해제, 수지상 ICAM-3 포획 비인테그린 1 저해제, HIV GAG 단백질 저해제, HIV POL 단백질 저해제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가제 저해제, 데옥시시티딘 키나제 저해제, 사이클린 의존성 키나제 저해제, 전구단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카제 DDX3X 저해제, 역전사효소 프라이밍 복합체 저해제, G6PD 및 NADH-옥시다제 저해제, 약동학적 인핸서, HIV 유전자 요법, HIV 백신, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 항 HIV 치료제이다.

[0750] 일부 실시형태에서, 키트의 추가의 치료제(들)는 HIV 복합제, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 저해제, HIV 역전사효소 저해제, HIV 인테그라제 저해제, HIV 비촉매부위(또는 알로스테릭) 인테그라제 저해제, HIV 침입(융합) 저해제, HIV 성숙 저해제, 잠복기 역전제, 캡시드 저해제, 면역 기반 치료제, PI3K 저해제, HIV 항체, 이중특이적 항체 및 "항체 유사" 치료용 단백질, 및 이들의 조합에서 선택된다.

[0751] 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, 및 HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제를 포함한다. 다른 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, 및 HIV 프로테아제 저해 화합물을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, HIV 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 및 약동학적 인핸서를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 적어도 1종의 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 인테그라제 저해제, 및 약동학적 인핸서를 포함한다. 다른 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, 2종의 HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, HIV 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 저해제, 및 HIV 캡시드 저해제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, HIV 뉴클레오시드 역전사효소 저해제 및 HIV 캡시드 저해제를 포함한다. 특

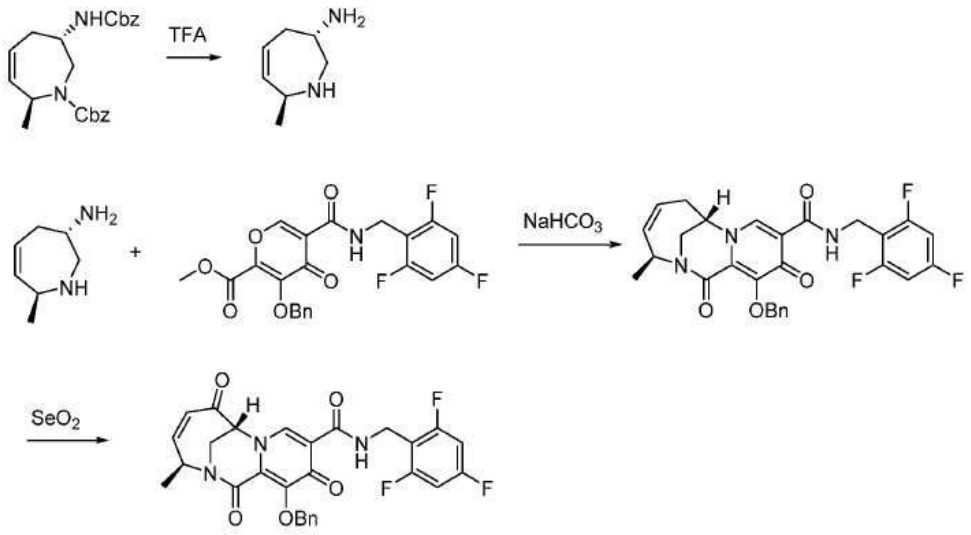
정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, HIV 캡시드 저해제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 HIV bNAb를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 HIV bNAb, 및 HIV 캡시드 저해제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 1종, 2종, 3종 또는 4종의 HIV bNAb, HIV 캡시드 저해제, 및 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 저해제를 포함한다.

[0752] HIV 장시간 작용형 요법

[0753] 장시간 작용형 요법으로서 개발되고 있는 약물의 예는 카보테그라비르, 릴피비린, 임의의 인테그라제 LA, VM-1500 LAI, 마라비록(LAI), 테노포비르 임플란트, 이슬라트라비르 임플란트, 도라비린, 랄테그라비르 및 장시간 작용형 돌루테그라비르를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0754] **VII.실시예**

[0755] **중간체 A: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**



[0756]

[0757] *단계 1: (3S,7S)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민의 합성:*

[0758] 트라이플루오로아세트산 (20 mL)을 벤질 (3S,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (6.2 g, 15.7 mmol)에 첨가하여, 반응물을 4시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 조물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0759] *단계 2: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

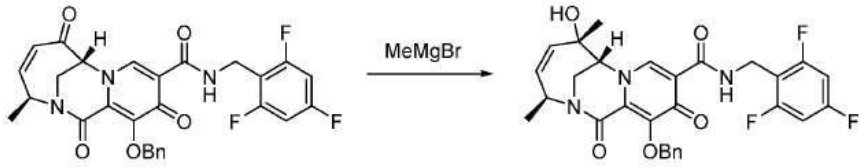
[0760] 메탄올 (300 mL) 및 물 (30 mL)을 메틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-5-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-4H-피란-2-카르복실레이트 (6.75 g, 15.7 mmol) 및 (3S,7S)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민 (전단계의 반응 조물질)에 첨가하였다. 실온에서, $NaHCO_3$ (13.2 g, 157 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 5시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음에, 아세트산에틸을 첨가하여, 포화 염화암모늄 용액으로 세정하였다. 유기층을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM으로 용리함)로 정제하여, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 524.11 [M+H]+.

[0761] *단계 3: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[0762] 이산화셀렌 (17.4 g, 157 mmol)을 다이옥산 (160 mL) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-

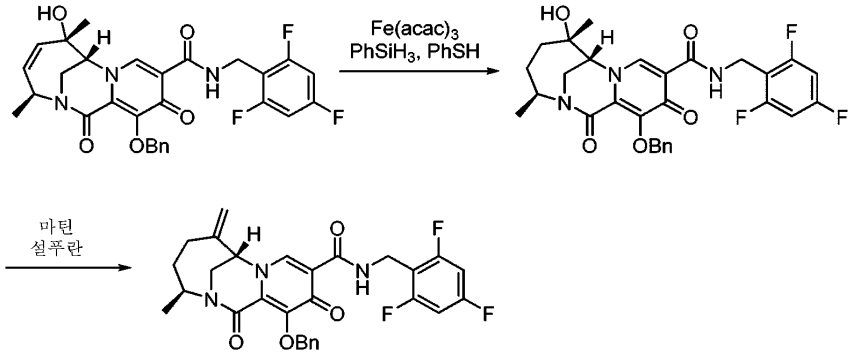
(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라히이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (전단계의 생성물, 15.7 mmol)에 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 하룻밤 동안 105℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 고체를 여과하였다. 여과액을 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 용액을 사용하여 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (40-100% 아세트산에틸/헥산으로 용리함)로 정제하여, (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라히이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 538.095 [M+H]+.

[0763] **중간체 B: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**

[0764] 

[0765] (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (132 mg, 0.246 mmol)를 무수 THF (3.0 mL)에 용해시키고, 얻어진 혼합물을 -20℃로 냉각시켰다. 이러한 교반된 냉각 혼합물에, 브롬화메틸마그네슘의 3.0 M 에테르 용액 (0.41 mL, 1.23 mmol)을 첨가하였다. 20분간 교반한 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭(quenching)하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하였다. MS (m/z) 553.95 [M+H]+.

[0766] **중간체 C: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**

[0767] 

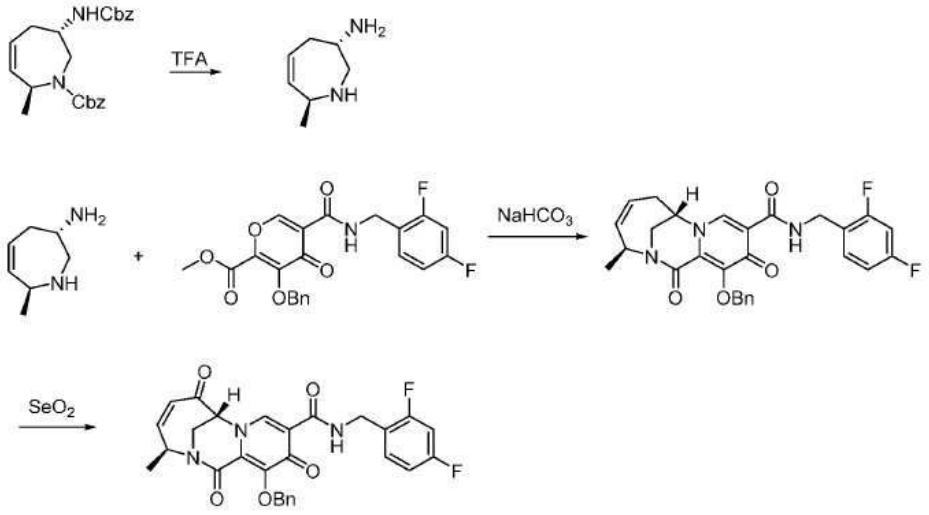
[0768] *단계 1: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[0769] 둥근 바닥 플라스크에 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (3.15 g, 5.69 mmol), 이어서 $Fe(acac)_3$ (1.01 g, 2.85 mmol), EtOH (60 mL), $PhSiH_3$ (2.90 mL, 22.8 mmol) 및 PhSH (5.69 mL,2.85 mmol, iPrOH 중의 0.5M)를 주입하였다. 얻어진 슬러리를 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중의 20-100% 아세트산에틸)로 정제한 후에, 두 번째로 역상 크로마토그래피 (10 mM 포름산암모늄, pH = 3.8로 완충된 수중의 5%-100% 아세토니트릴)로 정제하였다. 해당 분획을 배합하여, 다이클로로메탄으로 추출하고, 진공 중에서 농축시켜, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 556.4 [M+H]+.

[0770] *단계 2: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[0771] 둥근 바닥 플라스크에 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (3.20 g, 5.76 mmol), 이어서 다이클로로메탄 (90 mL)을 주입하였다. 이러한 현탁액에 마틴 설푸란 (Martin Sulfurane)을 두 부분 (8.91 g, 13.2 mmol)으로 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 얻어진 용액을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피 (10 mM 포름산암모늄, pH = 3.8로 완충된 수중의 5%-100% 아세토니트릴)로 정제하였다. 해당 분획을 배합하고, 동결건조시켜, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 538.4 [M+H]+.

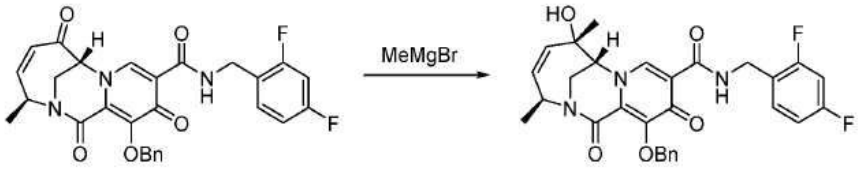
[0772] **중간체 D: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**



[0773]

[0774] 본 중간체를 메틸 3-(벤질옥시)-5-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실레이트를 제2 단계에서 사용하는 것을 제외하고는, (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 A)와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 520.200 [M+H]+.

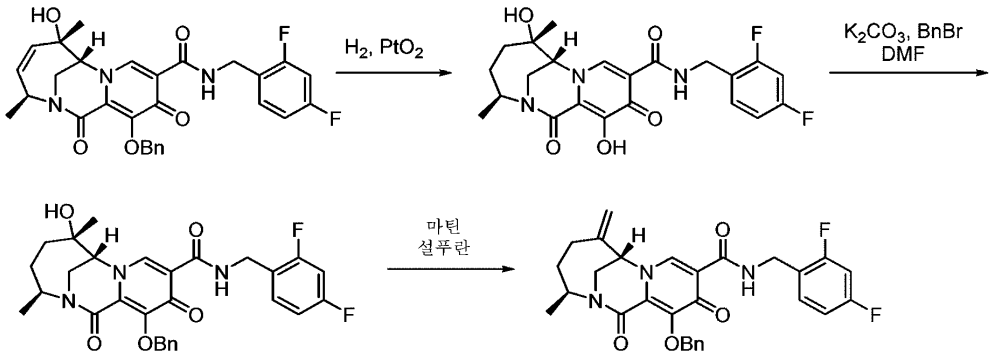
[0775] **중간체 E: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**



[0776]

[0777] 본 중간체를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 D)를 사용하는 것을 제외하고는, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 B)와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 536.4 [M+H]+.

[0778] **중간체 F: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**



[0779]

[0780] *단계 1: (3S,6S,7R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6,12-다이하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[0781] 메탄올 (500 mL) 및 CH_2Cl_2 (170 mL) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (5.90 g, 11.0 mmol, 1 equiv.)의 용액에, 산화백금(IV) (0.72 g, 3.17 mmol, 0.29 equiv.)을 첨가하였다. 플라스크를 탈가스하고, 질소 (3x)로 다시 채운 다음에 (3회), 탈가스하여, 수소 가스 (3x)로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2로 희석하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% MeOH/CH_2Cl_2)로 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 풀링(pooling)하여, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로 트리튜레이션(trituration)하고, 진공 오븐에서 건조시켜, (3S,6S,7R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6,12-다이하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 448.26 [M+H]+.

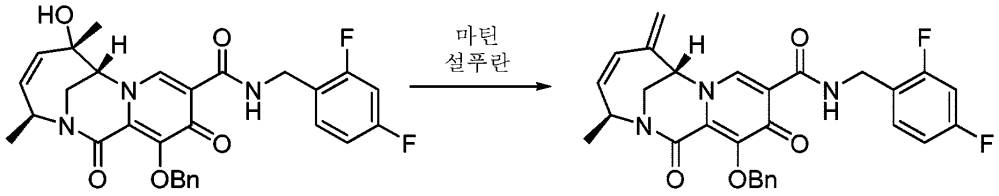
[0782] *단계 2: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[0783] DMF (27 mL) 중의 (3S,6S,7R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6,12-다이하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (1.202 g, 2.69 mmol, 1 equiv.) 및 탄산칼륨 (2.225 g, 16.1 mmol, 6 equiv.)의 현탁액에, 브롬화벤질 (0.957 mL, 8.06 mmol, 3 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 538.11 [M+H]+.

[0784] *단계 3: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[0785] 톨루엔 (15 mL) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (1.258 g, 2.34 mmol, 1 equiv.)의 용액에, 마틴 설푸란 (3.933 g, 5.85 mmol, 2.5 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃로 1시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 520.12 [M+H]+.

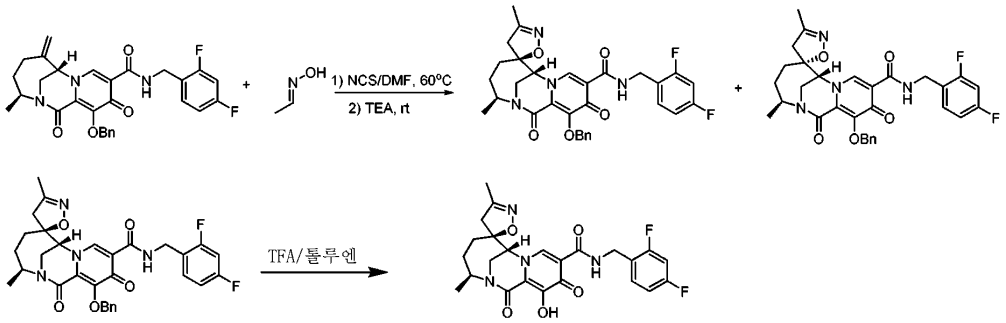
[0786] **중간체 G: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드:**



[0787]

[0788] 톨루엔 (10 ml) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.525 g, 0.98 mmol) (중간체 E)의 현탁액에, 마틴 설푸란 (1.98 g, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하여, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 518.23 [M+H]+.

[0789] **실시예 1: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0790]

[0791] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

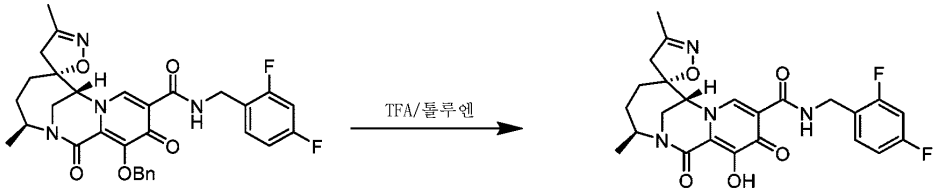
[0792] 실온에서 DMF (50 ml) 중의 아세트알데히드 옥심 (666 mg, 11.3 mmol)의 용액에, N-클로로석신이미드 (1.51 g, 11.3 mmol)를 첨가한 다음에, 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, (1S,10S)-6-벤질옥시-N-[(2,4-다이플루오로페닐)메틸]-10-메틸-13-메틸렌-5,8-다이옥소-2,9-다이아자트라이사이클로[7.4.1.02,7]테트라데카-3,6-다이엔-4-카르복사미드 (중간체 F) (1.58 g, 3.04 mmol) 및 트라이에틸아민 (1.539g, 15.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리함)으로 정제하여, 2개의 분리가능한 이성질체를 얻었다. MS (*m/z*) 577.135 [M+H]+ (주); 577.115 [M+H]+ (부).

[0793] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0794] 톨루엔 (2 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (64.7 mg, 0.112 mmol)의 용액에, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 487.12 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.53

(s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.37 (td, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.67 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.56 (dd, J = 14.3, 11.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

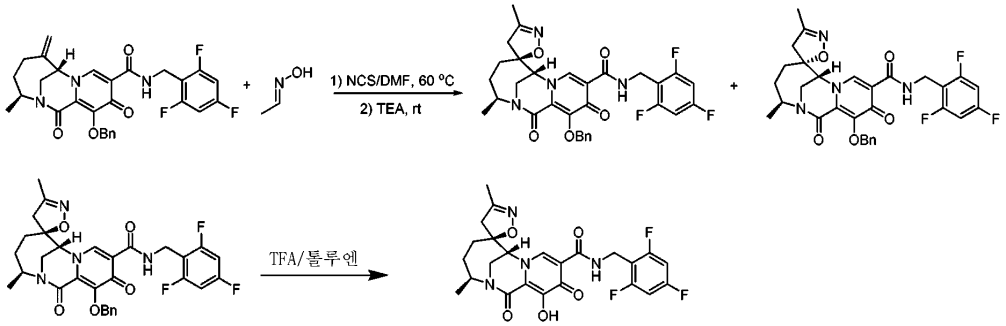
[0795] **실시예 2: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0796]

[0797] 톨루엔 (5 mL) 중의 실시예 1에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (396 mg, 0.687 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 487.103 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.74 (m, 2H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0798] **실시예 3: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0799]

[0800] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

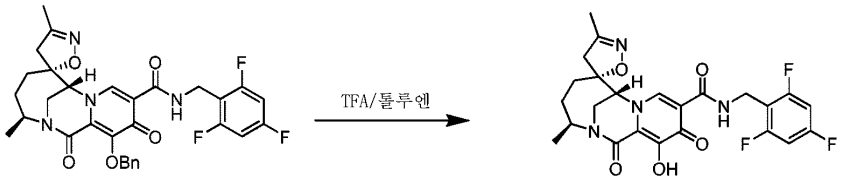
[0801] 실온에서 DMF (5 ml) 중의 아세트알데히드 옥심 (160 mg, 2.71 mmol)의 용액에, N-클로로석신이미드 (90.5 mg, 0.68 mmol)를 첨가한 다음에, 1시간 동안 60°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 C) (119 mg, 0.221 mmol) 및 트라이에틸아민 (112 mg, 1.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시

키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리함)으로 정제하여, 2개의 분리가능한 이성질체를 얻었다. MS (m/z) 595.06 [M+H]+ (주); 595.09 [M+H]+ (부).

[0802] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0803] 톨루엔 (2 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (72.3 mg, 0.122 mmol)의 용액에, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 505.129 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.51 - 10.41 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.71 (ddd, J = 17.6, 11.2, 5.9 Hz, 3H), 4.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.13 - 1.89 (m, 6H), 1.57 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

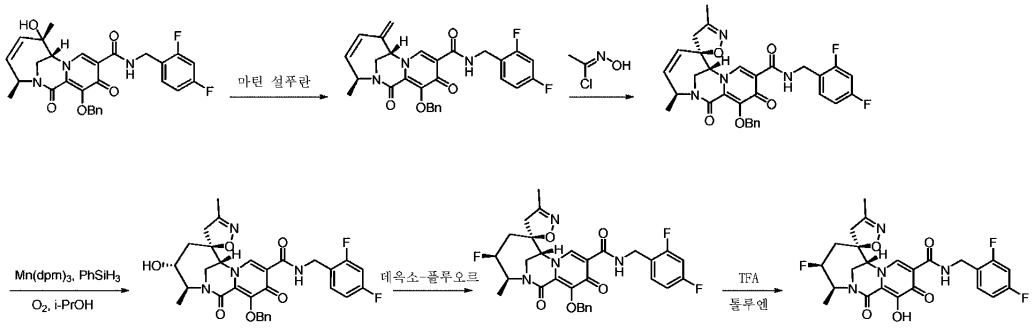
[0804] **실시예 4: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0805]

[0806] 톨루엔 (1 mL) 중의 실시예 3에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (10.8 mg, 0.018 mmol)의 용액에, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 505.142 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.78 - 6.59 (m, 2H), 4.86 - 4.56 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 15.2, 3.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0807] **실시예 5: (3'S,4'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0808]

[0809] *단계 1: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[0810] 톨루엔 (10 ml) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 E) (0.525 g, 0.98 mmol)의 현탁액에, 마틴 설푸란 (1.98 g, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 실온에서 20분간 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하여, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거한 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다 . MS (m/z) 518.23 [M+H]+.

[0811] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0812] DMF (2 ml) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.335 g, 0.647 mmol)의 용액에, (1Z)-N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 (0.303 g, 3.24 mmol), 이어서 트라이에틸아민 (0.655 g, 6.47 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O, 5% LiCl (aq) 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거한 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다 . MS (m/z) 575.58 [M+H]+.

[0813] *단계 3: (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0814] i-PrOH (3 ml) 및 DCM (2 ml) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.2 g, 0.353 mmol)의 용액에, 페닐실란 (0.11 g, 1.06 mmol), 이어서 트리스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄다이오나토)망간(III) (0.011 g, 0.0018 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 O_2 (g) 분위기 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% 티오황산나트륨을 첨가하여 켄칭한 후에, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 H_2O, 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거한 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 593.05 [M+H]+.

[0815] *단계 4: (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

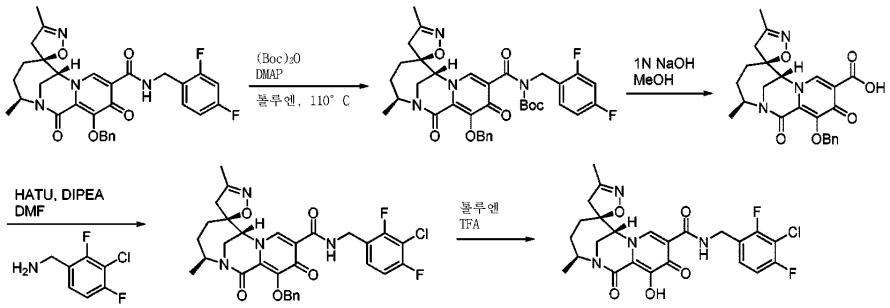
[0816] 0℃에서 DCM (2 mL) 중의 (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (60 mg, 0.101 mmol)의 용액에, 톨루엔 중의 데옥소플루오르(deoxofluor) 용액 (50%, 0.375 mL, 1.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분간 교반하고, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (0-100% 헥산/EtOAc로 용리함)으로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 595.04 [M+H]+.

[0817] *단계 5: (3'S,4'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0818] 톨루엔 (1 mL) 중의 (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (11 mg, 0.0185 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 5-100% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 505.40 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (td, J = 8.6, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.57 (m, 2H), 5.03 (dt, J = 46.9, 5.7 Hz, 1H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 17.1, 2.7 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 - 1.82 (m, 1H), 1.48 (dd, J =

7.1, 2.3 Hz, 3H).

[0819] **실시예 6: (3'S,5S,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0820]

[0821] *단계 1: tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4-다이플루오로벤질)카르바메이트의 제조:*

[0822] 톨루엔 (20 ml) 중의 실시예 1에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (631 mg, 1.11 mmol)의 용액에, 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트 (1.45 g, 6.64 mmol) 및 DMAP (608 mg, 4.98 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 4시간 동안 110°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30-100% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 676.924 [M+H]+.

[0823] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산의 제조:*

[0824] 실온에서 MeOH (10 ml) 중의 tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4-다이플루오로벤질)카르바메이트 (590 mg, 0.872 mmol)의 용액에, 1N NaOH 용액 (3 ml)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, 반응물을 1N HCl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조 표제 화합물을 얻어, 정제없이 사용하였다. MS (m/z) 452.127 $[M+H]^+$.

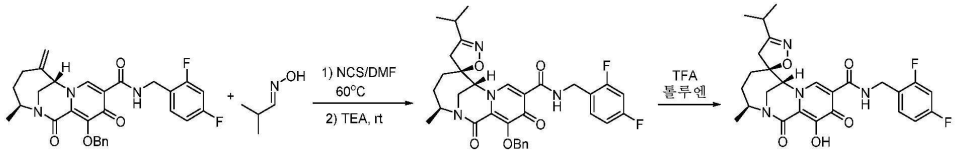
[0825] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0826] 실온에서 DMF (5 ml) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (65 mg, 0.144 mmol)의 용액에, (3-클로로-2,4-다이플루오로페닐)메탄아민 (30.7 mg, 0.173 mmol), HATU (98.5 mg, 0.259 mmol) 및 DEA (149 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (50-100% EtOAc/헥산으로 용리함)으로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 611.075 [M+H]+.

[0827] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

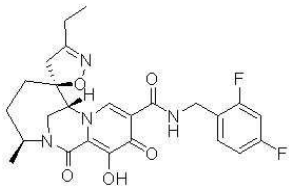
[0828] 톨루엔 (2 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (88 mg, 0.144 mmol)의 용액에, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 521.181 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.59 - 10.49 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.96 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.72 (ddd, J = 19.4, 7.9, 4.5 Hz, 3H), 4.15 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 6H), 1.56 (dd, J = 14.2, 11.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0829] **실시예 7: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-아이소프로필-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0830] 

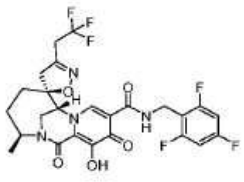
[0831] (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-아이소프로필-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 아이소부티르알데히드 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 515.152 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 9.7, 9.1 Hz, 2H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 3.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0832] **실시예 8: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0833] 

[0834] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 프로판알 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 501.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.74 - 4.53 (m, 5H), 3.76 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.50 (m, 7H), 1.45 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

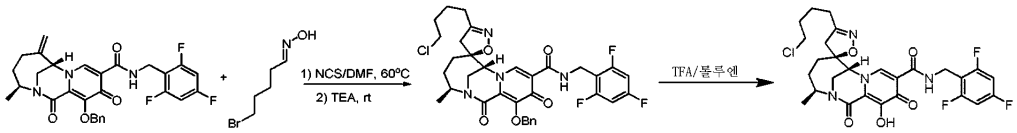
[0835] **실시예 9: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0836]

[0837] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 3,3,3-트라이플루오로프로판알 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 3과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 573.09 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 2H), 4.83 - 4.68 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 15.0, 2.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.17 (m, 2H), 3.11 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 3H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

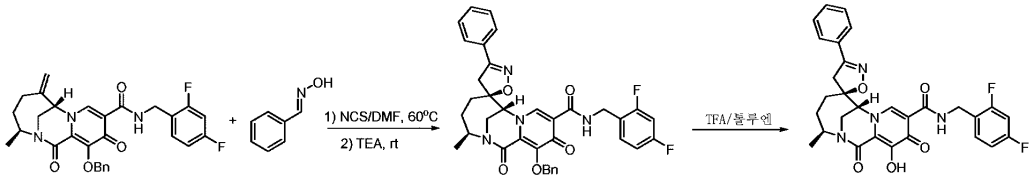
[0838] **실시예 10: (3'S,5S,7'R)-3-(4-클로로부틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0839]

[0840] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 5-브로모펜탄알 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 3과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 581.223 $[M+H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.77 - 6.62 (m, 2H), 4.70 (td, J = 12.4, 10.4, 5.9 Hz, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (td, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 15.9, 9.1 Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

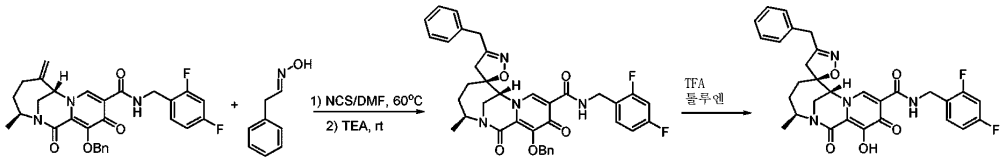
[0841] **실시예 11: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-페닐-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0842]

[0843] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 벤즈알데히드 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 549.127 $[M+H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 4.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 12.1, 5.9 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.64 (dd, J = 14.7, 11.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

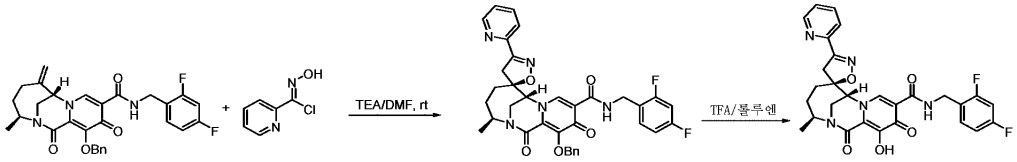
[0844] **실시예 12: (3'S,5S,7'R)-3-벤질-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0845]

[0846] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 2-페닐아세트알데히드 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 563.165 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 2H), 6.95 - 6.75 (m, 2H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.93 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

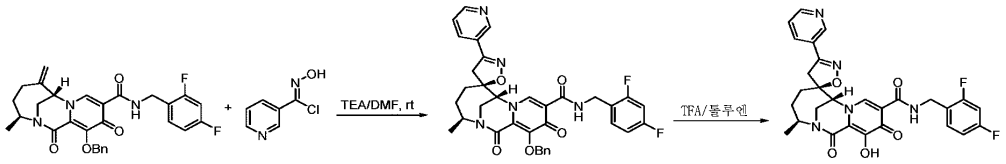
[0847] **실시예 13: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(피리딘-2-일)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0848]

[0849] 표제 화합물을 단계 1에서 N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 대신에 N-하이드록시피콜린이미도일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 550.177 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.74 (m, 2H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 15.3, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 3H), 1.95 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 15.1, 11.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

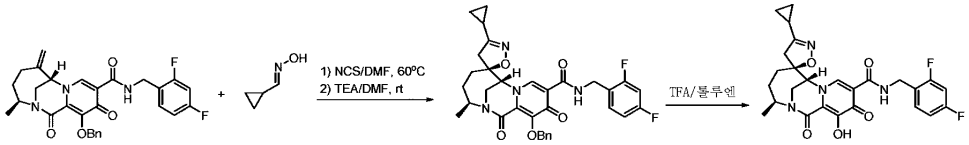
[0850] **실시예 14: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(피리딘-3-일)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0851]

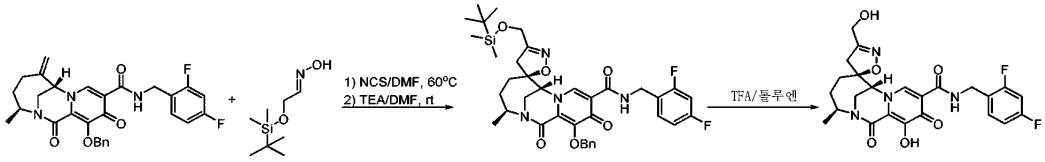
[0852] 표제 화합물을 단계 1에서 N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 대신에 N-하이드록시니코틴이미도일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 550.191 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.95 - 8.90 (m, 1H), 8.77 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.70 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0853] **실시예 15: (3'S,5S,7'R)-3-사이클로프로필-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0854] 

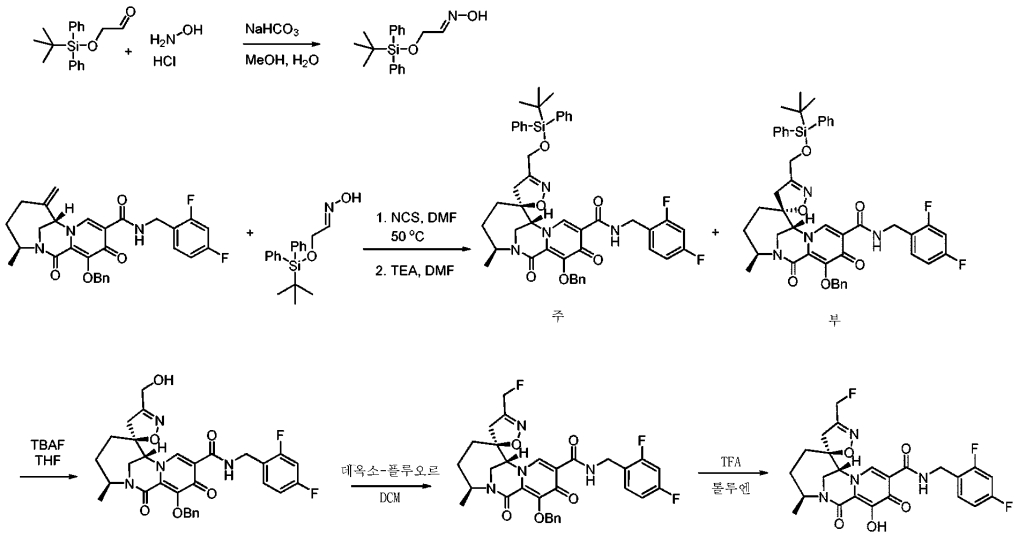
[0855] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 사이클로프로판카르브알데히드 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 513.16 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 10.0, 9.6 Hz, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.77 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.88 - 0.77 (m, 2H).

[0856] **실시예 16: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0857] 

[0858] 표제 화합물을 단계 1에서 아세트알데히드 옥심 대신에 2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)아세트알데히드 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 503.154 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 6.91 - 6.71 (m, 2H), 4.73 (dd, J = 14.8, 6.5 Hz, 2H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0859] **실시예 17: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0860] 

[0861] *단계 1: (E)-2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)아세트알데히드 옥심의 제조:*

[0862] MeOH (15 ml) 및 H_2O (5 ml) 중의 2-[tert-부틸(다이페닐)실릴]옥시아세트알데히드 (1 g, 3.35 mmol)의 용액에,

하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.28 g, 4.02 mmol), 이어서 중탄산나트륨 (0.245 g, 4.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. EtOAc로 희석하여, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 314.05 [M+H]+.

[0863] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0864] 표제 화합물을 아세트알데히드 옥심 대신에 (E)-2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)아세트알데히드 옥심을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 주 입체이성질체로서 얻고, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 부 입체 이성질체로서 얻었다. MS (m/z) 831.12 [M+H]+ (주); 831.13 [M+H]+ (부).

[0865] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0866] THF (2 ml) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (160 mg, 0.193 mmol)의 용액에, TBAF (1 N) (0.578 ml, 0.578 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc로 희석하고, $NaHCO_3$ (포화) 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 593.07 [M+H]+.

[0867] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

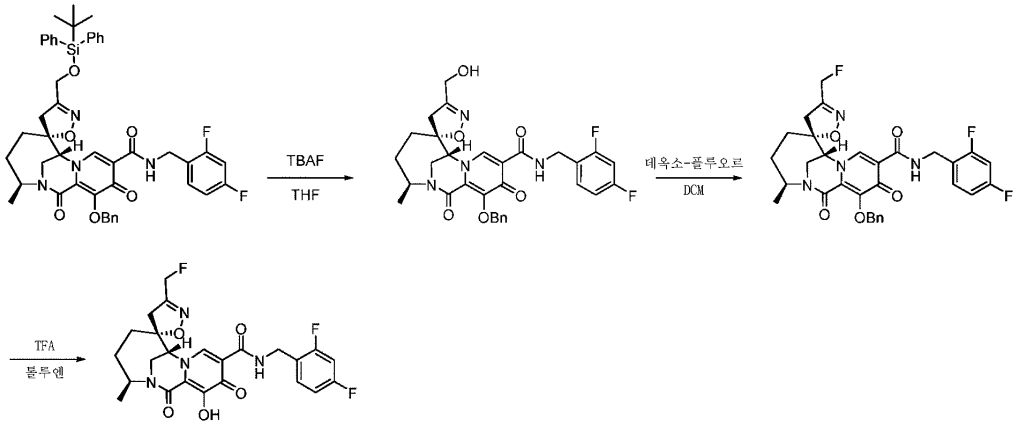
[0868] 표제 화합물을 (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 5의 단계 4와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 595.09 [M+H]+.

[0869] *단계 5: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0870] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 505.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.38 (td, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 15.0, 2.6

Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 18.0, 2.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 17.9, 2.4 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

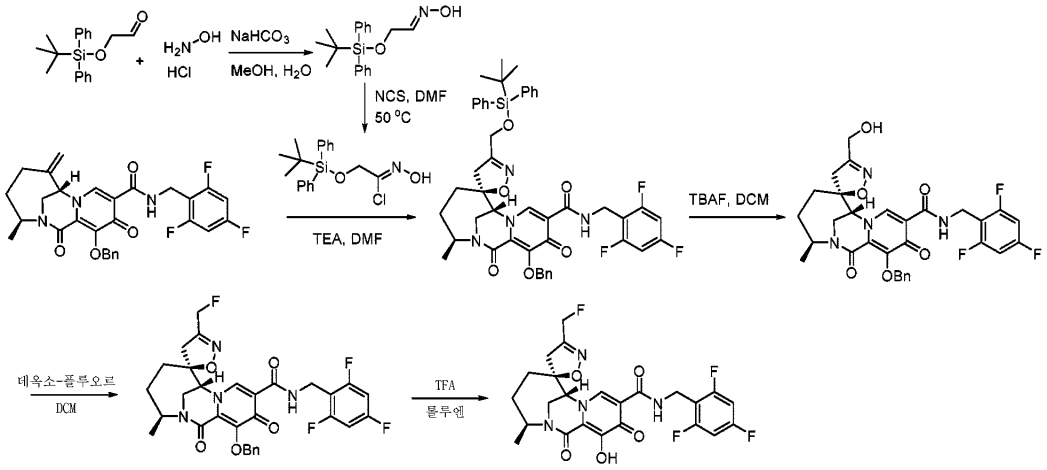
[0871] **실시예 18: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0872]

[0873] 표제 화합물을 단계 3에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 17의 (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 505.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.38 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.79 (dt, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.79 (dd, J = 15.3, 3.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.46 - 1.25 (m, 4H).

[0874] **실시예 19: (3'S,5S,7'R)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

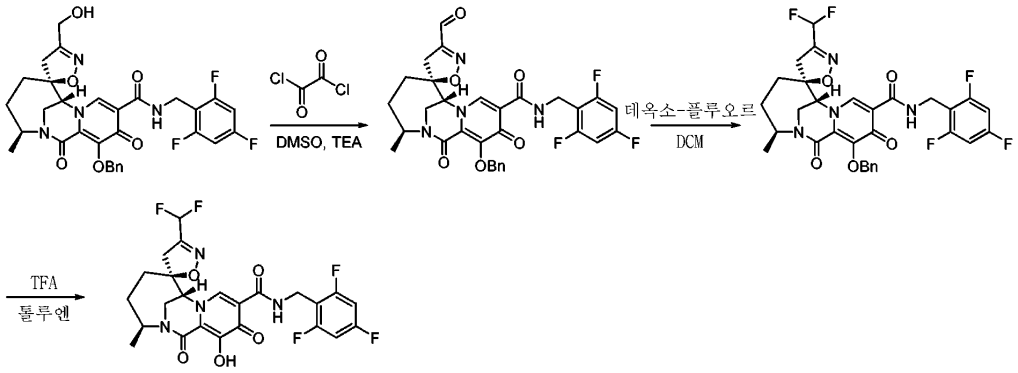


[0875]

[0876] 표제 화합물을 단계 2에서 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-

1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 F) 대신에, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 C)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 17의 (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 523.21 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.81 - 6.57 (m, 2H), 5.16 (d, J = 46.5 Hz, 2H), 4.76 (dt, J = 12.0, 7.4 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 15.0, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 17.8, 2.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.72 - 1.51 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0877] **실시예 20: (3'S,5S,7'R)-3-(다이플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0878]

[0879] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-포르밀-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0880] -78℃에서 DCM (2 ml) 중의 DMSO (0.215 ml, 3.03 mmol)의 혼합물에, 염화옥살릴 (0.118 ml, 1.39 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반한 다음에, DCM (2 mL) 중의 실시예 19에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (370 mg, 0.606 mmol)를 적가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 -78℃에서 15분간 교반하였다. 트라이에틸아민 (0.426 ml, 3.03 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 냉각욕을 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. EtOAc를 첨가하여, 반응 혼합물을 희석한 후에, H_2O 및 염수를 첨가하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 609.09 [M+H]+.

[0881] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(다이플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

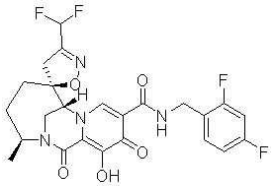
[0882] 표제 화합물을 (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-포르밀-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 5의 단계 4와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 631.13 [M+H]+.

[0883] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-3-(다이플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-*

a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[0884] 표제 화합물을 (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(다이플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 5의 단계 5와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 541.21 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 6.68 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.57 - 6.30 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 3H), 4.50 (dd, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 20.9, 8.3, 6.4 Hz, 3H), 1.62 (dd, J = 13.9, 11.0 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

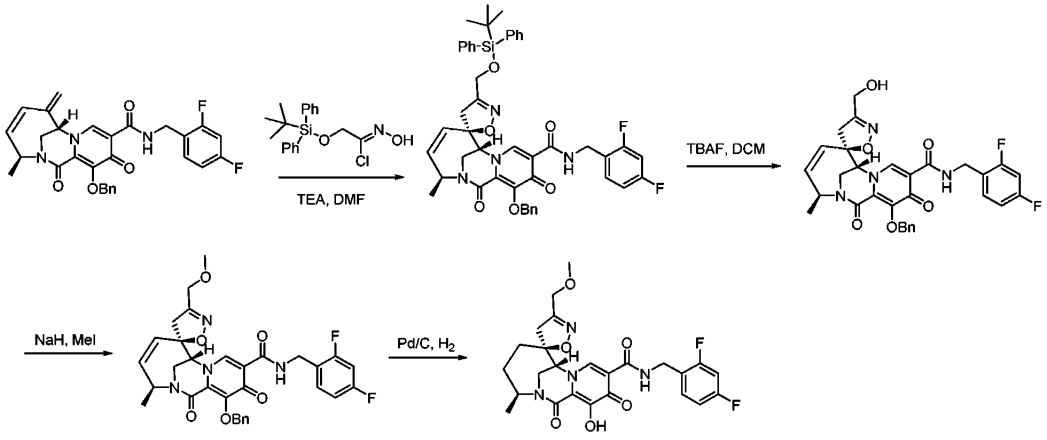
[0885] **실시예 21: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(다이플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0886]

[0887] 표제 화합물을 단계 1에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 20과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 523.10 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.36 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.61- 6.34 (m, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0888] **실시예 22: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0889]

[0890] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-*

a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[0891] 표제 화합물을 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 F) 대신에, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 G)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 17의 단계 1 내지 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 829.12 [M+H]+.

[0892] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0893] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 17의 단계 3과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 591.13 [M+H]+.

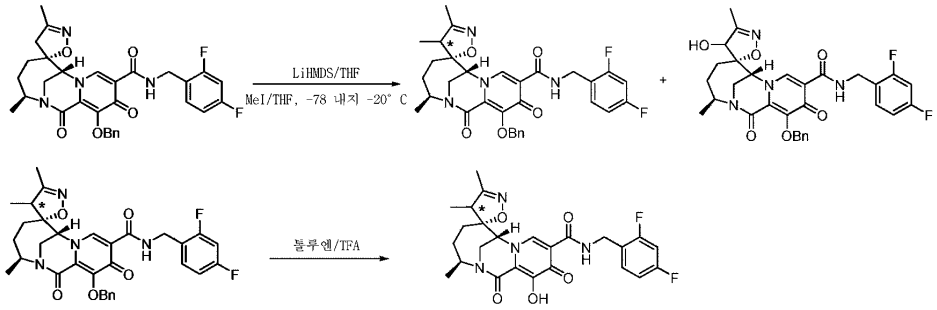
[0894] *단계 3: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0895] 0℃에서 DMF (2 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (41 mg, 0.0694 mmol)의 용액에, NaH (광유 중의 60%) (5.4 mg, 0.14 mmol), 이어서 MeI (0.004 ml, 0.0694 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 605.09 [M+H]+.

[0896] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0897] EtOH (2 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (27 mg, 0.045 mmol)와 10% Pd/C (3.8 mg)의 혼합물을 1 atm의 H_2 (g) 하에 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 여과하여, 농축시키고, 역상 prep HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 517.19 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 2H), 4.80 - 4.59 (m, 2H), 4.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.03 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0898] **실시예 23: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0899]

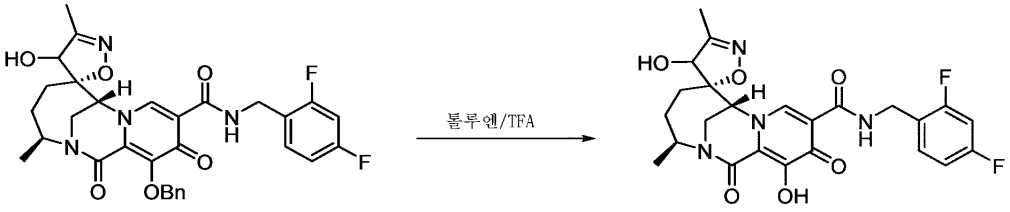
[0900] 단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[0901] -78°C에서 THF (10 ml) 중의 실시예 1에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (43 mg, 0.075 mmol)의 용액에, THF 중의 1 M LiHMDS 용액 (0.373 ml)을 첨가하였다. 30분 후에, THF 중의 MeI 용액 (2 ml 중의 12.7 mg)을 -78°C에서 첨가한 다음에, -20°C로 가온시켰다. 2시간 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (0-5% MeOH/EtOAc로 용리함)으로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 591.138 [M+H]+ 및 MS (m/z) 593.189 [M+H]+.

[0902] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0903] 톨루엔 (1 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (14 mg, 0.024 mmol)의 용액에, TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 501.282 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 6.84 (q, J = 9.6, 9.0 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 15.3, 3.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 2.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 15.6, 11.6 Hz, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0904] **실시예 24: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

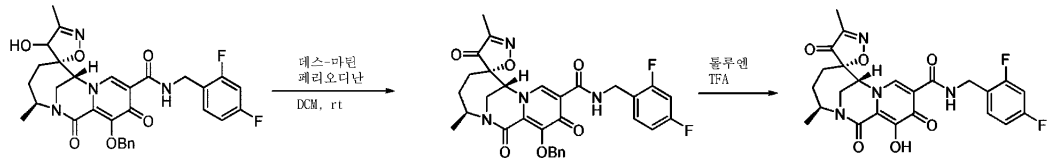


[0905]

[0906] 톨루엔 (1 mL) 중의 실시예 23에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-

[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (14 mg, 0.024 mmol)의 용액에, TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 503.265 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.3, 11.4, 5.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 2.10 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0907] **실시예 25: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',4,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0908] 

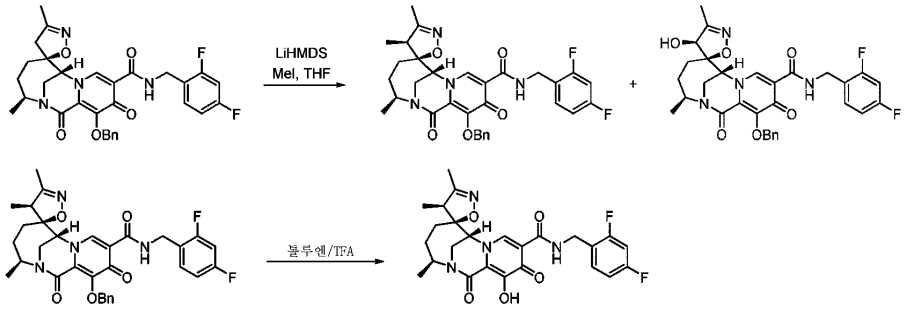
[0909] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',4,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0910] 실온에서 DCM (3 ml) 중의 실시예 23에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (9 mg, 0.0152 mmol)의 용액에, 1,1,1-트라이아세톡시-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈요오독솔-3-(1H)-온 (데스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin Periodinane)) (10 mg, 0.023 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 및 Na_2SO_3 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50-100% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 590.906 [M+H]+.

[0911] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',4,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0912] 톨루엔 (1 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',4,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (8.97 mg, 0.0152 mmol)의 용액에, TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 500.995 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 9.1, 8.6 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 15.3, 2.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

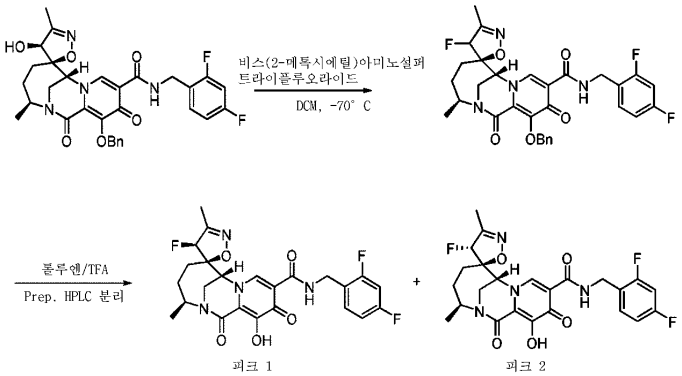
[0913] **실시예 26: (3'S,4S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0914]

[0915] (3'S,4S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 2에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,4S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 23과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 501.193 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 6.93 - 6.75 (m, 2H), 4.69 (dt, J = 14.6, 6.8 Hz, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.87 (m, 6H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (dd, J = 14.5, 11.1 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0916] **실시예 27: (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 1) 및 (3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)의 제조:**



[0917]

[0918] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0919] 0℃에서 DCM (4 ml) 중의 실시예 26에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (82 mg, 0.138 mmol)의 용액에, 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트라이플루오라이드 (153 mg, 0.692 mmol)를 첨가하였다. 30분 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리함)으로 정제하여, 표제 화합물을 입체 이성질체의 혼합물로서 얻었다. MS (m/z) 595.046

[0920] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조*

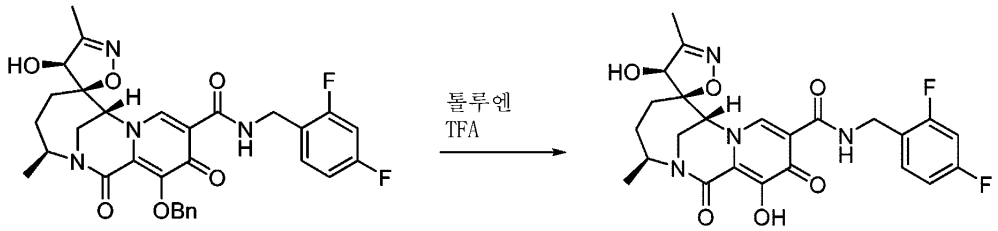
닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[0921] 톨루엔 (2 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (25.1 mg, 0.0422 mmol)의 혼합물의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분리하고, 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0922] 피크 1: MS (m/z) 505.173 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 6.83 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.54 (m, 3H), 3.81 (dd, J = 4.2, 2.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.54 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0923] 피크 2: MS (m/z) 505.154 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.38 (q, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 5.34 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.59 (m, 3H), 3.93 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

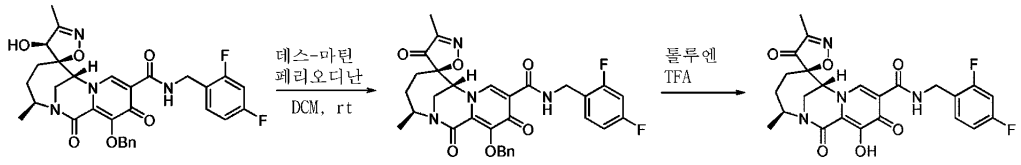
[0924] **실시예 28: (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0925]

[0926] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 26에 따라 제조된 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 24와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 503.299 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.60 (s, 1H), 9.95 - 9.84 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.86 (dt, J = 10.2, 6.9 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (td, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 14.9, 3.9 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 14.6, 2.7 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 16.4, 6.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (q, J = 7.5 Hz, 1H).

[0927] **실시예 29: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',4,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

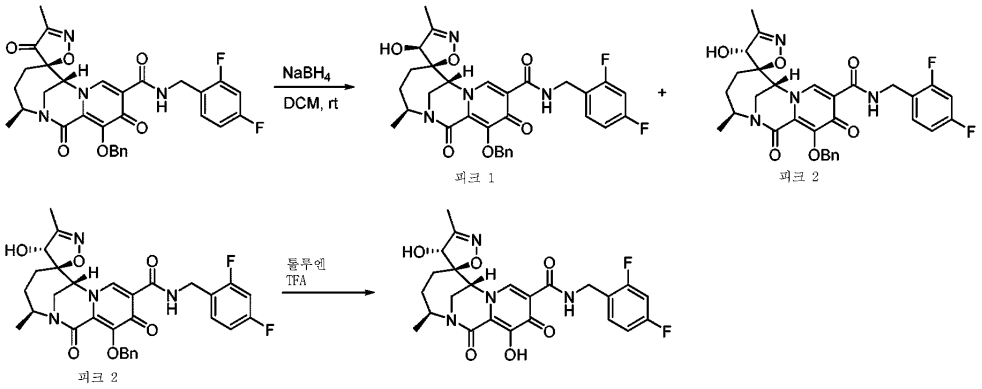


[0928]

[0929] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 26에 따라 제조된 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플

루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 25와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 500.97 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 6.84 (q, J = 9.4, 8.7 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 15.4, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0930] **실시예 30: (3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0931]

[0932] *단계 1: (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 1) 및 (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)의 제조:*

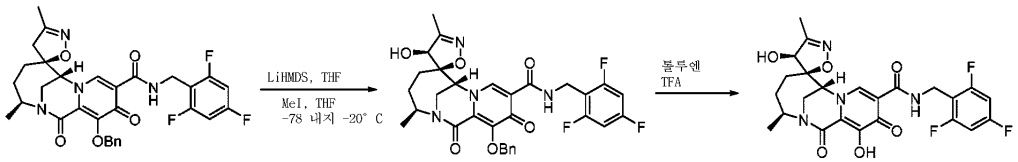
[0933] 실온에서 DCM (3 ml) 중의 실시예 29에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',4,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (25 mg, 0.0423 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (2.4 mg, 0.064 mmol)을 첨가하였다. 완료 후에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20-100% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 피크 1 및 피크 2로서 얻었다. MS (m/z) 593.101 [M+H]+.

[0934] *단계 2: (3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0935] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (단계 1의 피크 2)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 24와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 503.231 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 2.11 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 3H).

[0936] **실시예 31: (3'S,4S,5R,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤**

질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[0937]

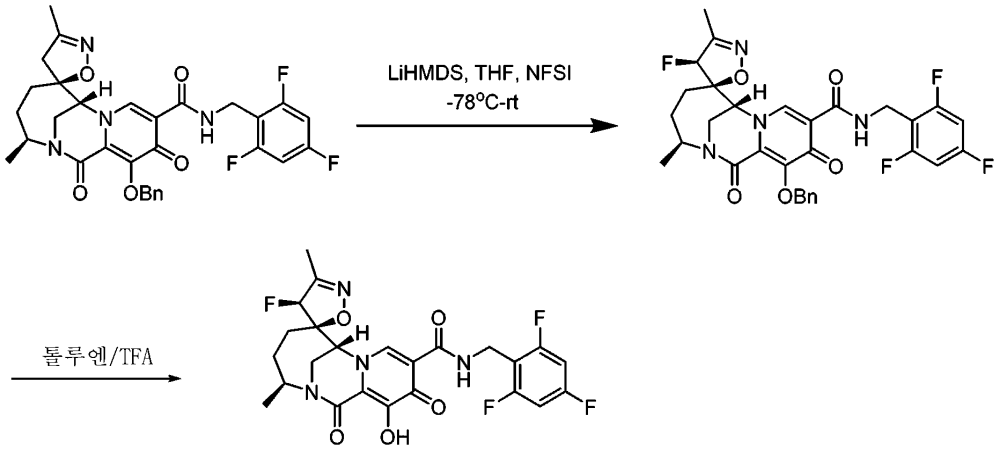
[0938] *단계 1: (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0939] -40°C에서 공기 중에서 THF (10 ml) 중의 실시예 3에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (204 mg, 0.343 mmol)의 용액에, THF 중의 1 N LiHMDS 용액 (1.2 ml, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 30분 후에, THF 중의 MeI 용액 (73 mg, 0.515 mmol)을 -40°C에서 첨가한 다음에, 2시간에 걸쳐서 -20°C로 가온시켰다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10-80% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 611.058 [M+H]+.

[0940] *단계 2: (3'S,4S,5R,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0941] 톨루엔 (2 mL) 중의 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (75 mg, 0.123 mmol)의 용액에, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분리하고, 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 521.234 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.60 (s, 1H), 10.11 - 9.97 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.01 (dd, J = 14.5, 8.1 Hz, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 14.6, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 16.4, 6.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 16.5, 11.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0942] **실시예 32: (3'S,4S,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0943]

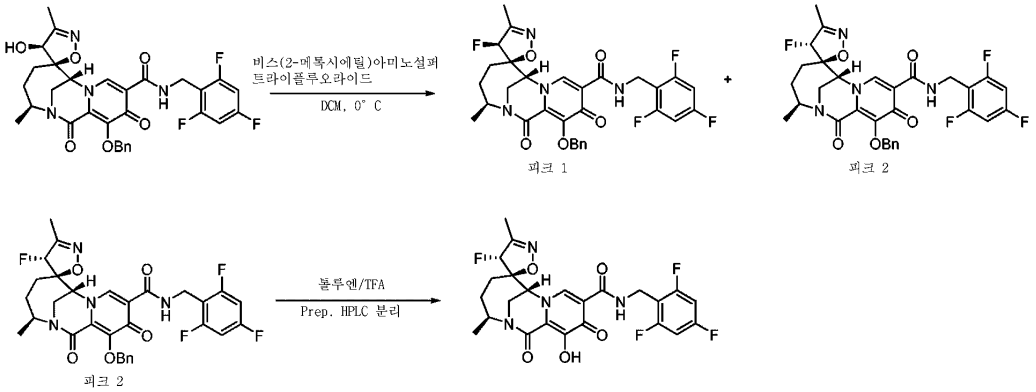
[0944] *단계 1: (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0945] -78°C에서 THF (10 ml) 중의 실시예 3에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로-6-메틸벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (35 mg, 0.059 mmol) 및 N-(벤젠설포닐)-N-플루오로-벤젠설폰아미드 (22.5 mg, 0.072 mmol)의 용액에, THF 중의 1 M LiHMDS 용액 (0.15 ml)을 첨가하였다. 30분 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 그 다음에, 반응물을 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-80% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 613.029 [M+H]+.

[0946] *단계 2: (3'S,4S,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0947] 톨루엔 (3 mL) 중의 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (99 mg, 0.162 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 523.181 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.38 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 4.63 (dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.92 (dd, *J* = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.45 (dd, *J* = 15.2, 11.7 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

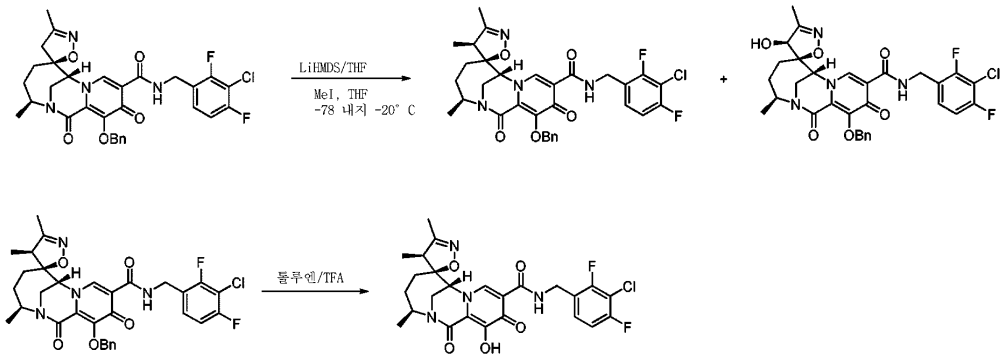
[0948] **실시예 33: (3'S,4R,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0949]

[0950] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 31에 따라 제조된 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 27과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 523.135 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.63 (q, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

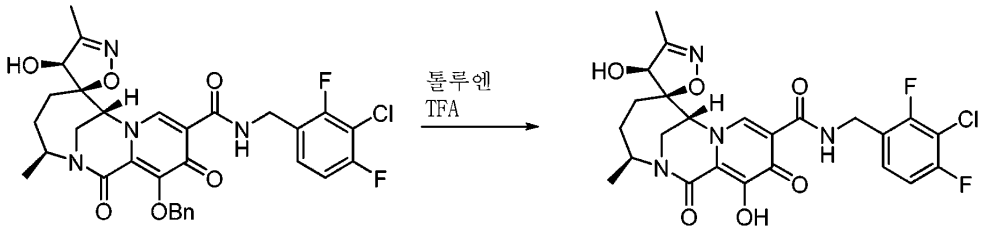
[0951] **실시예 34: (3'S,4S,5S,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0952]

[0953] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 6에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 23과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 535.208 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

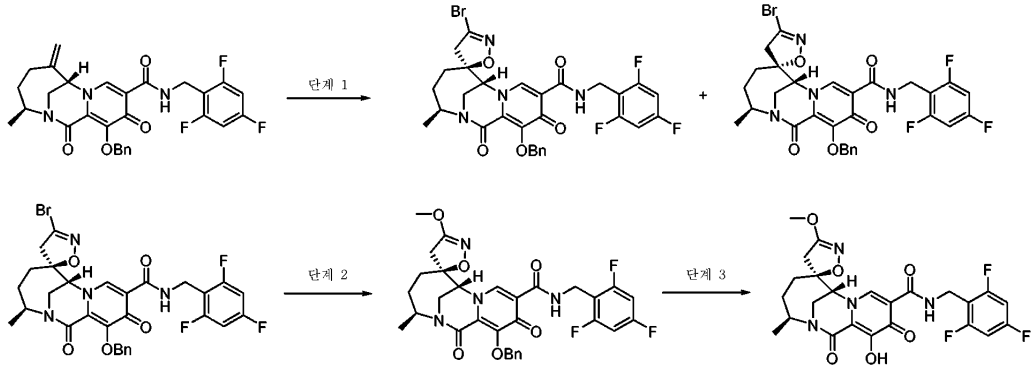
[0954] **실시예 35: (3'S,4S,5R,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-4,12'-다이하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0955]

[0956] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 34에 따라 제조된 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 24와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 537.085 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.67 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0957] **실시예 36: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0958]

[0959] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:*

[0960] 실온에서 EtOAc (6.4 mL) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (500 mg, 0.93 mmol) (중간체 C)의 용액에, 탄산칼륨 (642 mg, 4.65 mmol), 이어서 다이브로모메탄온 옥심 (189 mg, 0.93 mmol)을 첨가하였다. DMF를 혼합물이 투명해질 때까지 적가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 순상 크로마토그래피로 정제하였다. 첫 번째로 용출된 피크는 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드이었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{26}BrF_3N_4O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 658.1, 실측치: 659.06.

[0961] 두 번째로 용출된 피크는 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드이었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{26}BrF_3N_4O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치:

658.1, 실측치: 659.019.

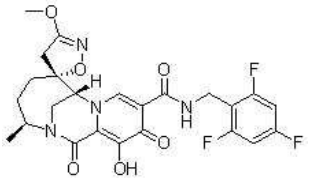
[0962] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:*

[0963] MeOH (20 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (380 mg, 0.577 mmol)의 용액에, 탄산칼륨 (478 mg, 3.46 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 54°C로 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하여, 1N HCl로 pH 약 6으로 산성화시켰다. EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 610.2, 실측치: 611.148. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.63 (m, 3H), 4.55 (dd, J = 14.7, 5.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.39 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0964] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:*

[0965] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.0328 mmol)를 실온에서 하룻밤 동안 TFA (2 mL)와 톨루엔 (2 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 prep HPLC로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 520.16, 실측치: 521.244. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.40 - 10.31 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 3H), 4.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 2.84 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

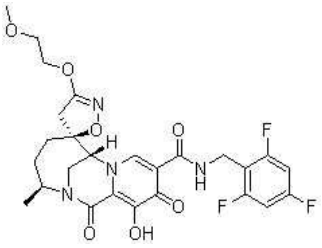
[0966] **실시예 37: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0967] 

[0968] (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 2에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 동일한 방법에 따라 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 520.16, 실측치: 521.207. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 4.60 (dt, J = 20.7, 5.8 Hz, 3H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 15.5, 1.7 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 1.85 (dd,

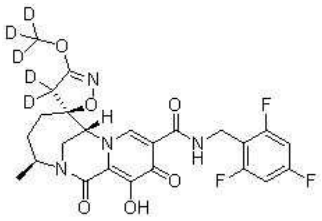
J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0969] **실시예 38: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-(2-메톡시에톡시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0970] 

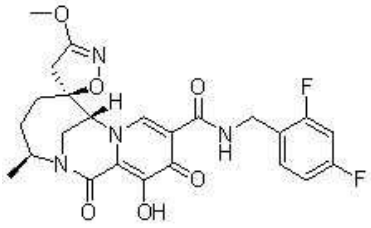
[0971] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-(2-메톡시에톡시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 2에서 메탄올 대신에 2-메톡시에탄올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 동일한 방법에 따라 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{26}H_{27}F_3N_4O_7$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 564.18, 실측치: 565.289. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.97 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 3H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0972] **실시예 39: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-(메톡시-d_3)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-4,4-d_2-10'-카르복사미드의 제조:**

[0973] 

[0974] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-(메톡시-d_3)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-4,4-d_2-10'-카르복사미드를 단계 2에서 메탄올 대신에 CD_3OD를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 동일한 방법에 따라 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{18}D_5F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 525.48, 실측치: 526.32. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 1.35 (ddd, J = 15.5, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

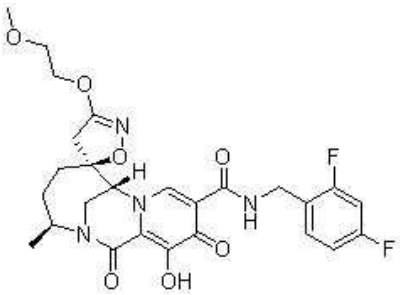
[0975] **실시예 40: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0976]

[0977] (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 C) 대신에, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 F)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 동일한 방법에 따라 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{24}F_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 502.17, 실측치: 503.326. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

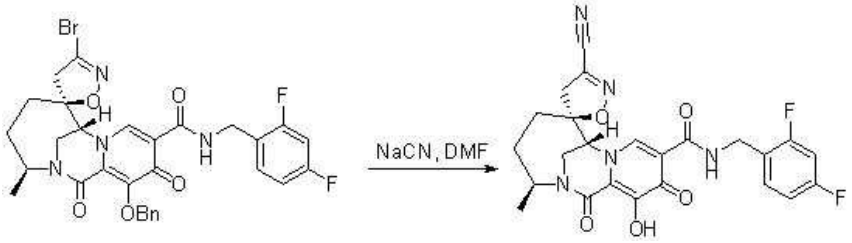
[0978] **실시예 41: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(2-메톡시에톡시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0979]

[0980] (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(2-메톡시에톡시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 C) 대신에 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 F)를 사용하고, 단계 2에서 메탄올 대신에 2-메톡시에탄올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 동일한 방법에 따라 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{26}H_{28}F_2N_4O_7$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 546.19, 실측치: 547.570. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 - 8.64 (m, 1H), 7.46 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 4.76 - 4.62 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 15.5, 11.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

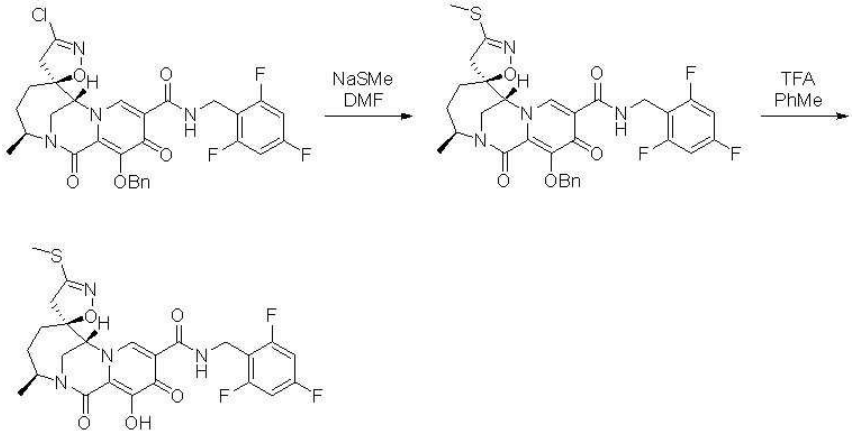
[0981] **실시예 42: (3'S,5S,7'R)-3-시아노-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0982]

[0983] DMF (2 ml)중의 실시예 40에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (30 mg, 0.0468 mmol)의 용액에, NaCN (9.36 mg, 0.187 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5%), H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 497.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.78 - 8.58 (m, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 1H), 7.07 - 6.82 (m, 2H), 4.62 (m, 3H), 4.47 (m, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 2H), 2.99 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 3H), 1.64 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 3H).

[0984] **실시예 43: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(메틸티오)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0985]

[0986] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(메틸티오)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

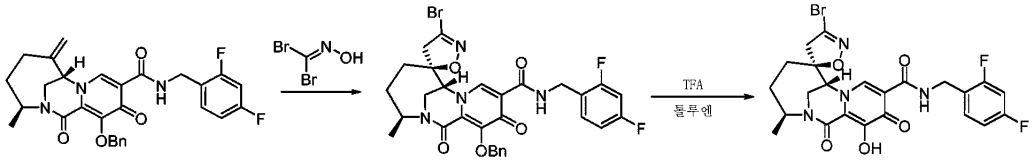
[0987] DMF (1 mL) 중의 실시예 53에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-클로로-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.028 g, 0.046 mmol)의 용액에, 나트륨 메탄티올레이트 (0.006 g, 0.082 mmol, 1.8 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 염수 및 5% LiCl로 세정하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 627.05 [M+H]+.

[0988] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(메틸티오)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0989] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(메틸티오)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.022 g, 0.035 mmol)를 1:1 TFA/톨루엔 (2 mL)에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물을 농축시키고, 역상 prep HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 원하는 생성물을 얻었다. MS (m/z): 537.11 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.91 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.02 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0990] **실시예 44: (3'S,5S,7'R)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[0991] 

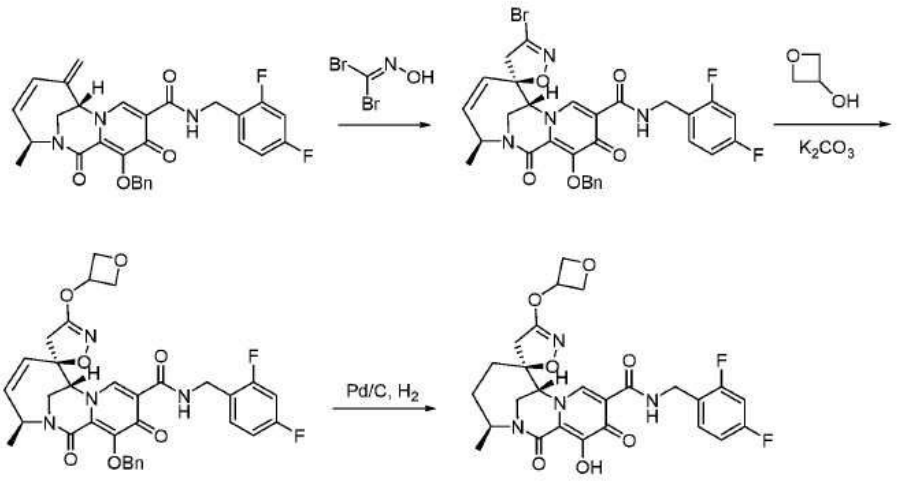
[0992] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0993] EtOAc (5 mL) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 F) (0.55 g, 1.06 mmol)의 용액에, 1,1-다이브로모포름알독심 (0.644 g, 3.18 mmol, 3 equiv.) 및 중탄산나트륨 (0.646 g, 10.6 mmol, 10 equiv.)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 641.95 [M+H]+.

[0994] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0995] 표제 화합물을 (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 5의 단계 5와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 551.69 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 4.83 - 4.66 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 15.0, 1.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.04 (dddd, J = 12.8, 9.9, 6.3, 4.3 Hz, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0996] **실시예 45: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(옥세탄-3-일옥시)-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[0997]

[0998] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[0999] EtOAc (2 ml) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.55 g, 1.06 mmol) (중간체 G)의 용액에, 다이브로모메탄온 옥심 (0.647 g, 3.09 mmol), 이어서 $NaHCO_3$ (0.65 g, 10.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거한 후에, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 640.05 [M+H]+.

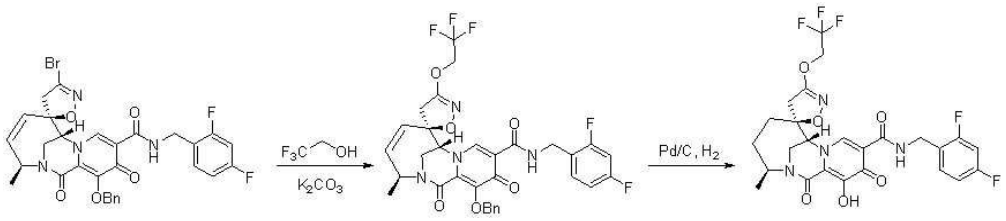
[1000] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-3-(옥세탄-3-일옥시)-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1001] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (45 mg, 0.0702 mmol)를 옥세탄-3-올 (1 ml)에 용해시키고, K_2CO_3 (97 mg, 0.702 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, H_2O, 이어서 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시킨 후에, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 633.09 [M+H]+.

[1002] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(옥세탄-3-일옥시)-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

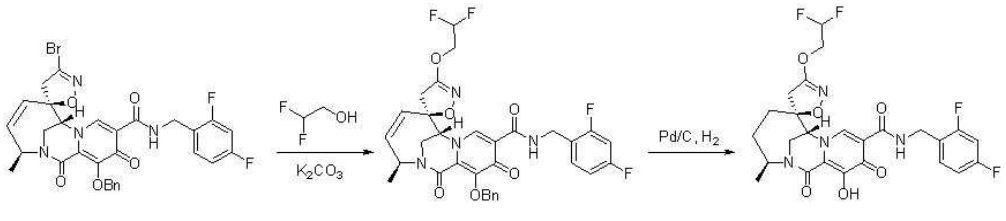
[1003] EtOH (2 ml) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-3-(옥세탄-3-일옥시)-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.0283 g, 0.045 mmol)의 용액에, Pd/C (10 wt%) (3.75 mg)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 배기시키고, H_2로 3회 다시 채웠다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. Pd/C를 셀라이트를 통해 여과하여, DCM으로 린스하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 545.27 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 5.40 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.80 - 4.64 (m, 5H), 4.25 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.14 - 1.91 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1004] **실시예 46: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1005] 

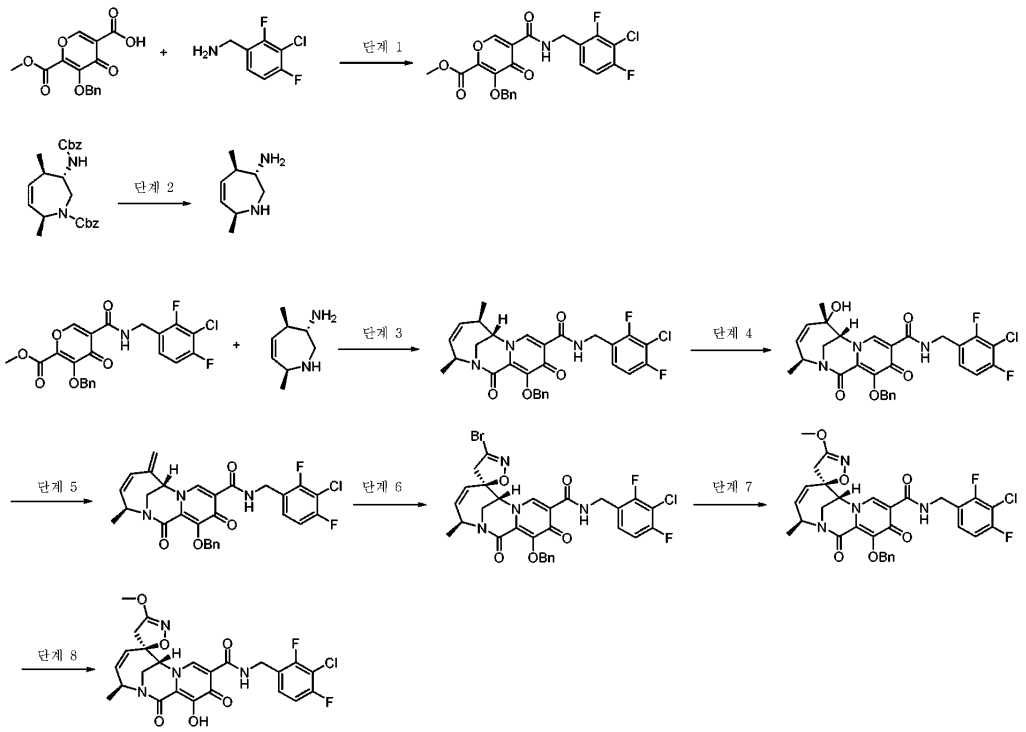
[1006] 표제 화합물을 단계 2에서 옥세탄-3-올 대신에 2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 45와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 571.24 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 4.83 - 4.42 (m, 5H), 4.37 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1007] **실시예 47: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(2,2-다이플루오로에톡시)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1008] 

[1009] 표제 화합물을 단계 2에서 옥세탄-3-올 대신에 2,2-다이플루오로에탄-1-올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 45와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 553.14 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.08 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.84 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 3H).

[1010] **실시예 48: (3'S,5R,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1011]

[1012] *단계 1: 메틸 3-(벤질옥시)-5-((3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실레이트의 합성:*

[1013] 5-(벤질옥시)-6-(메톡시카르보닐)-4-옥소-4H-피란-3-카르복실산 (10 g, 32.9 mmol)을 DCM (200 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 염화옥살릴 (7.926 g, 62.4 mmol)을 첨가한 후에, DMF (2.40 g, 32.9 mmol)를 격렬하게 교반하면서 적가하였다. 30분간 교반한 후에, DCM (150 mL) 중의 (3-클로로-2,4-다이플루오로-페닐)메탄아민 (8.75 g, 49.3 mmol)과 트라이에틸아민 (14.97 g, 147.8 mmol)의 혼합물을 냉각 혼합물에 첨가하였다. 새로 형성된 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 1N HCl (200 mL)에 붓고, 추가로 DCM (100 mL)으로 희석하였다. 유기층을 1N HCl (2x200 mL), 염수 (2x200 mL)로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 7H), 5.16 (s, 2H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

[1014] *단계 2: (3S,4R,7S)-4,7-다이메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민의 합성:*

[1015] WO2020197991에 따라 제조된 벤질 (3S,4R,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-4,7-다이메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (5 g, 12.2 mmol)를 100 °C에서 4시간 동안 TFA (50 mL)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc (4x)와 공증발시키고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1016] *단계 3: (3S,6R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[1017] MeOH (120 mL) 중의 (3S,4R,7S)-4,7-다이메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-3-아민 (1.711 g, 12.2 mmol)의 혼합물에, 메틸 3-(벤질옥시)-5-((3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실레이트 (5.376 g, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물에 물 (20 mL) 및 중탄산나트륨 (10.248 g, 122 mmol)을 첨가하였다. 새로 형성된 혼합물을 60°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하여, EtOAc (3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{26}ClF_2N_3O_4$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 553.16, 실측치: 554.002.

[1018] *단계 4: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[1019] (3S,6R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (1.5 g, 2.71 mmol)를 다이옥산 (60 mL)에 용해시키고, 100 °C에서 30시간 동안 이산화셀렌 (1.19 g, 10.8 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{26}ClF_2N_3O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 569.15, 실측치: 570.055.

[1020] *단계 5: (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 합성:*

[1021] 실온에서 톨루엔 (15 mL) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3,6-다이메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (610 mg, 1.07 mmol)의 용액에, 마틴 설푸란 탈수제 (1.079 g, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_4$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 551.14, 실측치: 552.08.

[1022] *단계 6: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:*

[1023] 표제 화합물을 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 대신에, (3S,7S)-12-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36의 단계 1과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{24}BrClF_2N_4O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 672.06, 실측치: 672.766.

[1024] *단계 7: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:*

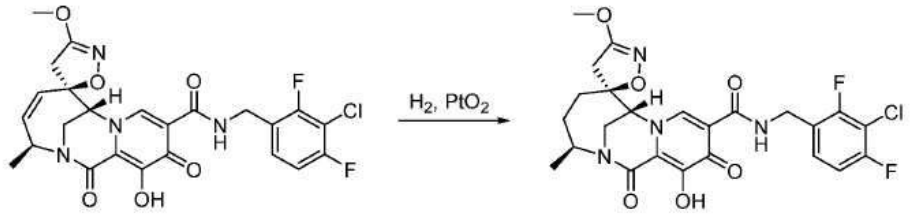
[1025] 표제 화합물을 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{27}ClF_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 624.16, 실측치: 624.943.

[1026] *단계 8: (3'S,5R,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 합성:*

[1027] DMF (5.0 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (71.0 mg, 0.114 mmol)와 염화리튬 (48.2 mg, 1.14 mmol)의 혼합물을 10시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 534.11, 실측치: 535.125. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 14.6, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 14.6, 1.7 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1028] **실시예 49: (3'S,5S,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아**

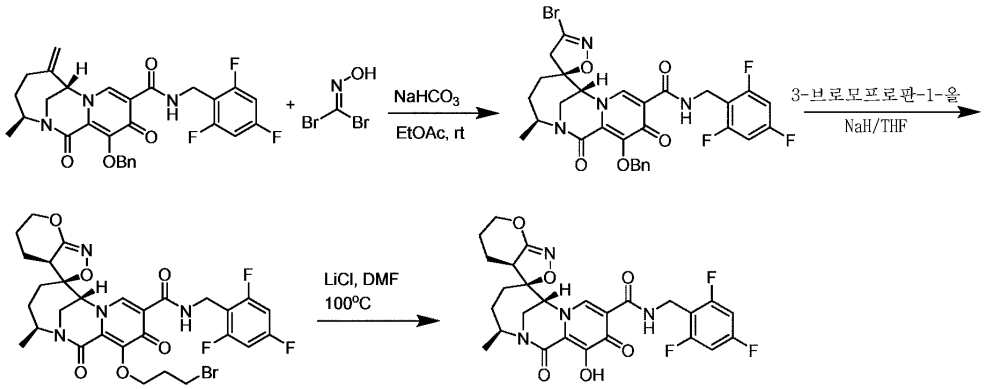
조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[1029]

[1030] 실시예 48에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-N-(3-클로로-2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (16 mg, 0.0299 mmol)를 EtOH (20.0 ml)에 용해시키고, PtO_2 (1.6 mg)로 처리하였다. 반응 혼합물을 탈가스하여, 질소로 3회 플러싱하고, 탈가스하여, 수소로 3회 플러싱하고, 수소 벌룬 하에 10분간 수소화하였다. 반응물을 탈가스하여, 질소로 플러싱하고, DCM (20 mL)으로 희석하여, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 536.13, 실측치: 537.094. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.66 - 4.48 (m, J = 7.4, 6.7 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.41 - 1.24 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1031] **실시예 50: (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-옥타하이드로-3'H,7'H-스피로[피란o[2,3-c]아이소옥사졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1032]

[1033] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1034] 실온에서 EtOAc (5 ml) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (456 mg, 0.848 mmol) (중간체 C)의 용액에, 다이브로모메탄온 옥심 (0.516 g, 2.54 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.518 g, 8.48 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 후에, 반응물을 염수를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-80% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 660.978 [M+H]+.

[1035] *단계 2: (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-(3-브로모프로폭시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-옥타하이드로-3'H,7'H-스피로[피란o[2,3-c]아이소옥사졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

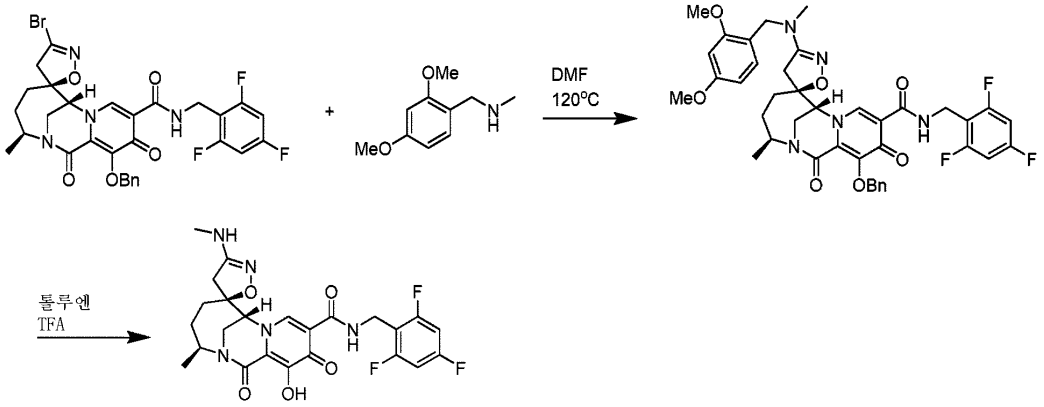
[1036] 실온에서 THF (2 ml) 중의 NaH (32.8 mg, 0.82 mmol)의 현탁액에, 3-브로모프로판-1-올 (203 mg, 1.46 mmol)을

첨가하였다. 30분 후에, THF (2 ml) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (103 mg, 0.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (0-80% EtOAc/헥산으로 용리함)으로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 667.14 [M+H]+.

[1037] *단계 3: (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-옥타하이드로-3'H,7'H-스피로[피란o[2,3-c]아이소옥사졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1038] 실온에서 DMF (2 ml) 중의 (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-(3-브로모프로폭시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-옥타하이드로-3'H,7'H-스피로[피란o[2,3-c]아이소옥사졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (23.2 mg, 0.0347 mmol)의 용액에, LiCl (14.7 mg, 0.347 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100°C로 가열한 후에, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 547.131 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.09 - 5.94 (m, 1H), 5.47 - 5.25 (m, 3H), 4.78 - 4.64 (m, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 2.99 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1039] **실시예 51: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(메틸아미노)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1040]

[1041] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-((2,4-다이메톡시벤질)(메틸)아미노)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

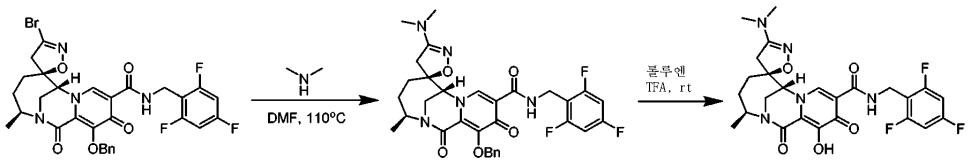
[1042] DMF (2 ml) 중의 실시예 50에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (40 mg, 0.0607 mmol)의 용액에, 1-(2,4-다이메톡시페닐)-N-메틸메탄아민 (33 mg, 0.182 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 120°C로 가열한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-80% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 759.946 [M+H]+.

[1043] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(메틸아미노)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1044] 톨루엔 (3 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-((2,4-다이메톡시벤질)(메틸)아미노)-3'-메틸-1',11'-다이

옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (24 mg, 0.0316 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 520.215 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.64 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1045] **실시예 52: (3'S,5S,7'R)-3-(다이메틸아미노)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1046] 

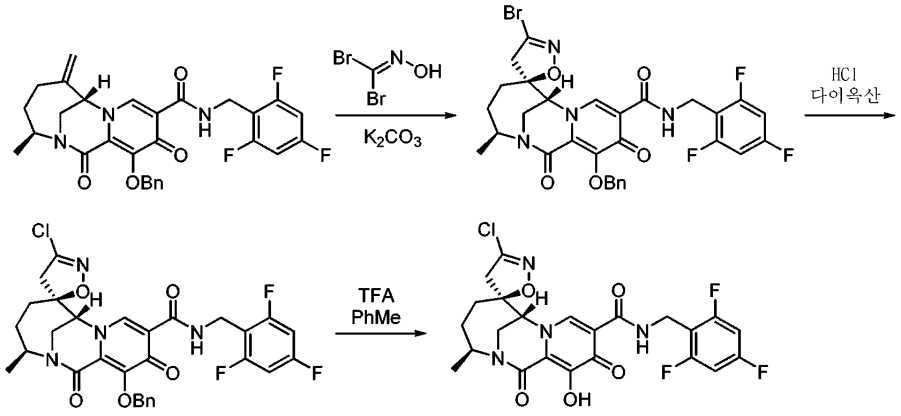
[1047] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(다이메틸아미노)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1048] DMF (2 ml) 중의 실시예 50에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (40 mg, 0.0607 mmol)의 용액에, N-메틸메탄아민 (8.2 mg, 0.182 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 110°C로 가열한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-80% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 624.212 [M+H]+.

[1049] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-3-(다이메틸아미노)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1050] 톨루엔 (3 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(다이메틸아미노)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (34 mg, 0.0545 mmol)의 용액에, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 수중의 10-90% 아세토니트릴로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 534.232[M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.80 - 6.60 (m, 2H), 4.85 - 4.55 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.88 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1051] **실시예 53: (3'S,5S,7'R)-3-클로로-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1052]

[1053] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1054] EtOAc (20 mL) 중의 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (1.07 g, 1.99 mmol) (중간체 C)의 용액에, K_2CO_3 (0.831 g, 5.97 mmol, 3 equiv.) 및 다이브로모포름알독심 (0.808 g, 3.98 mmol, 2 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 고속 교반하면서 실온에서 6시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 물 및 염수로 세정하였다. 수상을 EtOAc로 추출하여, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 659.06 [M+H]+.

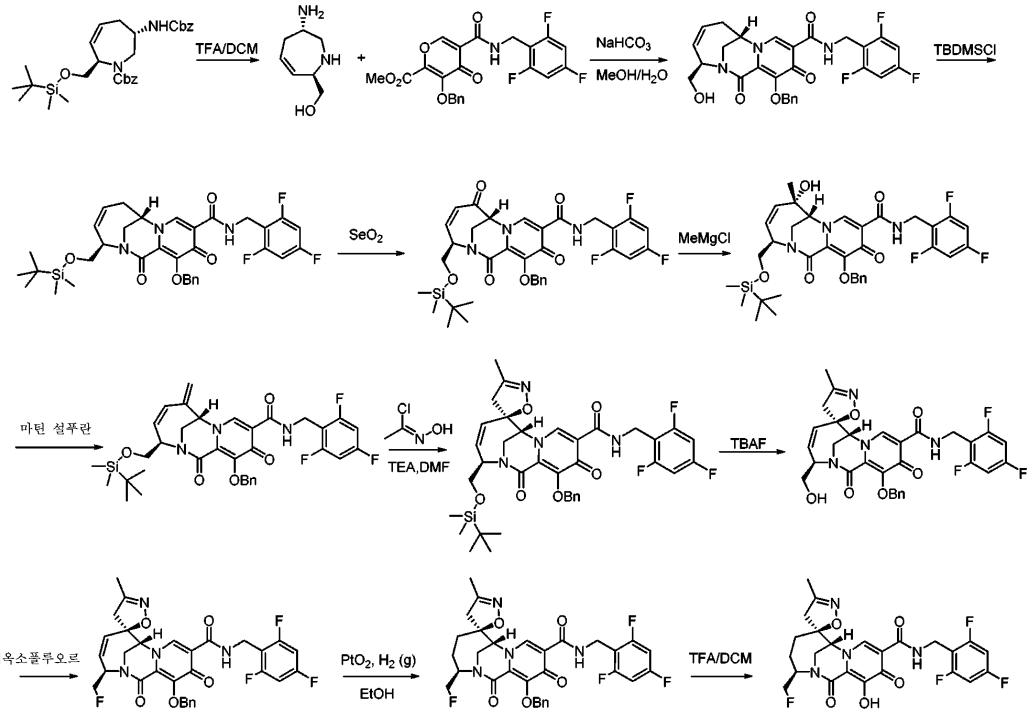
[1055] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-클로로-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1056] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.060 g, 0.091 mmol)를 다이옥산 중의 4M HCl (1 mL, 0.364 mmol, 4.0 equiv.)에 용해시키고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 614.95 [M+H]+.

[1057] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-3-클로로-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1058] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-클로로-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.028 g, 0.046 mmol)를 1:1 TFA/톨루엔 (2 mL)에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 prep HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 525.09 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 4.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 3H), 3.79 (dd, J = 15.3, 2.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 17.6, 5.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 17.7, 7.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.73 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1059] **실시예 54: (3'R,5S,7'R)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1060]

[1061] *단계 1: ((2R,6S)-6-아미노-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-2-일)메탄올의 제조:*

[1062] TFA (17 mL) 중의 WO2020197991에 따라 제조된 벤질 (3S,7R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (1.6 g, 3.05 mmol)의 반응 혼합물을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 농축시키고, 톨루엔과 공증발시켜, 잔류물을 고 진공 하에 건조시켰다. 건조된 잔류물을 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (m/z) 142.93 [M+H]+.

[1063] *단계 2: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(하이드록시메틸)-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1064] MeOH (10 mL) 및 물 (1 mL) 중의 ((2R,6S)-6-아미노-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-2-일)메탄올 트라이플루오로아세트산염 (1100 mg, 2.7 mmol)의 용액에, 중탄산나트륨 (1.75 g, 20.8 mmol) 및 메틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-5-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-4H-피란-2-카르복실레이트 (1.14 g, 2.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축하였다. 잔류물을 수세하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 540.10 [M+H]+.

[1065] *단계 3: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1066] CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(하이드록시메틸)-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (1000 mg, 1.85 mmol), tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (349 mg, 2.32 mmol) 및 이미다졸 (379 mg, 5.56 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% 시트르산 및 물로 세정하였다. 수성 분획을 EtOAc로 추출하고, 유기 분획을 합해, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0-100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 농축시키고, 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 653.70 [M+H]+.

[1067] *단계 4: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1068] 다이옥산 (10 mL) 중의 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (830 mg, 1.27 mmol)의 용액에, 이산화셀렌 (423 mg, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤

동안 100℃로 가열하였다. 혼합물에 추가의 이산화셀렌 (200 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 100℃에서 1일간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtAOc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 667.96 [M+H]+.

[1069] *단계 5: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1070] 0℃에서 THF (2 mL) 중의 MeMgCl (THF 중의 3M, 0.45 mL, 1.35 mmol) 의 용액에, THF (1 mL) 중의 (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (150 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 684.09 [M+H]+.

[1071] *단계 6: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1072] 톨루엔 (9 mL) 중의 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (200 mg, 0.292 mmol) 및 마틴 설푸란 (393 mg, 0.585 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 666.57 [M+H]+.

[1073] *단계 7: (3'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1074] DMF (2 mL) 중의 아세트알데히드 옥심 (46 mg, 0.78 mmol)의 용액에, N-클로로석신이미드 (104 mg, 0.78 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (135 mg, 0.203 mmol)가 주입된 플라스크에 옮겼다. 반응 혼합물에 트라이에틸아민 (103 mg, 1.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 세정하고, EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 723.13 [M+H]+.

[1075] *단계 8: (3'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(하이드록시메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1076] 0℃에서 THF (2 mL) 중의 (3'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (165 mg, 0.228 mmol)의 용액에, THF 중의 1 M 플루오르화테트라부틸암모늄 (0.314 mL, 0.314 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 포화 NH_4Cl로 세정하고, EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 609.09 [M+H]+.

[1077] *단계 9: (3'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(플루오로메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1078] 0℃에서 DCM (2 mL)중의 (3'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(하이드록시메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (25 mg, 0.041 mmol)의 용액에, [비스(2-메톡시에틸)아미노]설퍼 트라이플루오라이드 (톨루엔 중의 50 wt% 용액, 55 mg, 0.123 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 611.05 [M+H]+.

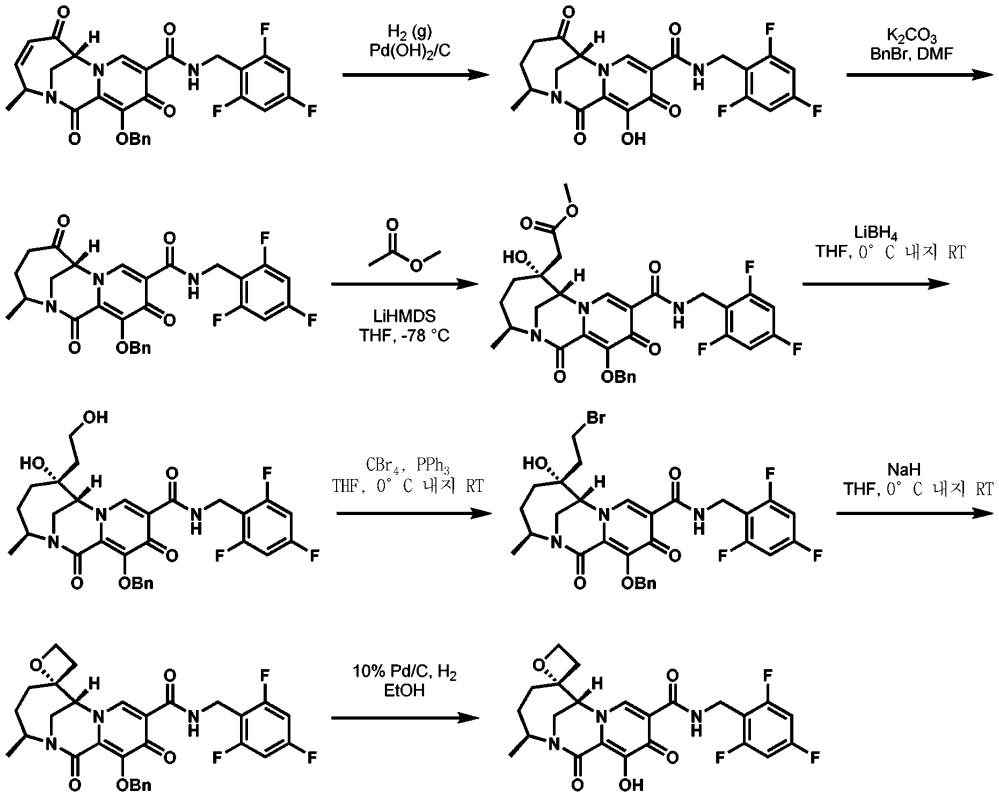
[1079] *단계 10: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(플루오로메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1080] EtOH (2 mL) 및 EtOAc (0.5 mL) 중의 (3'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(플루오로메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.033 mmol)의 용액에, PtO_2 (2 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H_2 벌룬 하에 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 613.11 [M+H]+.

[1081] *단계 11: (3'R,5S,7'R)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1082] DCM (1 mL) 및 TFA (1 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(플루오로메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (10 mg, 0.016 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 5-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 523.15 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.49 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.84 - 4.60 (m, 4H), 4.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.97 (q, J = 15.3 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.25 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 15.6, 11.9 Hz, 1H).

[1083] **실시예 55: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥세탄-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1084]

[1085] *단계 1: (3S,7R)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1086] EtOH (300 mL) 중의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 A) (5.00 g, 9.30 mmol)의 현탁액에, 20% $Pd(OH)_2/C$ (1.960 g, 2.79 mmol, 0.3 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 배기시키고, 수소 가스 (3x)로 다시 채우고, H_2 (g)로 5분간 스파징하였다. 플라스크를 수소 벌룬 분위기 하에 밀봉하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM)로 정제하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 496.25 [M+EtOH+H]+.

[1087] *단계 2: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1088] (3S,7R)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (3.30 g, 7.34 mmol)를 DMF (64 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (1.53 g, 11.0 mmol, 1.5 equiv.) 및 브롬화벤질 (1.05 mL, 8.81 mmol, 1.2 equiv.)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온으로 가온시키고, 아세트산에틸로 희석하여, 5% LiCl 용액 (2x)으로 세정하였다. 수상을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 정제하여 (0-100% EtOAc/헥산), 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 540.06 [M+H]+.

[1089] *단계 3: 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트의 제조:*

[1090] THF (0.4 mL) 중의 LiHMDS (THF 중의 1 M, 2.5 equiv, 0.35 mmol, 0.35 mL)의 용액을 아르곤 하에 오븐 건조된 바이알에서 -78℃로 냉각시켰다. 아세트산메틸 (2.5 equiv, 0.35 mmol, 0.028 mL)을 적가하여, 반응 혼합물을 15분간 교반하고, 이 시점에서 THF (1 mL) 중의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.14 mmol, 75 mg)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 4시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄

수용액으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 단일 부분입체 이성질체로서 얻었다. MS (*m/z*) 614.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 6.70 - 6.61 (m, 2H), 5.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.64 (qd, J = 14.5, 5.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 15.4, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.69 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 2.02 (dt, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1091] *단계 4: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1092] THF 중의 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 (0.054 mmol, 33 mg)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시킨 후에, $LiBH_4$ 용액 (THF 중의 2M, 1.5 equiv, 40 μL)을 적하하여 처리하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하여, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중의 0-30% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 단계 3으로 옮겼다. MS (*m/z*) 586.11 [M+H]+.

[1093] *단계 5: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-(2-브로모에틸)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1094] THF (0.1 mL) 중의 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(2-하이드록시에틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.031 mmol, 18 mg) 및 사브롬화탄소 (1.5 equiv, 0.046 mmol, 15.3 mg)의 용액을 0℃로 냉각시킨 다음에, THF (0.1 mL) 중의 트라이페닐포스핀 (1.5 equiv, 0.046 mmol, 11.4 mg)의 용액으로 처리하고, 실온으로 서서히 가온시키고, 약 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 염수로 세정한 다음에, 추가로 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 648.02 [M+H]+.

[1095] *단계 6: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥세탄-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

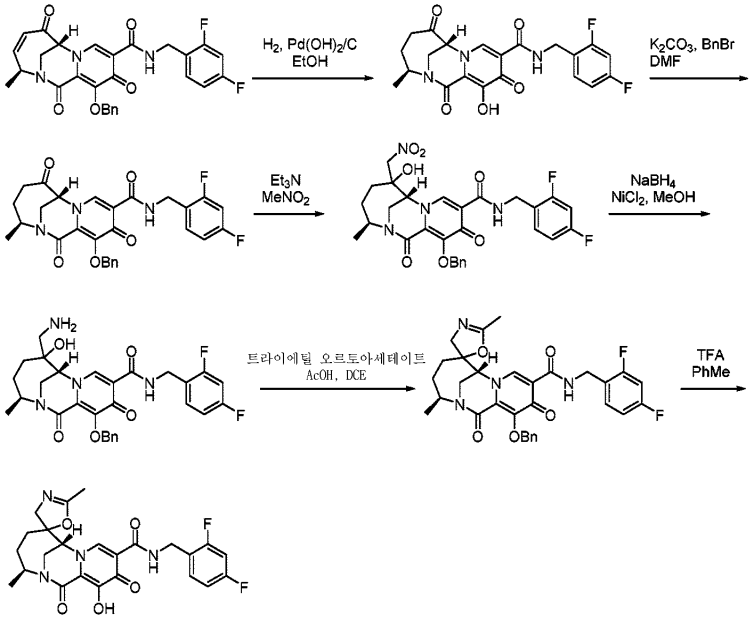
[1096] THF (0.4 mL) 중의 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-(2-브로모에틸)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.012 mmol, 7.6 mg)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시킨 다음에, 수소화나트륨 (광유 중의 60% 분산액, 1.5 equiv, 0.018 mmol, 6.7 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 3시간 동안 교반한 다음에, 염수로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 진행시켰다. MS (*m/z*) 568.09 [M+H]+.

[1097] *단계 7: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥세탄-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1098] EtOH (0.5 mL) 중의 (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥세탄-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.012 mmol, 6.7 mg)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (5x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (4 mg)로 처리하고, 아르곤 (5x 사이클), 이어서 수소 (5x 사이클)로 배기시켰다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 MeOH/DCM으로 세정하여, 농축시켰다. 조잔류물을 10-100% MeCN/물 (중성) 중의 분취용 HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, 표제 생성물을 얻었다. MS (*m/z*) 478.21 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 10.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.84

(t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 4H), 3.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1099] **실시예 56: (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1100]

[1101] *단계 1: (3S,7R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1102] EtOH (60 mL) 중의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (중간체 D) (1.00 g, 1.92 mmol)의 현탁액에, 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.405 g, 0.577 mmol, 0.3 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 배기시키고, 수소 가스 (3x)로 다시 채우고, H_2 (g)로 5분간 스파징하였다. 플라스크를 수소 벌룬 분위기 하에 밀봉하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 후속 단계에 사용하였다. MS (m/z): 478.20 [M+EtOH+H]+.

[1103] *단계 2: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1104] (3S,7R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.83 g, 1.92 mmol)를 DMF (17 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨 (0.402 g, 2.89 mmol, 1.5 equiv.) 및 브롬화벤질 (0.275 mL, 2.31 mmol, 1.2 equiv.)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 5% LiCl 용액 (2x)으로 세정하였다. 수상을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 정제하여 (0-100% EtOAc/헥산), 표제 생성물을 얻었다. MS (m/z): 522.05 [M+H]+.

[1105] *단계 3: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-6-(니트로메틸)-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1106] 니트로메탄 (7.7 mL) 중의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.387 g, 0.717 mmol)의 용액에, Et_3N (0.30 mL, 2.15 mmol, 3 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 4시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 입체 이성질체의 혼합물로서 얻었다. MS (m/z): 583.07 [M+H]+.

[1107] *단계 4: (3S,7R)-6-(아미노메틸)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1108] 0℃에서 MeOH (1 mL) 중의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-6-(니트로메틸)-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.025 g, 0.043 mmol)의 용액에, 염화니켈(II) (0.0057 g, 0.044 mmol, 1.03 equiv.) 및 수소화붕소나트륨 (0.015 g, 0.397 mmol, 9.26 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시켜, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 농축시켜, MeOH를 제거하였다. 수상을 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 553.20 [M+H]+.

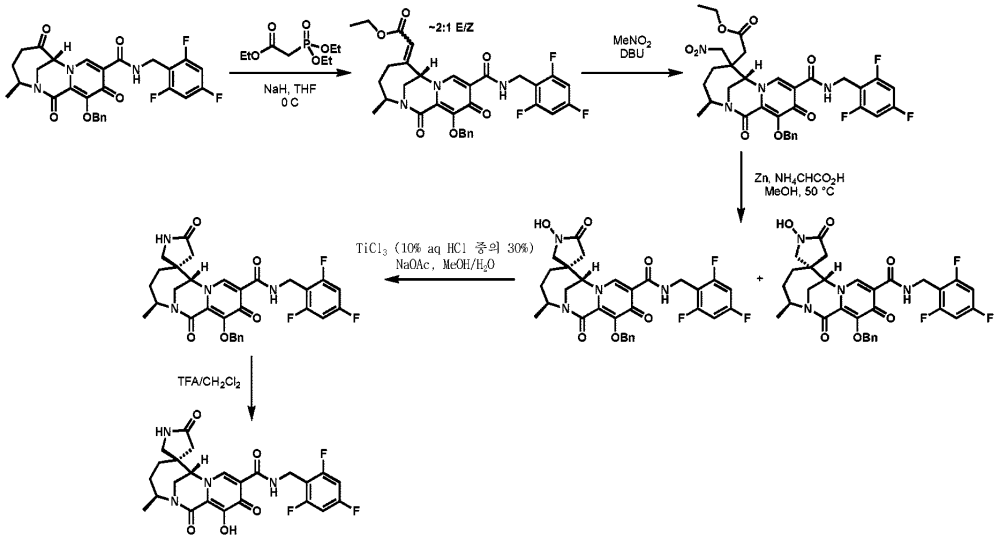
[1109] *단계 5: (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1110] DCE (1 mL) 중의 (3S,7R)-6-(아미노메틸)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.0237 g, 0.043 mmmol)의 용액에, 트라이에틸 오르토아세테이트 (0.012 mL, 0.064 mmol, 1.5 equiv.) 및 아세트산 1 방울을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 85℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 577.15 [M+H]+.

[1111] *단계 6: (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1112] (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.025 g, 0.043 mmol)의 용액을 1:1 TFA/톨루엔 (2 mL)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, RP prep HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하였다. 분획을 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 487.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.41 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 16.3, 6.7 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.40 (dd, J = 15.5, 11.7 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[1113] **실시예 57: (3R,3'S,7'S)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1114]

[1115] *단계 1: 에틸 (E/Z)-2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6(7H)-일리덴)아세테이트의 제조:*

[1116] THF (1.5 mL) 중의 수소화나트륨 (오일 중의 60% 분산액, 2 equiv, 0.927 mmol, 35.5 mg)의 현탁액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시킨 다음에, 트라이에틸 포스포노아세테이트 (2.2 equiv, 1.0 mmol, 200 μL)로 처리하였다. 15분간 교반한 후에, THF (3 mL) 중의 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.463 mmol, 250 mg)의 용액을 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 염수로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 0-100% EtOAc/헥산에서의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 이성질체의 혼합물 (약 2:1 E/Z)로서 얻었다. MS (*m/z*) 610.08 (주), 610.07 (부) [M+H]+.

[1117] *단계 2: 에틸 2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-(니트로메틸)-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트의 제조:*

[1118] 니트로메탄 (75 equiv, 17.8 mmol, 0.955 mL) 중의 에틸 2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6(7H)-일리덴)아세테이트 (0.238 mmol, 145 mg)의 용액을 DBU (1.5 equiv, 0.357 mmol, 0.053 mL)로 처리한 다음에, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 0-100% EtOAc/헥산에서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 얻었다. MS (m/z) 671.13 (주), 671.12 (부) [M+H]+.

[1119] *단계 3: (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-1-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3S,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-1-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1120] MeOH (1 mL) 중의 에틸 2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-(니트로메틸)-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 (0.097 mmol, 65 mg)의 용액을 아연 (4 equiv, 0.39 mmol, 25 mg) 및 포름산암모늄 (6 equiv, 0.58 mmol, 37 mg)으로 처리한 다음에, 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc에 용해시키고, 염수로 세정하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 0-30% MeOH/DCM을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 별도의 부분입체 이성질체로서 얻었다. MS (*m/z*) 611.14 (주), 611.12 (부) [M+H]+.

[1121] *단계 4: (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-*

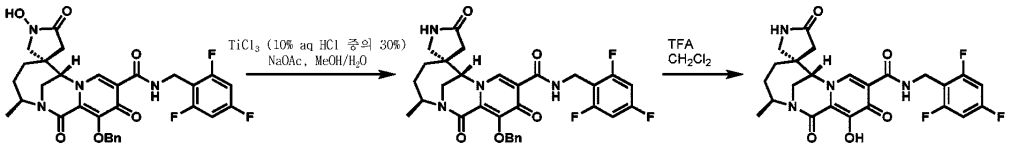
10'-카르복사미드의 제조:

[1122] MeOH (0.65 mL) 중의 (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-1-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.059 mmol, 36 mg)의 용액을 아세트산나트륨 (12 equiv, 0.71 mmol, 58 mg), 물 (0.35 mL) 및 $TiCl_3$ (10% HCl 수용액 중의 30% 용액, 0.15 mL)로 처리하였다. 15분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 0-10% MeOH/DCM에서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 595.17 [M+H]+.

[1123] *단계 5: (3R,3'S,7'S)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1124] DCM (0.5 mL) 중의 (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.055 mmol, 33 mg)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유)에서 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 505.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 15.2, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.1, 1.7 Hz, 1H), 3.04 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.37 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1125] **실시예 58: (3S,3'S,7'S)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1126] 

[1127] *단계 1: (3S,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

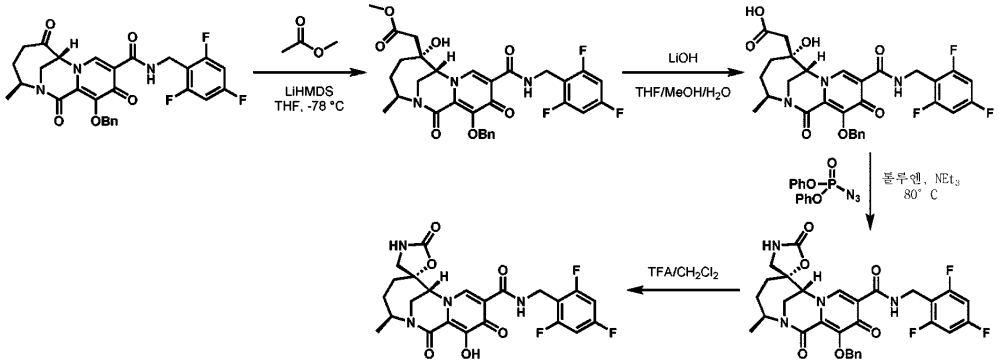
[1128] MeOH (0.25 mL) 중의 실시예 57의 단계 3에 따라 제조된 (3S,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-1-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.012 mmol, 7.4 mg)의 용액을 아세트산나트륨 (12 equiv, 0.145 mmol, 12 mg), 물 (0.15 mL) 및 $TiCl_3$ (10% HCl 수용액 중의 30% 용액, 30 μL)로 처리하였다. 15분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하고, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 0-10% MeOH/DCM에서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 595.26 [M+H]+.

[1129] *단계 2: (3S,3'S,7'S)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1130] DCM (0.2 mL) 중의 (3S,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.014 mmol, 8.2 mg)의 용액을 TFA (0.2 mL)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유)에서 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 505.31 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H),

8.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.72 (dt, J = 11.9, 6.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 15.0, 2.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.79 (dd, J = 15.4, 7.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.39 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1131] **실시예 59: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1132]

[1133] *단계 1: 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트의 제조:*

[1134] THF (0.4 mL) 중의 LiHMDS (THF 중의 1 M, 2.5 equiv, 0.35 mmol, 0.35 mL)의 용액을 아르곤 하에 오븐 건조된 바이알에서 -78℃로 냉각시켰다. 아세트산메틸 (2.5 equiv, 0.35 mmol, 0.028 mL)을 적가하여, 반응 혼합물을 15분간 교반하고, 이 시점에서 THF (1 mL) 중의 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.14 mmol, 75 mg)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 4시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 614.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 6.70 - 6.61 (m, 2H), 5.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.64 (qd, J = 14.5, 5.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 15.4, 2.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.69 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 2.02 (dt, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1135] *단계 2: 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세트산의 제조:*

[1136] 3/2/1 THF/MeOH/물 중의 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 (0.077 mmol, 47 mg)의 용액을 수산화리튬 일수화물 (4 equiv, 0.31 mmol, 12.9 mg)로 처리하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 중화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (*m/z*) 600.17 [M+H]+.

[1137] *단계 3: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

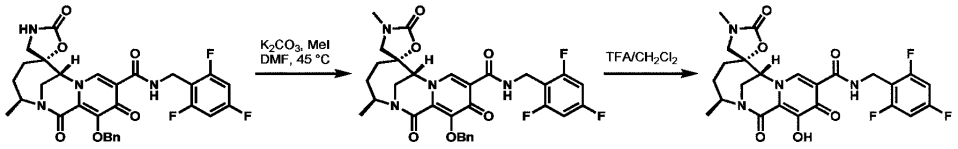
[1138] 톨루엔 (0.4 mL) 중의 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세트산 (0.038 mmol, 23 mg)의 용액을 트라이에틸아민 (1.1 equiv, 0.042 mmol, 6 μL) 및 다이페닐포스포릴 아지드 (1.05 equiv, 0.04 mmol, 9 μL)로 처리한 다음에, 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고,

0-100% EtOAc/헥산, 이어서 0-40% MeOH/EtOAc를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 생성물을 얻었다. MS (*m/z*) 597.17 [M+H]+.

[1139] *단계 4: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1140] DCM (0.25 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.025 mmol, 15 mg)의 용액을 TFA (0.25 mL)로 처리하고, 실온에서 45분간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유)에서 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 507.28 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 10.33 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.71 (dd, J = 15.6, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.02 (dt, J = 14.5, 6.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 14.8, 12.1 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 15.4, 11.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1141] **실시예 60: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1142] 

[1143] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

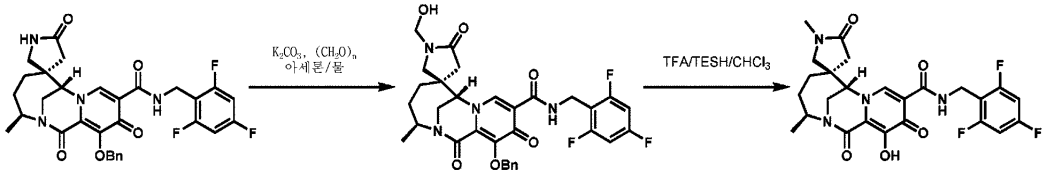
[1144] DMF (0.4 mL) 중의 실시예 59에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.017 mmol, 10 mg)의 용액을 탄산칼륨 (2 equiv, 0.034 mmol, 5 mg) 및 요오드화메틸 (1.5 equiv, 0.025 mmol, 1.6 μL)로 처리하고, 밀봉하여, 하룻밤 동안 45℃로 가열하였다. 추가 부분의 탄산칼륨 (2 equiv, 0.034 mmol, 5 mg) 및 요오드화메틸 (5 equiv, 0.084 mmol, 5.2 μL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 45℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하여, 10% LiCl 수용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. MS (*m/z*) 611.09 [M+H]+.

[1145] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1146] DCM (0.25 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.025 mmol, 15 mg)의 용액을 TFA (0.25 mL)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유)에서 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 521.20 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.44 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 3H), 3.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1147] **실시예 61: (3R,3'S,7'S)-12'-하이드록시-1,3'-다이메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-**

10'-카르복사미드의 제조:



[1148]

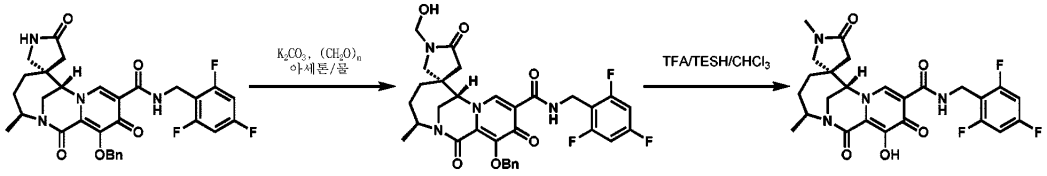
[1149] *단계 1: (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-1-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1150] 9/1 아세톤/물 (0.2 mL) 중의 실시예 57에 따라 제조된 (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.035 mmol, 21 mg)의 용액을 탄산칼륨 (2 equiv, 0.071 mmol, 9.8 mg) 및 파라포름알데히드 (16 mg)로 처리하였다. 실온에서 45분간 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 단계 2로 옮겼다. MS (*m/z*) 625.16 [M+H]+.

[1151] *단계 2: (3R,3'S,7'S)-12'-하이드록시-1,3'-다이메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1152] (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-1-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.035 mmol, 21.9 mg)를 함유하는 단계 1의 조잔류물을 $CHCl_3$ (0.6 mL), 트라이에틸실란 (0.12 mL) 및 TFA (0.21 mL)로 처리한 다음에, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음에, 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유)에서 prep HPLC로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 519.25 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.81 - 4.53 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.59 - 2.41 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1153] **실시예 62: (3S,3'S,7'S)-12'-하이드록시-1,3'-다이메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

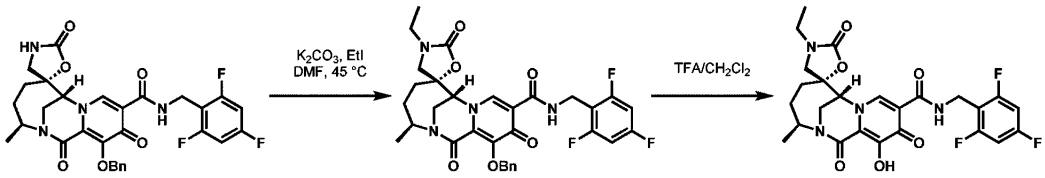


[1154]

[1155] 표제 화합물을 (3R,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 58에 따라 제조된 (3S,3'S,7'S)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 61과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (*m/z*) 519.28 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.42 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.74 - 6.58 (m, 2H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.81 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1156] **실시예 63: (3'S,5R,7'R)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-**

1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[1157]

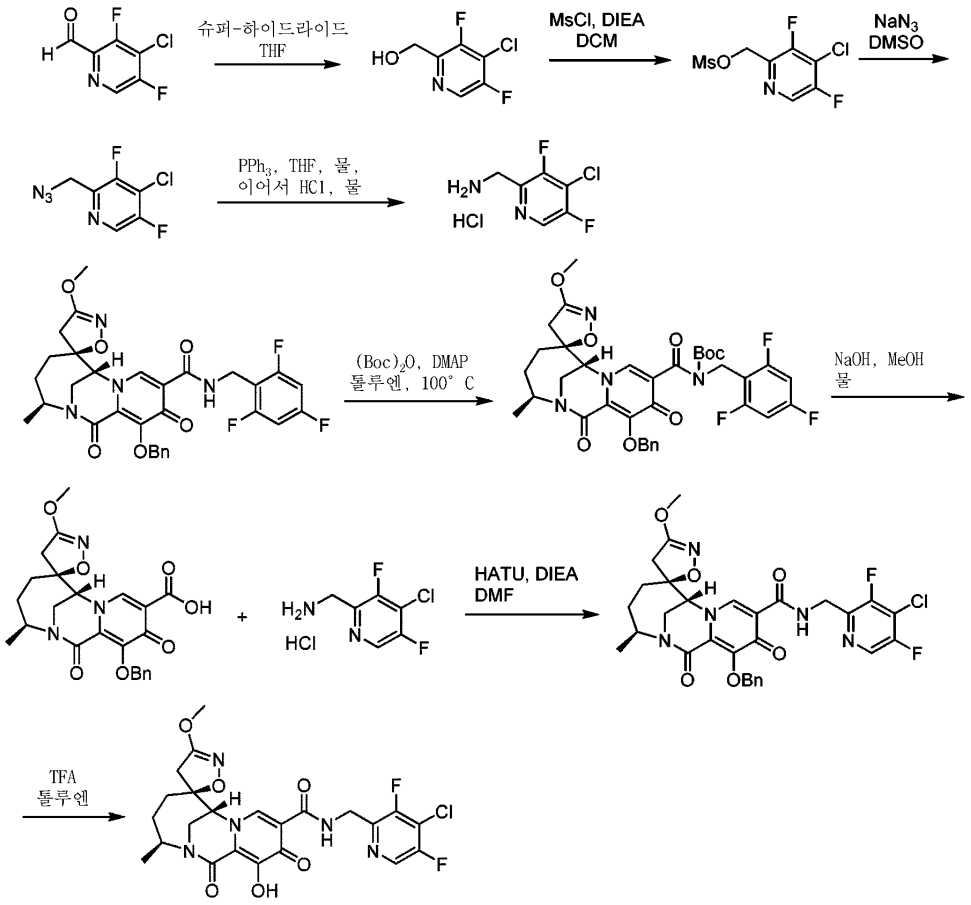
[1158] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-에틸-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1159] DMF (0.6 mL) 중의 실시예 59에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.025 mmol, 15 mg)의 용액을 탄산칼륨 (2 equiv, 0.05 mmol, 7 mg) 및 요오도에탄 (2 equiv, 0.05 mmol, 4 μL)으로 처리하고, 밀봉하여, 하룻밤 동안 45℃로 가열하였다. 추가 부분의 탄산칼륨 (2 equiv, 0.05 mmol, 7 mg) 및 요오도에탄 (8 equiv, 0.2 mmol, 16 μL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 추가로 7시간 동안 45℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하여, 10% LiCl 수용액 및 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 진행시켰다. MS (*m/z*) 625.20 [M+H]+.

[1160] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1161] DCM (0.25 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-에틸-3'-메틸-1',2,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.025 mmol, 15.7 mg)의 용액을 TFA (0.25 mL)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유)에서 분취용 HPLC로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (*m/z*) 535.26 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 3.85 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.21 (m, 5H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 1.74 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H).

[1162] **실시예 64: (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1163]

[1164] *단계 1: (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메탄올의 제조:*

[1165] 4-클로로-3,5-다이플루오로피콜린알데히드 (0.99 g, 5.58 mmol)를 아르곤 분위기 하에 무수 THF (15 mL)에 용해시켰다. 용액을 -60℃로 냉각시켰다. THF 중의 1 M 슈퍼-하이드라이드 (Super-Hydride) 용액 (6.63 mL, 6.63 mmol)을 적가하였다. 반응물을 3시간에 걸쳐서 -10℃까지 가온시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음에, 포화 NH_4Cl (aq) (20 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 생성물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (m/z): 179.9 [M+H]+.

[1166] *단계 2: (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸 메탄설포네이트의 제조:*

[1167] 실온에서 4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메탄올 (1.0 g, 5.57 mmol)을 DCM (35 mL)에 용해시켰다. 용액을 -50 내지 -60℃로 냉각시켰다. DIEA (1.45 mL, 8.35 mmol, 1.5 eq)를 적가하였다. 그 다음에, MsCl (0.56 mL, 7.24 mmol, 1.3 equiv)을 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐서 교반하면서 -15℃까지 가온시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl (aq) (30 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (m/z): 257.9 [M+H]+.

[1168] *단계 3: 2-(아지도메틸)-4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘의 제조:*

[1169] 실온에서 (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸 메탄설포네이트 (1.4 g, 5.5 mmol)를 DMSO (5 mL)에 용해시켰다. NaN_3 (0.469 g, 7.22 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl (aq) (30 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 생성물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (m/z): 204.8 [M+H]+.

[1170] *단계 4: (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조:*

[1171] 2-(아지도메틸)-4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘 (1.1 g, 5.5 mmol)과 PPh_3 (2.19 g, 8.36 mmol)를 THF (5 mL) 및 물 (1 mL)과 혼합하였다. 얻어진 반응 혼합물을 교반하면서 17시간 동안 50℃로 가열하였다. 얻어진 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)와 HCl (1N) (10 mL)에 분배하였다. 수층을 분리하고, 동결건조시켜, (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드를 얻었다. MS (m/z): 178.9 [M+H]+.

[1172] *단계 5: tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바메이트의 제조:*

[1173] 실온에서 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (310 mg, 0.508 mmol)를 톨루엔 (3 mL)에 용해시켰다. Boc_2O (0.586 g, 2.69 mmol) 및 DMAP (248 mg, 2.03 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 밀봉관에서 3시간 동안 90 내지 95℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/Hex)로 정제하여, tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바메이트를 얻었다. MS (m/z): 710.9 [M+H]+.

[1174] *단계 6: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산의 제조:*

[1175] 실온에서 tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바메이트 (390 mg, 0.549 mmol)를 MeOH (10 mL)와 혼합하였다. 1 N NaOH (aq) (0.853 mL, 0.853 mmol)를 적가하여, 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반하였다. 그 다음에, 물 (1.5 mL)을 첨가하여, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)와 물 (10 mL)에 분배하였다. 그 다음에, 수층을 1N HCl을 사용하여 pH=3로 산성화시키고, EtOAc (20 mL)를 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산을 얻었다. MS (m/z): 468.2 [M+H]+.

[1176] *단계 7: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

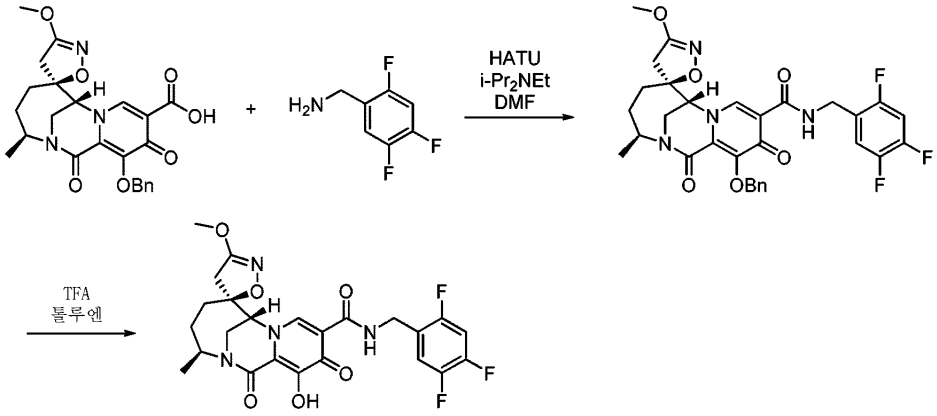
[1177] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (26 mg, 0.0556 mmol)을 DMF (2 mL)에 용해시켰다. 실온에서 DIEA (0.0386 mL, 0.22 mmol) 및 HATU (32 mg, 0.0843 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드 (18 mg, 0.0834 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, EtOAc (10 mL)로 희석하여, 포화 NH_4Cl (aq.) (20 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축 건조시켰다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/Hex)로 정제하여, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 628.0 [M+H]+.

[1178] *단계 8: (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1179] 실온에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (24 mg, 0.0382 mmol)를 톨루엔 (1 mL)에 용해시켰다. TFA (0.8 mL)를

첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 역상 prep HPLC (0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 538.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 5.5, 1.8 Hz, 2H), 4.70 - 4.56 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.89 - 3.69 (m, 2H), 2.85 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1180] **실시예 65: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1181]

[1182] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

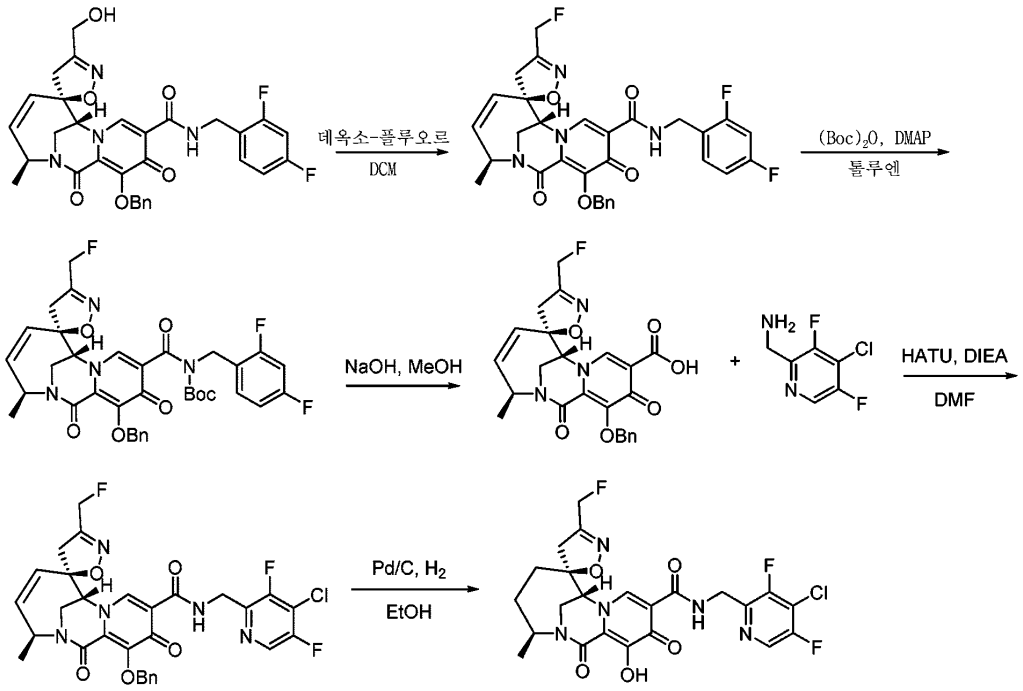
[1183] 실시예 64의 단계 6에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (0.025 g, 0.054 mmol)을 DMF (2 mL)에 용해시켰다. 실온에서 다이아이소프로필에틸아민 (0.037 mL, 0.214 mmol, 4 equiv.) 및 HATU (0.030 g, 0.080 mmol, 1.5 equiv.)를 순차적으로 첨가하여, 1시간 동안 교반하였다. (2,4,5-트라이플루오로페닐)메탄아민 (0.013 g, 0.080 mmol, 1.5 equiv.)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 수상을 EtOAc로 추출하여, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/hex를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 611.03 [M+H]+.

[1184] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1185] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.038 g, 0.061 mmol)를 1:1 TFA/톨루엔 (2 mL)에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 2시간 후에, 용액을 농축시키고, 잔류물을 역상 prep HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜, (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z) 521.16 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 10.9, 9.7, 6.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J =

11.0, 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1186] **실시예 66: (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1187]

[1188] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1189] (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 22에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 5의 단계 4와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 593.33 [M+H]+.

[1190] *단계 2: tert-부틸 ((3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4-다이플루오로벤질)카르바메이트의 제조:*

[1191] 톨루엔 (1 ml) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (90 mg, 0.152 mmol)의 용액에, $(Boc)_2O$ (199 mg, 0.915 mmol), 이어서 DMAP (83.5 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 693.19 [M+H]+.

[1192] *단계 3: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산의 제조:*

[1193] MeOH (1 ml) 중의 tert-부틸 ((3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4-다이플루오로벤질)카르바메이트 (50 mg, 0.057 mmol)의 용액에, NaOH (1N, 0.5 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (1N)로 pH=6으로 산성화시킨 다음에, EtOAc로 추출하고, 유기상을 H_2O 및 염수로 세정하였다. 용매를 진공 하에 제거하여, 조물질을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS (m/z) 468.07 [M+H]+.

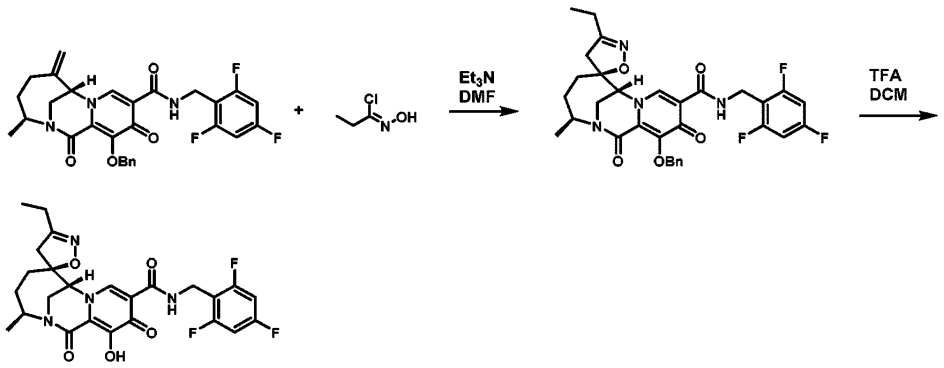
[1194] *단계 4: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1195] DMF (1 ml) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (30 mg, 0.064 mmol)의 용액에, HATU (44 mg, 0.116 mmol) 및 실시예 64에 따라 제조된 (4-클로로-3,5-다이플루오로-2-피리딜)메탄아민 (20.6 mg, 0.116 mmol)을 첨가한 다음에, DIEA (66 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5% 수용액), H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 628.00 [M+H]+.

[1196] *단계 5: (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1197] EtOH (15 ml) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',11'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (42 mg, 0.067 mmol)의 용액에, Pd/C (10% 습윤) (5 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2로 3회 퍼징하여, 반응 혼합물을 H_2 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여, Pd/C를 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조물질을 역상 prep-HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 540.09 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78 (dt, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1198] **실시예 67: (3'S,5S,7'R)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1199]

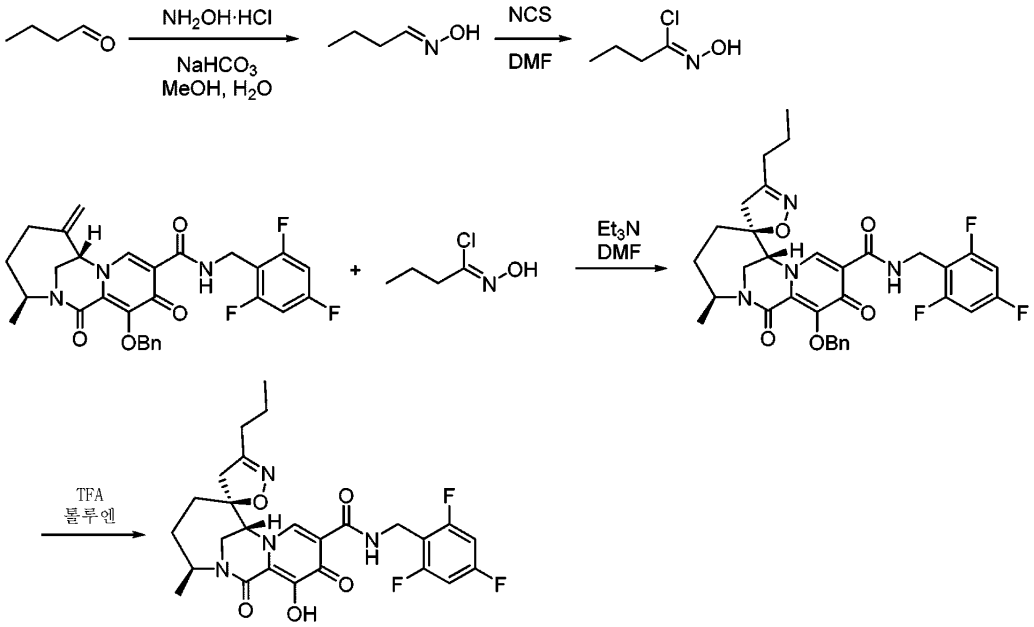
[1200] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-에틸-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1201] DMF (2 ml) 중의 중간체 C (25 mg, 0.046 mmol)의 용액에, N-하이드록시프로피온이미도일 클로라이드 (15 mg, 0.14 mmol), 이어서 트라이에틸아민 (47.1 mg, 0.465 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거한 후에, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 609.11 [M+H]+.

[1202] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1203] DCM (1.5 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-에틸-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (25.0 mg, 0.0465 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 5-100% H_2O /ACN으로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 519.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.47 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.77 - 4.61 (m, 3H), 4.51 (s, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 2.98 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 1.96 (ddt, J = 28.3, 15.3, 5.0 Hz, 3H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1204] **실시예 68: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-프로필-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1205]

[1206] *단계 1: 부티르알데히드 옥심의 제조:*

[1207] 실온에서 MeOH (10 ml) 및 H_2O (5 ml) 중의 부티르알데히드 (1.5 g, 20.8 mmol)의 용액에, $NaHCO_3$ (2.1 g, 25 mmol)를 첨가한 다음에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.7 g, 25 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이에틸 에테르로 희석하고, H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여, 조물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1208] *단계 2: N-하이드록시부탄이미도일 클로라이드의 제조:*

[1209] DMF (5 mL) 중의 부티르알데히드 옥심 (1.81 g, 20.8 mmol)의 용액에, NCS (3.33 g, 25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

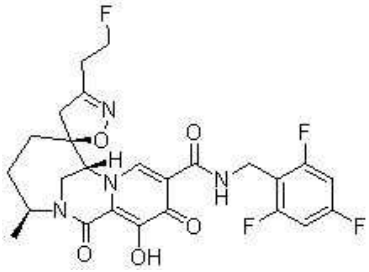
[1210] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-프로필-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1211] 중간체 C (0.5 g, 0.93 mmol)의 용액에, N-하이드록시부탄이미도일 클로라이드 (0.34 g, 2.8 mmol), 이어서 트라이에틸아민 (1.3 ml, 9.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, LiCl (5%), H_2O 및 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 623.07 [M+H]+.

[1212] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-프로필-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

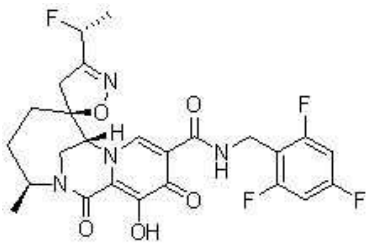
[1213] 톨루엔 (2 ml) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-프로필-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (69.3 mg, 0.11 mmol)의 용액에, TFA (2 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 533.19 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 4.79 - 4.58 (m, 3H), 4.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.50 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1214] **실시예 69: (3'S,5S,7'R)-3-(2-플루오로에틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1215] 

[1216] (3'S,5S,7'R)-3-(2-플루오로에틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)아세트알데히드 대신에, 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 19와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 537.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 2H), 4.82 - 4.69 (m, 3H), 4.71 - 4.61 (m, 2H), 4.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.82 (dtd, J = 25.3, 5.8, 2.3 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

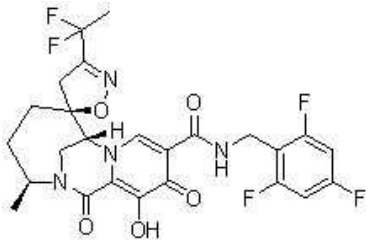
[1217] **실시예 70: (3'S,5S,7'R)-3-((R)-1-플루오로에틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조**



[1218]

[1219] (3'S,5S,7'R)-3-((R)-1-플루오로에틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)아세트알데히드 대신에 (2S)-2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로판알을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 19와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 537.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 5.49 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 17.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.67 (dd, J = 24.1, 6.5 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

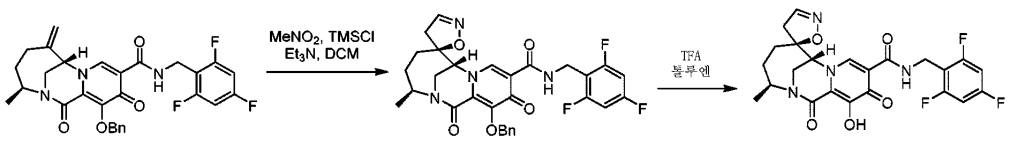
[1220] **실시예 71: (3'S,5S,7'R)-3-(1,1-다이플루오로에틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1221]

[1222] (3'S,5S,7'R)-3-(1,1-다이플루오로에틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 2-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)아세트알데히드 대신에 (2S)-2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시프로판알을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 20과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 555.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 6.85 - 6.53 (m, 2H), 4.80 (td, J = 19.7, 17.4, 8.2 Hz, 2H), 4.70 - 4.43 (m, 2H), 3.94 - 3.69 (m, 2H), 3.19 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 6H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1223] **실시예 72: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1224]

[1225] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

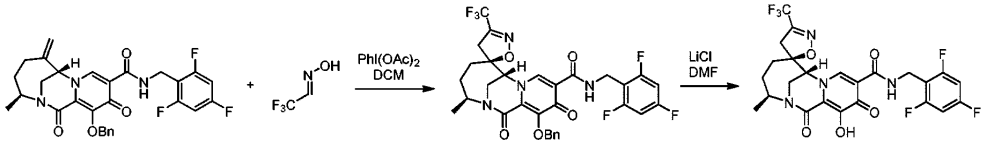
[1226] 바이알에서, 니트로메탄 (87 mg, 1.422 mmol)을 아르곤 분위기 하에 실온에서 DCM (5 mL)에 용해시키고, 트라이에틸아민 (144 mg, 1.422 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 클로로트라이메틸실란 (161 mg, 1.395 mmol)을 적가하여, 얻어진 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이러한

반응 혼합물에 중간체 C (150 mg, 0.28 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 581.1 [M+H]+.

[1227] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1228] 실온에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (10 mg, 0.0103 mmol)를 톨루엔 (1 mL)에 용해시키고, TFA (0.8 mL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하였다. 동결건조시켜, (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 491.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.75 - 4.59 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.95-1.89 (m,1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1229] **실시예 73: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-3-(트라이플루오로메틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1230] 

[1231] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-3-(트라이플루오로메틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

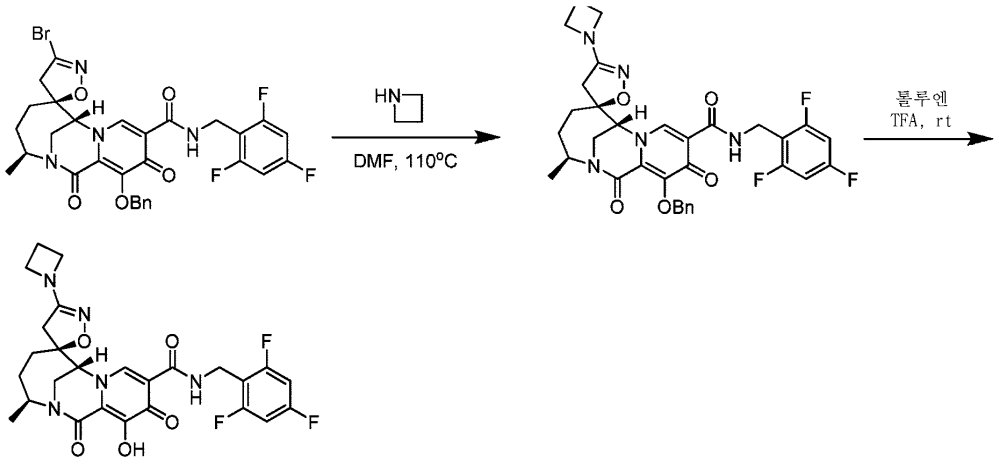
[1232] 중간체 C (170 mg, 0.316 mmol)를 DCM (36 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 요오도벤젠 다이아세테이트 (2 g, 6.32 mmol)를 아르곤 분위기 하에 그 온도에서 한번에 첨가하였다. 얻어진 슬러리에 (E)-2,2,2-트라이플루오로아세트알데히드 옥심 (357 mg, 3.16 mmol)을 시린지를 통해 서서히 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 얻어진 용액을 농축 건조시키고, 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-3-(트라이플루오로메틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 649.0 [M+H]+.

[1233] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-3-(트라이플루오로메틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1234] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-3-(트라이플루오로메틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (28 mg, 0.043 mg)를 DMF (1 mL)에 용해시켰다. LiCl (12 mg, 0.284 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석하고, 1N HCl (10 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하고, 얻어진 유기상을 농축 건조시켰다. 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-3-(트라이플루오로메틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소

옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 559.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.72 - 4.56 (m, 3H), 4.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

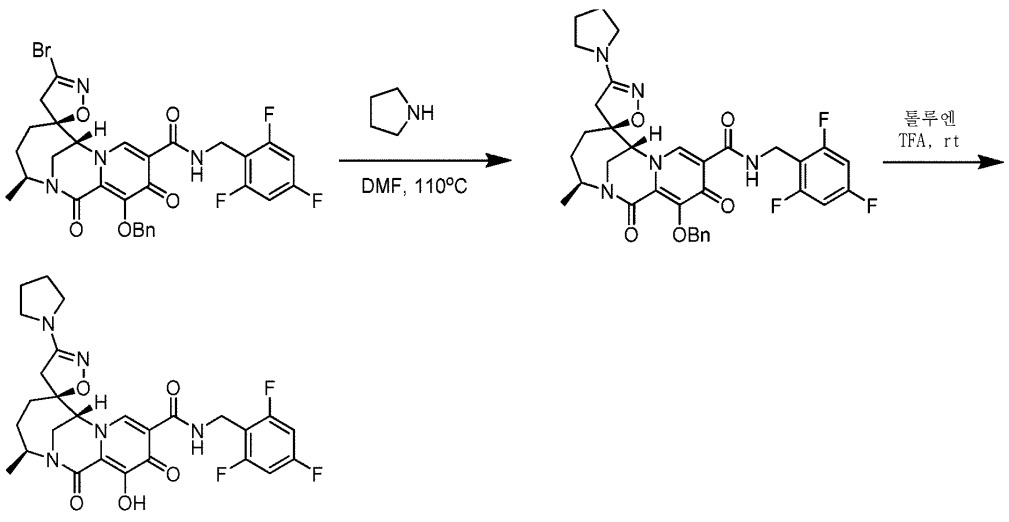
[1235] **실시예 74: (3'S,5S,7'R)-3-(아제티딘-1-일)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1236]

[1237] (3'S,5S,7'R)-3-(아제티딘-1-일)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 다이메틸아민 대신에 아제티딘을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 52와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 546.281 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.68 (ddd, J = 29.8, 14.3, 5.6 Hz, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 4H), 3.87 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1238] **실시예 75: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(피롤리딘-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

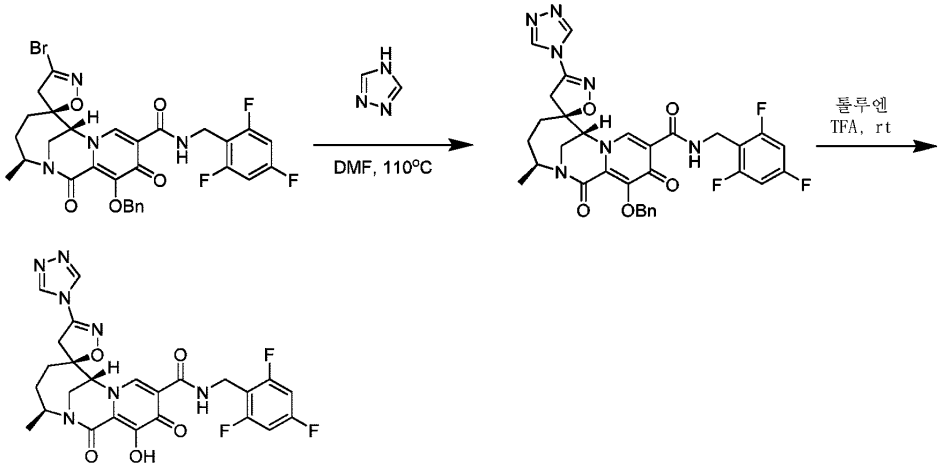


[1239]

[1240] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(피롤리딘-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조

닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 다이메틸아민 대신에 피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 52와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 560.221 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 23.3, 5.8 Hz, 3H), 4.38 (s, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 23.0 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.24 - 1.81 (m, 7H), 1.64 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

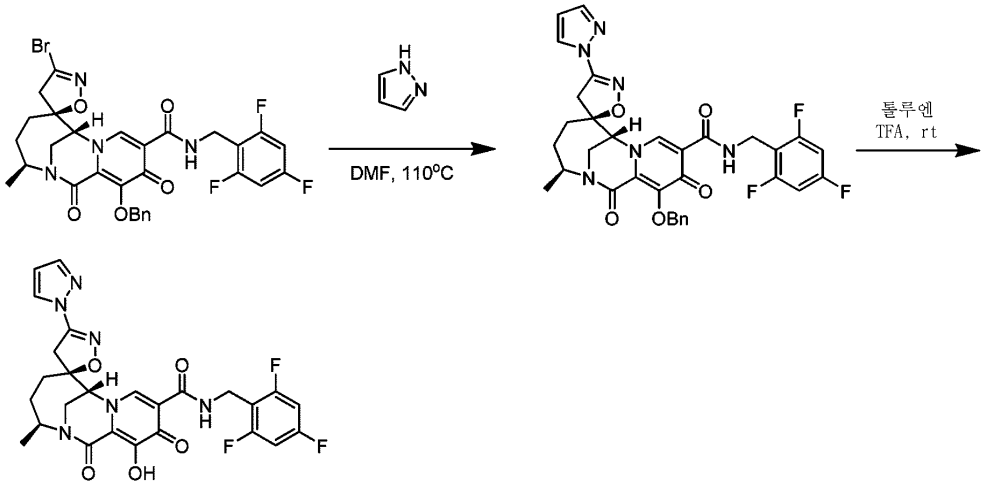
[1241] **실시예 76: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1242]

[1243] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(4H-1,2,4-트라이아졸-4-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 다이메틸아민 대신에 1,2,4-트라이아졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 52와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 558.177 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 3H), 3.22 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.33 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 3H).

[1244] **실시예 77: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



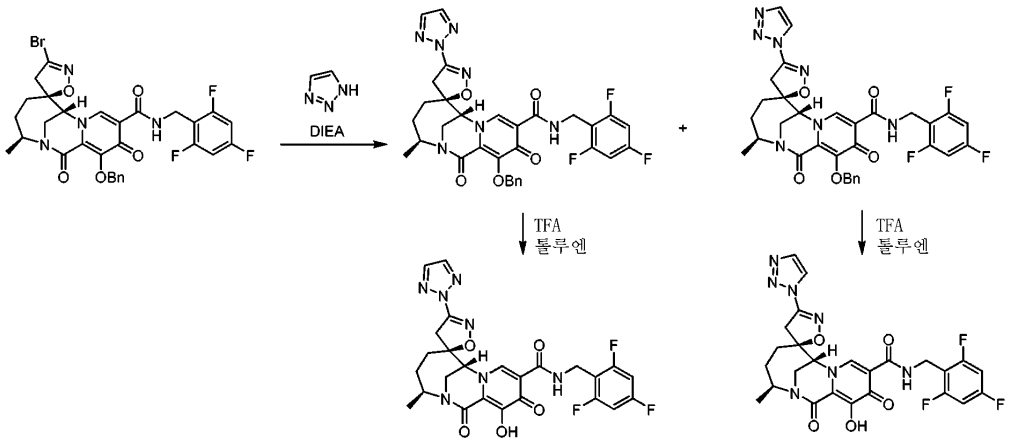
[1245]

[1246] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다*

이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1247] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 다이메틸아민 대신에 피라졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 52와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 557.117 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 10.4, 9.0, 6.0 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1248] **실시예 78: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1249]

[1250] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1251] 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (23 mg, 0.0349 mmol), 트라이아졸 (23 mg, 0.332 mmol) 및 DIEA (27 mg, 0.21 mmol)를 DMF (1 mL)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 17시간 동안 100℃로 가열하였다. 얻어진 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl (aq.) (10 mL) 및 물 (10 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하고, 농축시켰다. 잔류물을 2:1 EtOAc/Hex를 사용한 prep TLC로 정제하여, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다.

[1252] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드. MS (m/z): 648.0 [M+H]+.

[1253] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오

로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드. MS (m/z): 648.0 [M+H]+.

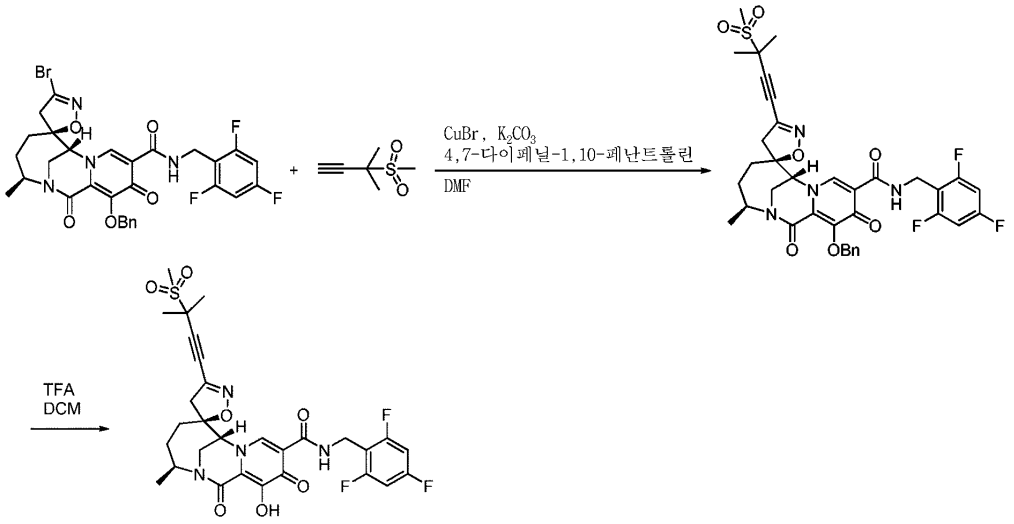
[1254] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1255] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (12 mg, 0.0185 mmol)를 톨루엔 (1.5 mL)에 용해시켰다. TFA (2 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜, (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 558.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.00 - 6.76 (m, 2H), 4.81 - 4.44 (m, 4H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.67 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.48 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1256] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1257] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(2H-1,2,3-트라이아졸-2-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-(1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z): 558.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.30 (br, 2H), 6.94-6.73 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 3H), 3.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1258] **실시예 79: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1259]

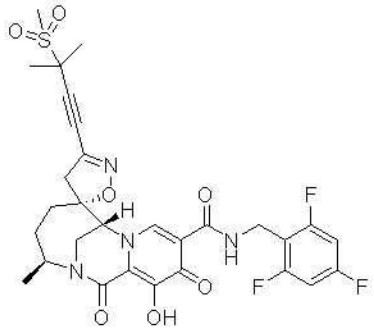
[1260] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1261] DMF (3 mL) 중의 실시예 36의 단계 1에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (80 mg, 0.121 mmol)의 용액에, 3-메틸-3-메틸설포닐-부트-1-인 (99.8 mg, 0.682 mmol), K_2CO_3 (50.7 mg. 0.364 mmol), CuBr (3.48 mg, 0.024 mmol) 및 4,7-다이페닐-1,10-페난트롤린 (20.2 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 포화 $NaHCO_3$를 첨가하고, EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 725.00 [M+H]+.

[1262] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1263] DCM (1.5 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (47.0 mg, 0.065 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 5-100% H_2O /ACN으로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 635.10 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.65 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 4H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.59 (dd, J = 13.9, 11.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

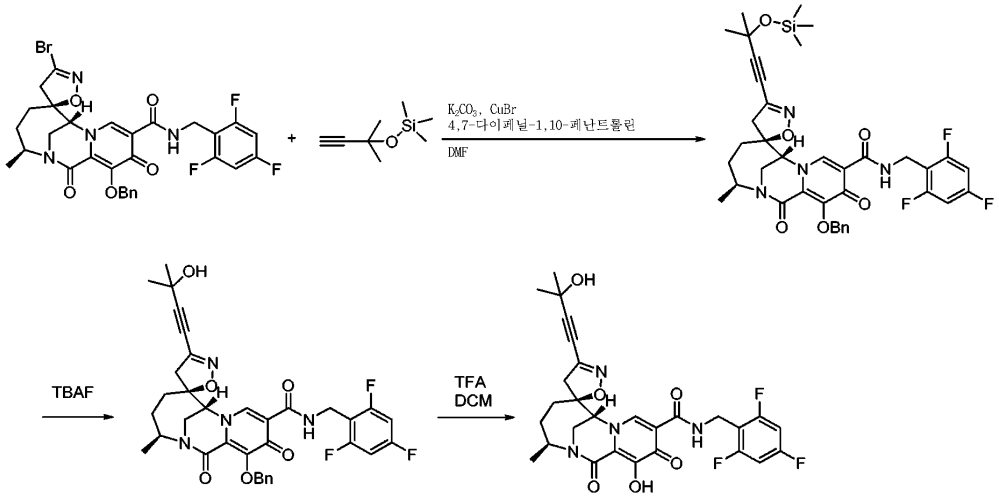
[1264] **실시예 80: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1265]

[1266] (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(3-메틸-3-(메틸설포닐)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 79와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 635.10 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.79 (s, 1H), 10.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 3H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 14.1, 8.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.48 - 1.29 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1267] **실시예 81: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1268]

[1269] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(3-메틸-3-((트라이메틸실릴)옥시)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1270] DMF 중의 실시예 36의 단계 1에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (70 mg, 0.106 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (44 mg, 0.318 mmol), 트라이메틸((2-메틸부트-3-인-2-일)옥시)실란 (107 mg, 0.682 mmol), CuBr (4.5 mg, 0.0318 mmol) 및 4,7-다이페닐-1,10-페난트롤린 (19 mg, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수세하여, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을

얻었다. MS (m/z) 736.21 [M+H]+.

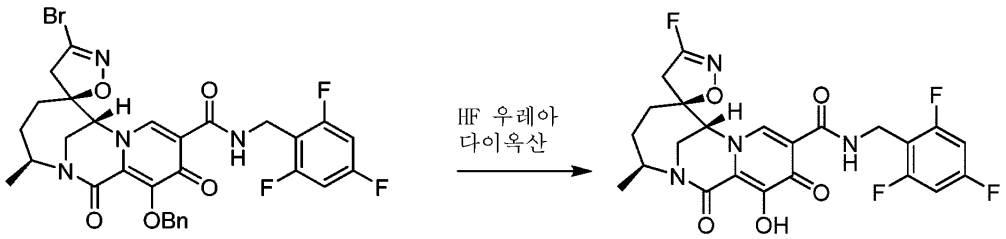
[1271] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1272] 0℃에서 THF (1 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(3-메틸-3-((트라이메틸실릴)옥시)부트-1-인-1-일)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (5 mg, 0.0068 mmol)의 용액에, THF 중의 플루오르화테트라부틸암모늄 (1M, 0.0935 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 663.06 [M+H]+.

[1273] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1274] 1:1 TFA/DCM (2 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(3-하이드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 0-100% H_2O/ACN으로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 573.14 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.58 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 18.3 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.52 (d, J = 3.6 Hz, 7H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

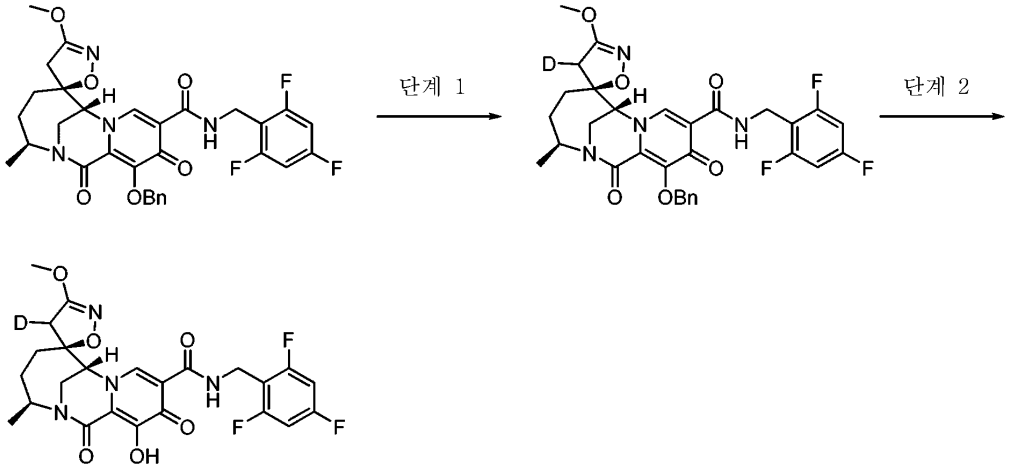
[1275] **실시예 82: (3'S,5S,7'R)-3-플루오로-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1276]

[1277] 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (55 mg, 0.0834 mmol)를 다이옥산 (3 mL)에 용해시켰다. HF 우레아 (0.133 mL, 1.67 mmol)를 첨가하여, 얻어진 반응 혼합물을 3시간 동안 60 내지 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하여, 물 (10 mL)로 세정하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 ACN에 용해시키고, 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하였다. 동결건조시켜, (3'S,5S,7'R)-3-플루오로-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 509.1 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 14.7, 6.4 Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 3.75 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 18.0, 4.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 17.9, 4.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27-1.15(m, 1H).

[1278] **실시예 83: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-4-d-10'-카르복사미드의 제조:**



[1279]

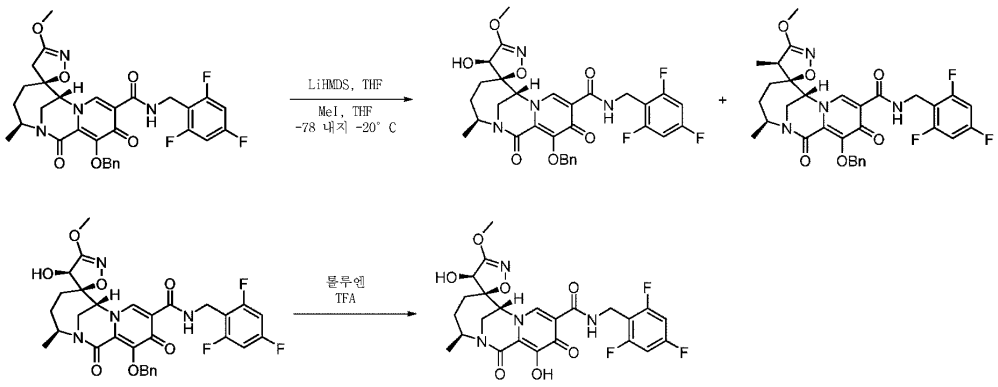
[1280] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-4-d-10'-카르복사미드의 제조:*

[1281] CD_3OD (2.0 mL) 중의 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (26.0 mg, 0.0426 mmol)의 혼합물에, 탄산칼륨 (29.4 mg, 0.213 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1.5시간 동안 54℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[1282] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-4-d-10'-카르복사미드의 제조:*

[1283] 단계 1의 조제의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-4-d-10'-카르복사미드를 100℃에서 3시간 동안 DMF (0.6 mL) 중의 염화리튬 (17.9 mg, 0.426 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{22}DF_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 521.16, 실측치: 522.186. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.74 - 4.60 (m, 4H), 3.94 - 3.77 (m, 5H), 3.00 (s, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 3H), 1.55 (dd, J = 15.2, 11.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1284] **실시예 84: (3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1285]

[1286] *단계 1: (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플*

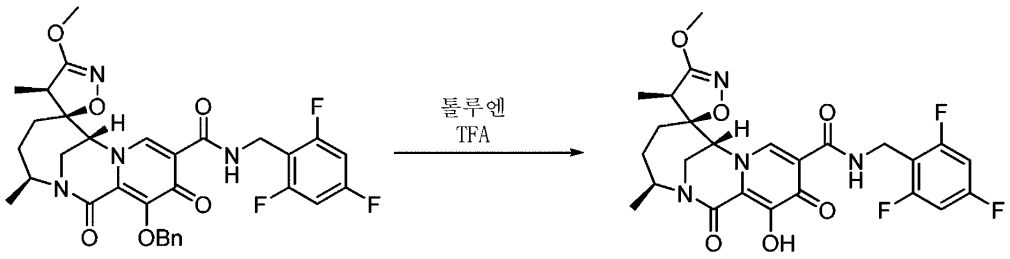
루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,4R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1287] (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,4R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 31의 단계 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 627.005 $[M+H]^+$, 및 MS (m/z) 624.013 $[M+H]^+$.

[1288] *단계 2: (3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1289] (3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 단계 1에서 제조된 (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 31의 단계 2와 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 537.115 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.12 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 14.8, 1.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 16.4, 5.6 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1290] **실시예 85: (3'S,4R,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

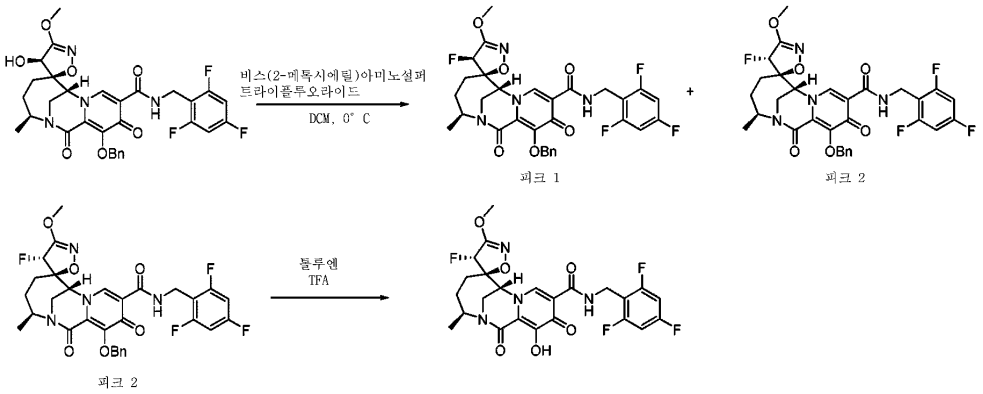


[1291]

[1292] (3'S,4R,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 84에 따라 제조된 (3'S,4R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-메톡시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고

는, 실시예 23의 단계 2와 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 535.11 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 4.87 - 4.73 (m, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.65 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1293] **실시예 86: (3'S,4S,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1294]

[1295] *단계 1: (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로-6-메틸벤질)-4-플루오로-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-플루오로-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1296] (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로-6-메틸벤질)-4-플루오로-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-플루오로-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 84에 따라 제조된 (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 27의 단계 1과 유사한 방법으로 제조하였다.

[1297] 피크 1: MS (m/z) 629.022 $[M+H]^+$.

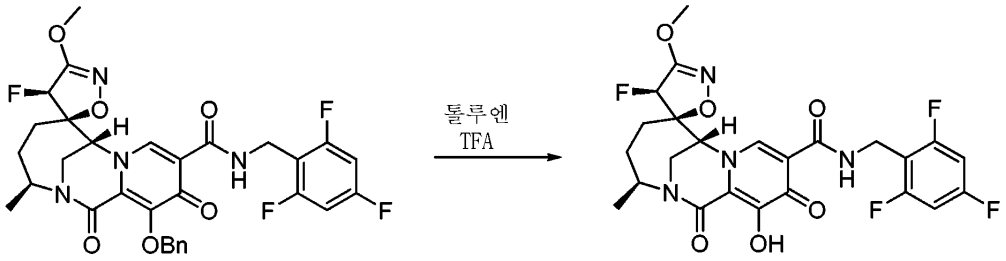
[1298] 피크 2: MS (m/z) 629.007 $[M+H]^+$.

[1299] *단계 2: (3'S,4S,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1300] (3'S,4S,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 단계 1에서 제조된 (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-플루오로-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 27의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 539.039 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 2.16 - 1.88 (m, 3H), 1.73 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1301] **실시예 87: (3'S,4R,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

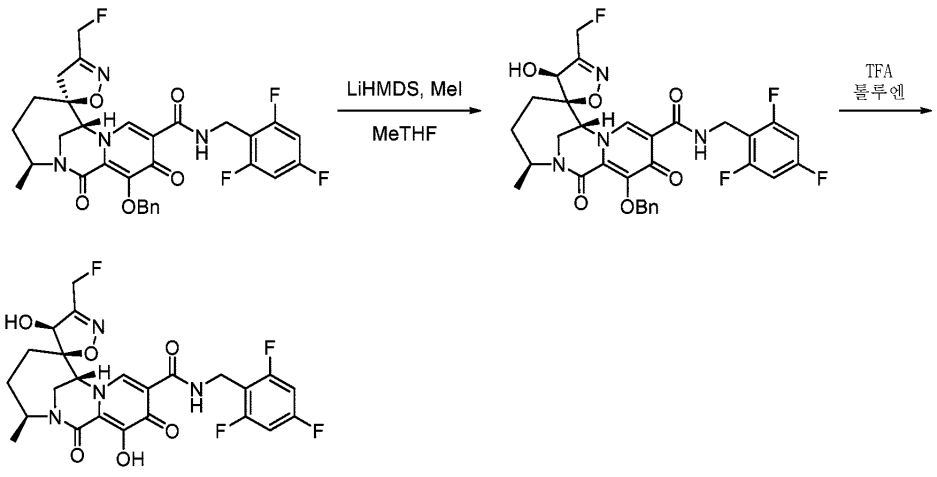


피크 1

[1302]

[1303] (3'S,4R,5R,7'R)-4-플루오로-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-플루오로-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 86의 단계 1에서 제조된 (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-플루오로-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 27의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 539.061 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1304] **실시예 88: (3'S,4S,5R,7'R)-3-(플루오로메틸)-4,12'-다이하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

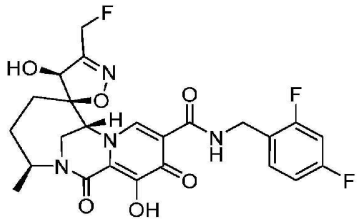


[1305]

[1306] (3'S,4S,5R,7'R)-3-(플루오로메틸)-4,12'-다이하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-

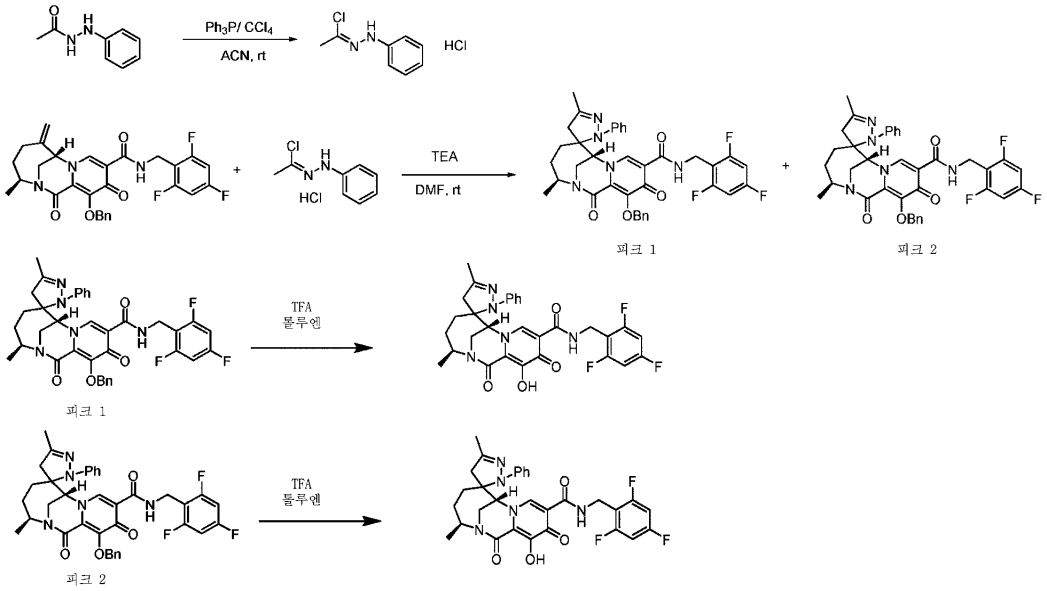
(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 19에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하고, 용매로서 THF 대신에 2-메틸테트라하이드로푸란을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 31과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 539.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.04 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.68 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.84 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 16.3, 6.6 Hz, 1H), 2.17 - 1.93 (m, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1307] **실시예 89: (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-4,12'-다이하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1308] 

[1309] (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-4,12'-다이하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 17에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(플루오로메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 88과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 521.66 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (dt, J = 14.4, 7.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 14.6, 2.6 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 16.4, 6.7 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.35 (m, 3H).

[1310] **실시예 90: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1311]

[1312] *단계 1: (Z)-N-페닐아세토하이드라조노일 클로라이드의 제조:*

[1313] 실온에서 ACN (30 mL) 중의 N'-페닐아세토하이드라자이드 (1.195 g, 7.96 mmol) 및 트라이페닐포스핀 (2.50 g, 9.55 mmol, 1.2 equiv)의 용액에, 사염화탄소 (3.67 g, 23.9 mmol, 3 equiv)를 첨가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 용매를 제거하고, 잔류물을 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1314] *단계 2: (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1315] 실온에서 DMF (3 mL) 중의 중간체 C (137 mg, 0.255 mmol)의 용액에, (Z)-N-페닐아세토하이드라조노일 클로라이드 (129 mg, 0.765 mmol) 및 TEA (258 mg, 2.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 1) 및 (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)를 얻었다.

[1316] 피크 1: MS (m/z) 668.043 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 5H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.95 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 5.45 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.5, 1.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1317] 피크 2: MS (m/z) 668.04 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 5H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.95 (dd, J = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 5.45 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.5, 1.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.48 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1318] *단계 3: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-*

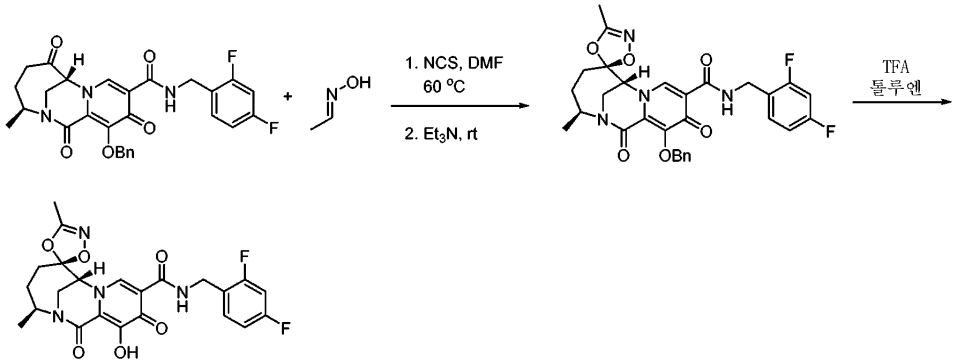
1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1319] (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 1)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 3의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 578.001 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 5.99 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 14.3, 2.7 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.22-2.02 (m 1H), 1.93 - 1.83 (m, 3H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1320] *단계 4: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1321] (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',5-다이메틸-1',11'-다이옥소-2-페닐-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',2,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피라졸-3,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 3의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 580.125 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.71 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 4.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 3H), 2.01 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 15.9, 10.5 Hz, 1H), 1.24 - 1.13 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1322] **실시예 91: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

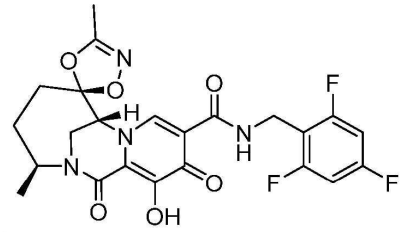


[1323]

[1324] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 중간체 F 대신에, 실시예 56에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 489.086 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400

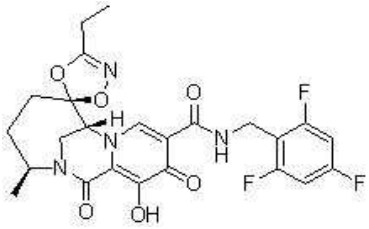
MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 4.83 - 4.59 (m, 3H), 4.32 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1325] **실시예 92: (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1326] 

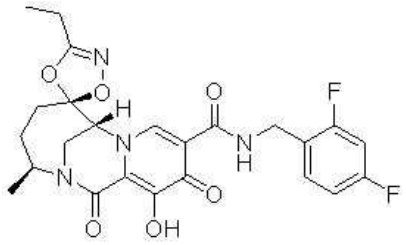
[1327] (3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 대신에, 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 91과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 507.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.75 - 6.54 (m, 2H), 4.88 - 4.66 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1328] **실시예 93: (3'S,5R,7'R)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1329] 

[1330] (3'S,5R,7'R)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 대신에, N-하이드록시프로피온이미도일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 92와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 521.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 14, 12.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

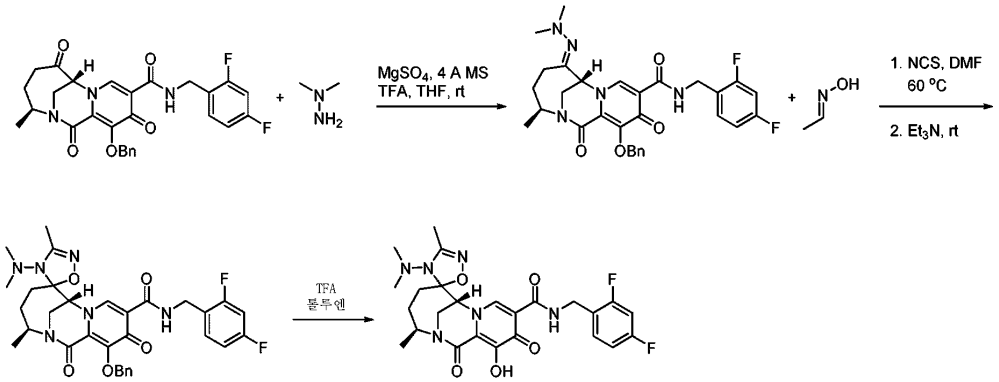
[1331] **실시예 94: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1332]

[1333] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]다이옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 대신에, N-하이드록시프로피온이미도일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 91과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 503.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 4.82 - 4.57 (m, 3H), 4.31 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.45 (qd, J = 7.5, 5.2 Hz, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 13.9, 12.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1334] **실시예 95: (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(다이메틸아미노)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1335]

[1336] *단계 1: (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-(2,2-다이메틸하이드라지닐리덴)-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1337] 실온에서 THF (3 mL) 중의 실시예 56의 단계 2에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (666 mg, 11.3 mmol)와 1,1-다이메틸하이드라진 (82.3 mg, 1.37 mmol)의 혼합물에, $MgSO_4$ (150 mg), 4Å 분자체 (200 mg) 및 TFA (0.2 mL)를 첨가하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 아세트산에틸 (100 mL)로 희석하고, 여과하여, 고체를 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 564.205 [M+H]+.

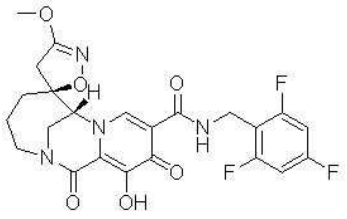
[1338] *단계 2: (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(다이메틸아미노)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1339] (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(다이메틸아미노)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 중간체 F 대신에, 단계 1의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-(2,2-다이메틸하이드라지닐리덴)-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 621.164 $[M+H]^+$.

[1340] *단계 3: (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(다이메틸아미노)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

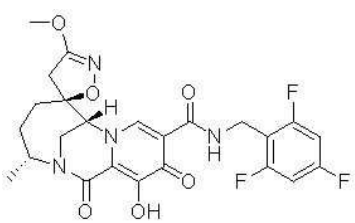
[1341] (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(다이메틸아미노)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(다이메틸아미노)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 531.073 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 4.74 (tt, J = 13.2, 6.3 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 15.3, 3.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 99.0 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1342] **실시예 96: (5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1343] 

[1344] (5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 벤질 (3S,7S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로아제핀-1-카르복실레이트 대신에, 벤질 (3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,3,4,7-테트라하이드로아제핀-1-카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{23}H_{21}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 506.14, 실측치: 507.182. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.22 - 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 1H).

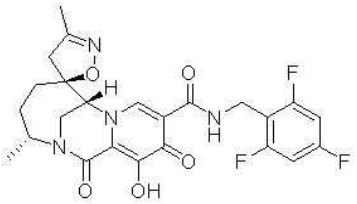
[1345] **실시예 97: (3'R,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1346] 

[1347] (3'R,5S,7'R)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 벤질 (3S,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 대신에, WO2022072520에 따라 제조된 벤질 (3S,7R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메

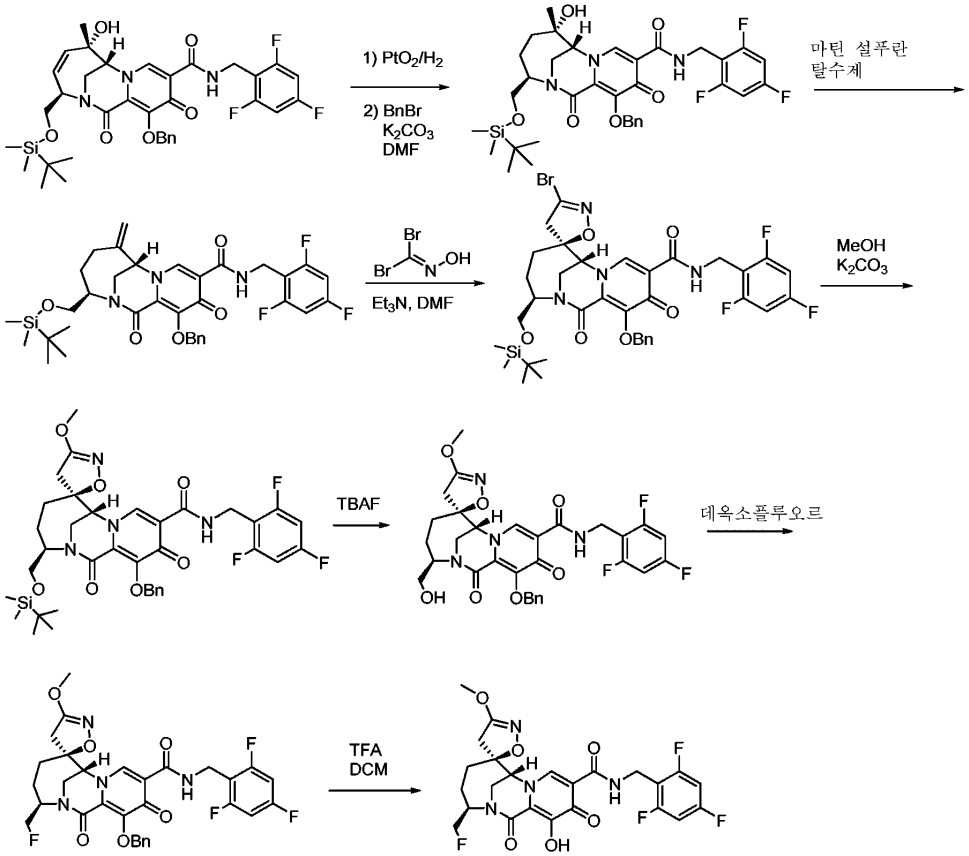
틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 520.16, 실측치: 521.148. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1348] **실시예 98: (3'R,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1349] 

[1350] (3'R,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 벤질 (3S,7S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 대신에, WO2022072520에 따라 제조된 벤질 (3S,7R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-메틸-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 504.16, 실측치: 505.142. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.75 - 4.59 (m, 3H), 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 2.91 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 15.0, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1351] **실시예 99: (3'R,5S,7'R)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1352]

[1353] *단계 1: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1354] EtOH (2 mL) 중의 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (112 mg, 0.164 mmol)의 용액에, PtO_2 (15 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (11.6 mg, 0.84 mmol) 및 브롬화벤질 (8.61 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 686.01 [M+H]+.

[1355] *단계 2: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1356] 톨루엔 (2.0 mL) 중의 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (97 mg, 0.141 mmol)의 용액에, 마틴 설푸란 탈수제 (190 mg, 0.382 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 668.45 [M+H]+.

[1357] *단계 3: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1358] EtOAc (3 mL) 중의 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-

(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (88 mg, 0.132 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (55 mg, 0.395 mmol) 및 다이브로모메탄온 옥심 (53 mg, 0.264 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[1359] *단계 4: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1360] MeOH (3 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (68 mg, 0.086 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (48 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 55℃로 가열하였고, 실온으로 냉각시켜, 농축시켰다. 잔류물을 수세하고, EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 740.99 [M+H]+.

[1361] *단계 5: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(하이드록시메틸)-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1362] THF (2 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (34 mg, 0.046 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하면서, THF 중의 1 M TBAF (0.063 mL, 0.063 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 포화 NH_4Cl로 세정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 627.05 [M+H]+.

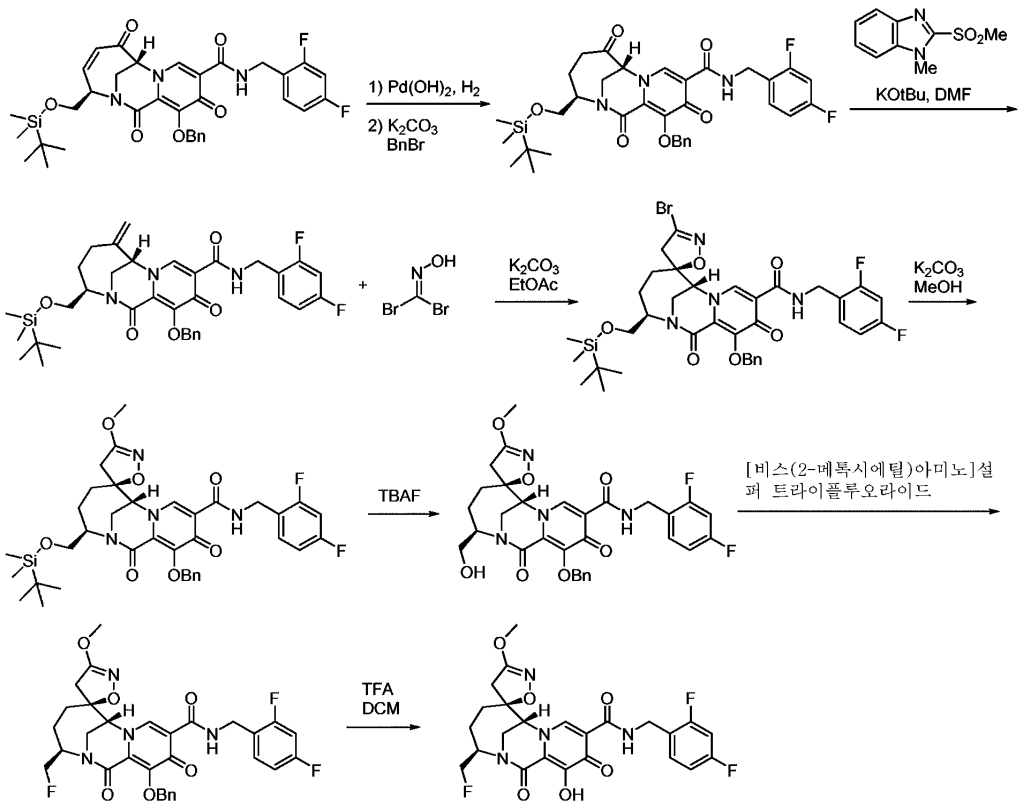
[1363] *단계 6: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(플루오로메틸)-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1364] 0℃에서 DCM (2 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(하이드록시메틸)-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (30 mg, 0.048 mmol)의 용액에, [비스(2-메톡시에틸)아미노]설퍼 트라이플루오라이드 (톨루엔 중의 50 wt% 용액, 65 mg, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 628.98 [M+H]+.

[1365] *단계 7: (3'R,5S,7'R)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1366] DCM (1 mL) 및 TFA (1 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(플루오로메틸)-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (13 mg, 0.021 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 5-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 539.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.56 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 4.56 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 15.1, 11.8 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 15.8, 11.8 Hz, 1H).

[1367] **실시예 100: (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1368]

[1369] *단계 1: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1370] 단계 2에서 메틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-5-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-4H-피란-2-카르복실레이트 대신에, 메틸 3-(벤질옥시)-5-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 54의 단계 1 내지 4와 유사한 방법으로 제조된 (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,6,11-트라이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (350 mg, 0.539 mmol)를 EtOH (2 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 $Pd(OH)_2$ (84 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 벌룬 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 DMF (3 mL)에 용해시켰다. 용액에 K_2CO_3 (113 mg, 0.819 mmol) 및 브롬화벤질 (74 mg, 0.432 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가한 다음에, EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 651.93 [M+H]+.

[1371] *단계 2: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

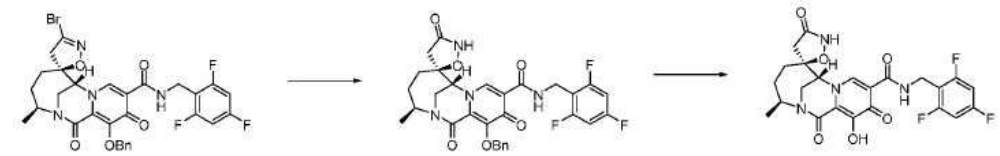
[1372] DMF (3 mL) 중의 (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (352 mg, 0.54 mmol)의 용액에, 1-메틸-2-메틸설포닐-벤즈이미다졸 (148 mg, 0.70 mmol) 및 칼륨 t-부톡사이드 (152 mg, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1N HCl을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

MS (m/z): 650.01 [M+H]+.

[1373] *단계 3 내지 7: (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1374] 본 표제 화합물을 단계 3에서 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드, Et_3N 및 DMF 대신에, 각각 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드, K_2CO_3 및 EtOAc를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 91의 (3'R,5S,7'R)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메톡시-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z): 521.15 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.56 (s, 1H), 7.46 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 4.73 - 4.44 (m, 5H), 4.07 - 3.91 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 15.7, 11.8 Hz, 1H).

[1375] **실시예 101: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1376] 

[1377] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드:의 제조*

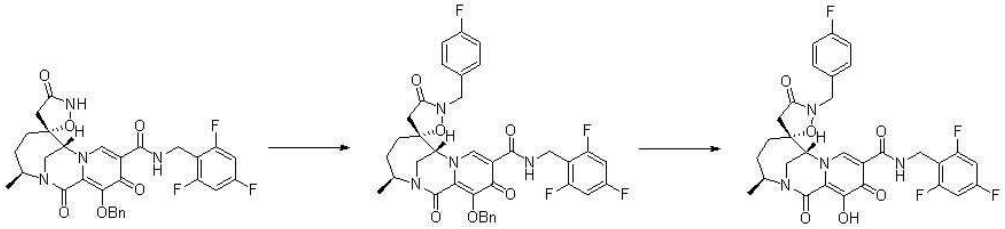
[1378] 실온에서 DMSO (0.3 mL) 중의 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (10 mg, 0.0152 mmol)의 혼합물에, 1N NaOH (0.1 mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 실온으로 냉각시켜, TFA (0.2 mL)로 산성화시키고, 여과하여, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 5.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 10.9, 6.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 4.52 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.51 (ddd, J = 15.9, 12.0, 1.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1379] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1380] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (9 mg, 0.0152 mmol)를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (0.3 mL)과 TFA (0.3 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{23}H_{21}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 506.14, 실측치: 507.167. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.42 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 3H), 3.71 (qd, J = 15.0,

2.3 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 1.97 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 2H), 1.34 (dd, J = 15.8, 11.6 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1381] **실시예 102: (3'S,5R,7'R)-2-(4-플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1382] 

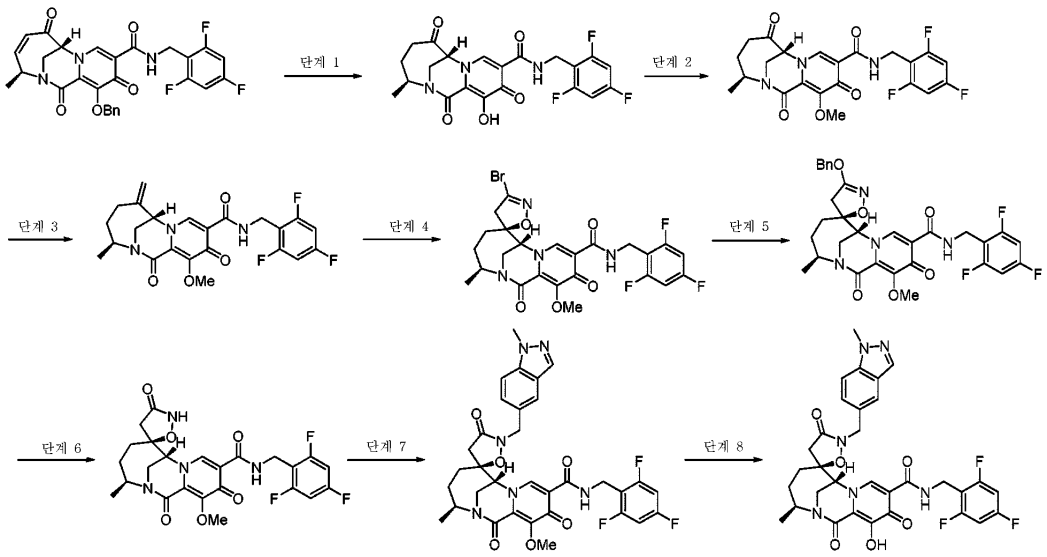
[1383] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2-(4-플루오로벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1384] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, 실시예 36에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, DMF (0.5 mL) 중의, 실시예 101의 단계 1과 유사한 방법으로 제조된 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.0335 mmol)의 용액에, 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠 (7.6 mg, 0.0402 mmol), K_2CO_3 (13.9 mg, 0.101 mmol) 및 KI (1.67 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여, 역상 prep HPLC로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{37}H_{32}F_4N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 704.23, 실측치: 705.062.

[1385] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-2-(4-플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1386] (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2-(4-플루오로벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (0.3 mL)과 TFA (0.3 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 prep HPLC로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{26}F_4N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 614.18, 실측치: 615.147. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 (dt, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.10 (dq, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1387] **실시예 103: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1388]

[1389] *단계 1: (3S,7R)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1390] EtOH (200 mL)와 EtOAc (70 mL)의 혼합물 중의 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (6.0 g, 11.2 mmol)의 용액에, 20% $Pd(OH)_2/C$ (50wt% 물, 1800 mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 탈가스하여, 질소로 3회 플러싱한 다음에, 탈가스하여, 수소로 3회 플러싱한 후에, 수소 벌룬 하에 하룻밤 동안 수소화하였다. 그 다음에, 반응물을 탈가스하고, 질소로 플러싱하여, DCM (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 30분간 교반하여, 여과하고, 농축시켜, 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS-ESI+ (m/z): 496.152 $[M+H+2MeOH-H_2O]^+$.

[1391] *단계 2: (3S,7R)-12-메톡시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1392] 실온에서 DMF (55 mL) 중의 단계 1의 (3S,7R)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 용액에, 탄산칼륨 (3081 mg, 22.3 mmol) 및 요오도메탄 (1.9 g, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, DMF (12 mL)로 린스하여, 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS-ESI+ (m/z): 482.206 $[M+H+H_2O]^+$.

[1393] *단계 3: (3S,7S)-12-메톡시-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1394] 단계 2의 DMF 용액을 실온에서 냉각시키고, 1-메틸-2-메틸설포닐-벤즈이미다졸 (2.7 g, 12.8 mmol), 이어서 칼륨 tert-부톡사이드 (2.88 g, 25.7 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 얻어진 혼합물을 수욕으로부터 제거하여, 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 0.5 N HCl (40 mL)로 서서히 켄칭하여, EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기층을 물, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 순상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{23}H_{22}F_3N_3O_4$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 461.16, 실측치: 462.192.

[1395] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-3-브로모-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1396] 표제 화합물을 (3S,7S)-12-(벤질옥시)-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 대신에, (3S,7S)-12-메톡시-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 36의 단계 1과 유사한

방법으로 제조하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{22}BrF_3N_4O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 582.07, 실측치: 583.140.

[1397] *단계 5: (3'S,5S,7'R)-3-(벤질옥시)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1398] DMF (8.0 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-3-브로모-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (2.4 g, 4.11 mmol)의 용액에, 벤질 알코올 (2.22 g, 20.6 mmol) 및 탄산칼륨 (3.4 g, 24.7 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 610.20, 실측치: 611.129.

[1399] *단계 6: (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1400] (3'S,5S,7'R)-3-(벤질옥시)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (1.4 g, 2.29 mmol)를 실온에서 5시간 동안 톨루엔 (10 mL)과 TFA (10 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 농축시켰다 (2회 반복함). 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 520.16, 실측치: 521.202.

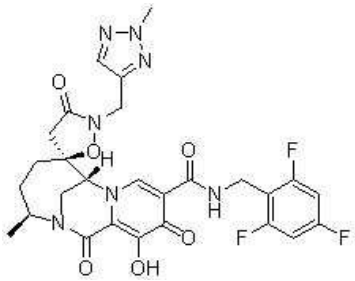
[1401] *단계 7: (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1402] (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.0384 mmol)의 용액에, 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 (11.2 mg, 0.05 mmol), 탄산칼륨 (15.9 mg, 0.115 mmol) 및 KI (1.91 mg, 0.0115 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 110℃로 가열한 후에, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조물질을 추가의 정제없이 사용하였다.

[1403] *단계 8: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1404] 단계 7의 조제의 (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, LiCl (16.3 mg, 0.384 mmol)로 처리하여, 5시간 동안 110℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMF (0.1 mL)로 희석하여, 여과하고, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{29}F_3N_6O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 650.21, 실측치: 651.319. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 2H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.02 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (ddd, J = 15.9, 9.9, 3.1 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

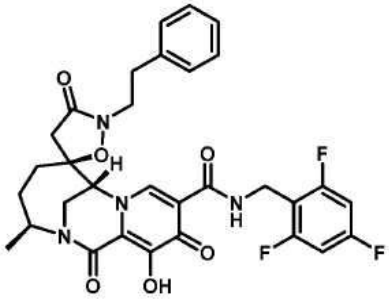
[1405] **실시예 104: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((2-메틸-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1406]

[1407] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((2-메틸-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에, 4-(브로모메틸)-2-메틸-2H-1,2,3-트라이아졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{27}H_{26}F_3N_7O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 601.533, 실측치: 602.231. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 4.96 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.57 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 2.99 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 16.0, 5.9 Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

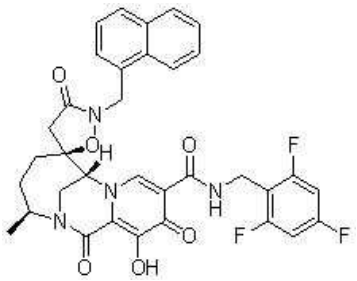
[1408] **실시예 105: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-페네틸-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1409]

[1410] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-페네틸-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 2-브로모에틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 610.20, 실측치: 611.311; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 5H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.75 - 4.58 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.69 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 17.0, 5.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 16.2, 11.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

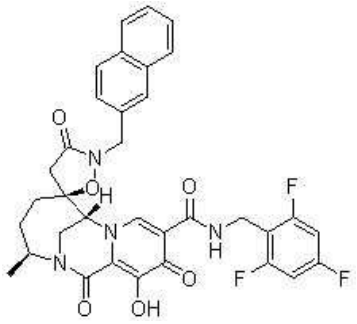
[1411] **실시예 106: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1412]

[1413] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-(나프탈렌-1-일메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-(브로모메틸)나프탈렌을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{34}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 646.20, 실측치: 647.247. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 5.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 15.1, 2.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.03 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

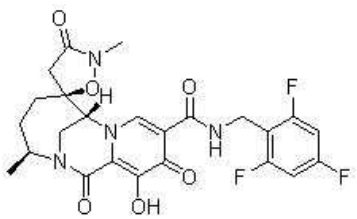
[1414] **실시예 107: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-(나프탈렌-2-일메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1415]

[1416] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-(나프탈렌-2-일메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 2-(브로모메틸)나프탈렌을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{34}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 646.20, 실측치: 647.24. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 4H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 5.11 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 3H), 4.52 (dt, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 15.3, 6.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.33 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

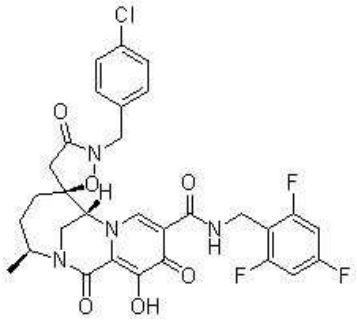
[1417] **실시예 108: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1418]

[1419] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 요오도메탄을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{23}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 520.16, 실측치: 521.219. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 3H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

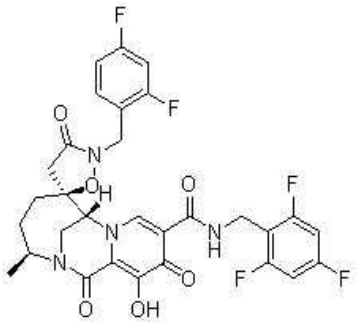
[1420] **실시예 109: (3'S,5S,7'R)-2-(4-클로로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1421]

[1422] (3'S,5S,7'R)-2-(4-클로로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-(브로모메틸)-4-클로로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{26}ClF_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 630.15, 실측치: 631.133. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.54 (m, 5H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1423] **실시예 110: (3'S,5S,7'R)-2-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

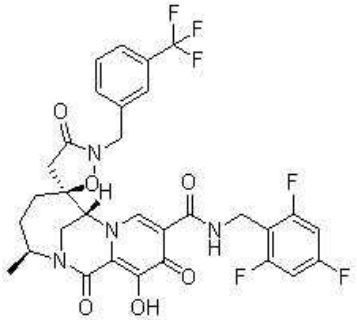


[1424]

[1425] (3'S,5S,7'R)-2-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-(브로모메틸)-2,4-다이플루오로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{25}F_5N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 632.17, 실측치: 633.105. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.52 (q, J = 8.9, 8.3 Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 5H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 3.04 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m,

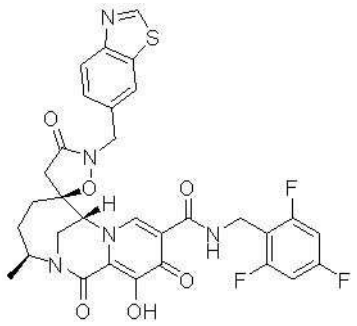
1H), 1.70 (dt, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1426] **실시예 111: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-2-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1427] 

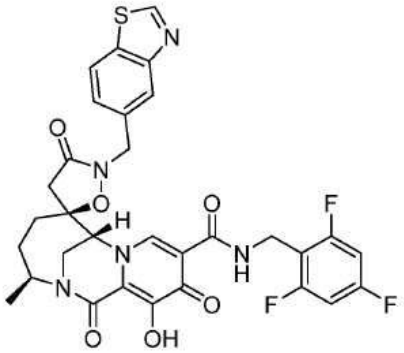
[1428] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-2-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-(브로모메틸)-3-(트라이플루오로메틸)벤젠을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{26}F_6N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 664.18, 실측치: 665.138. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 4H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 4H), 4.60 (dt, J = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.09 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 2H), 1.43 (ddd, J = 16.1, 10.6, 2.3 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1429] **실시예 112: (3'S,5S,7'R)-2-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1430] 

[1431] (3'S,5S,7'R)-2-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 6-(브로모메틸)벤조[d]티아졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 654.186 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.59-7.51(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.59 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

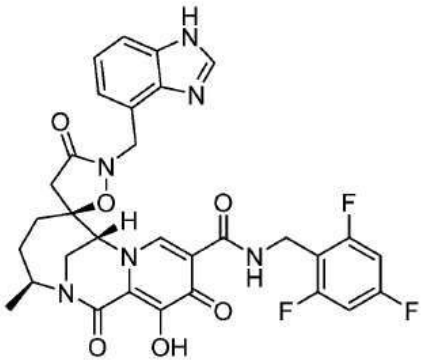
[1432] **실시예 113: (3'S,5S,7'R)-2-(벤조[d]티아졸-5-일메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1433]

[1434] (3'S,5S,7'R)-2-(벤조[d]티아졸-5-일메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 5-(브로모메틸)벤조[d]티아졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 654.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.59 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

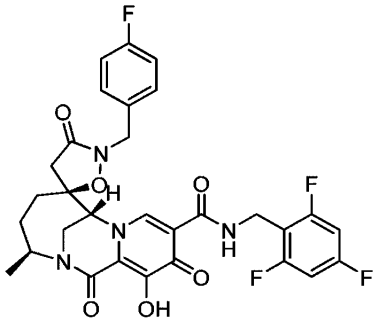
[1435] **실시예 114: (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-4-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1436]

[1437] (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-4-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 tert-부틸 4-(브로모메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카르복실레이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 637.21 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.48 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.97 (d, J = 31.5 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4Hz, 4H).

[1438] **실시예 115: (3'S,5S,7'R)-2-(4-플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-3-((4-플루오로벤질)옥시)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



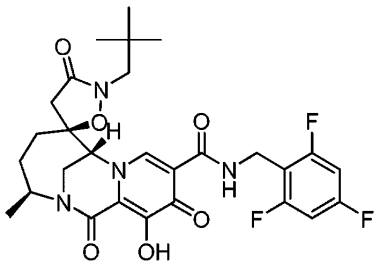
피크 1

[1439]

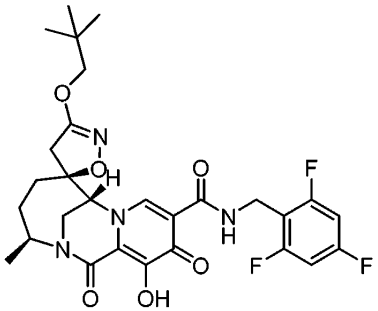
[1440] (3'S,5S,7'R)-2-(4-플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-3-((4-플루오로벤질)옥시)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. 역상 크로마토그래피 후에, 표제 화합물을 얻었다.

[1441] 피크 1: LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{26}F_4N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 614.18, 실측치: 615.146. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 5H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1442] **실시예 116: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-네오펜틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(네오펜틸옥시)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



피크 1



피크 2

[1443]

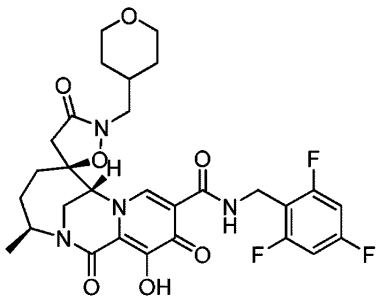
[1444] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-네오펜틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(네오펜틸옥시)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-브로모-2,2-다이메틸-프로판을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. 역상 크로마토그래피 후에, 표제 화합물을 얻었다.

[1445] 피크 1: LCMS-ESI+ (m/z): $C_{28}H_{31}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 576.22, 실측치: 577.131. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.80 - 4.60 (m, 4H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.50 (d, J =

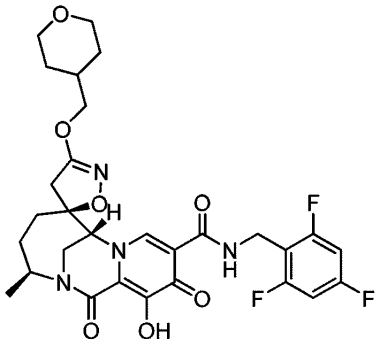
14.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.92 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H).

[1446] 피크 2: LCMS-ESI+ (m/z): $C_{28}H_{31}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 576.22, 실측치: 577.002. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 4H), 3.93 - 3.75 (m, 4H), 3.08 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 3H), 1.53 (dd, J = 15.6, 11.0 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).

[1447] **실시예 117: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



피크 1



피크 2

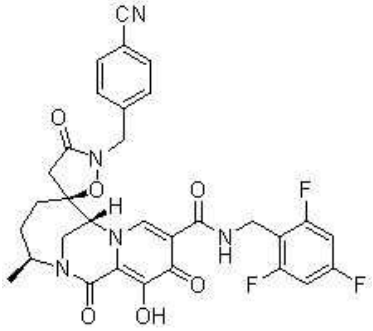
[1448]

[1449] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 4-(브로모메틸)테트라하이드로피란을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. 역상 크로마토그래피로 정제한 후에, 표제 화합물을 얻었다.

[1450] 피크 1: LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 604.21, 실측치: 605.224. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 3H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 3H), 2.95 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.20 - 1.89 (m, 4H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1451] 피크 2: LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 604.21, 실측치: 605.191. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 4.78 - 4.61 (m, 4H), 4.03 - 3.79 (m, 7H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 5H), 1.72 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

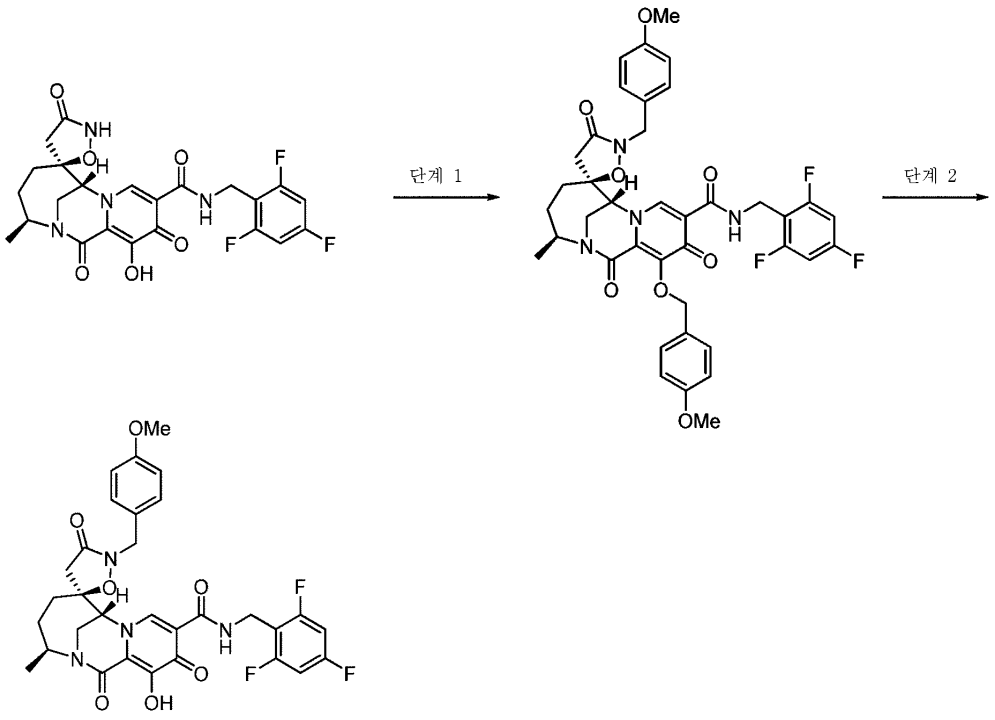
[1452] **실시예 118: (3'S,5S,7'R)-2-(4-시아노벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1453]

[1454] (3'S,5S,7'R)-2-(4-시아노벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 7에서 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 4-(브로모메틸)벤조니트릴을 사용하고, 요오드화칼륨을 생략한 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z): 622.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 2.76 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 15.2, 11.3 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1455] **실시예 119: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-2-(4-메톡시벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1456]

[1457] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-2-(4-메톡시벤질)-12'-((4-메톡시벤질)옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

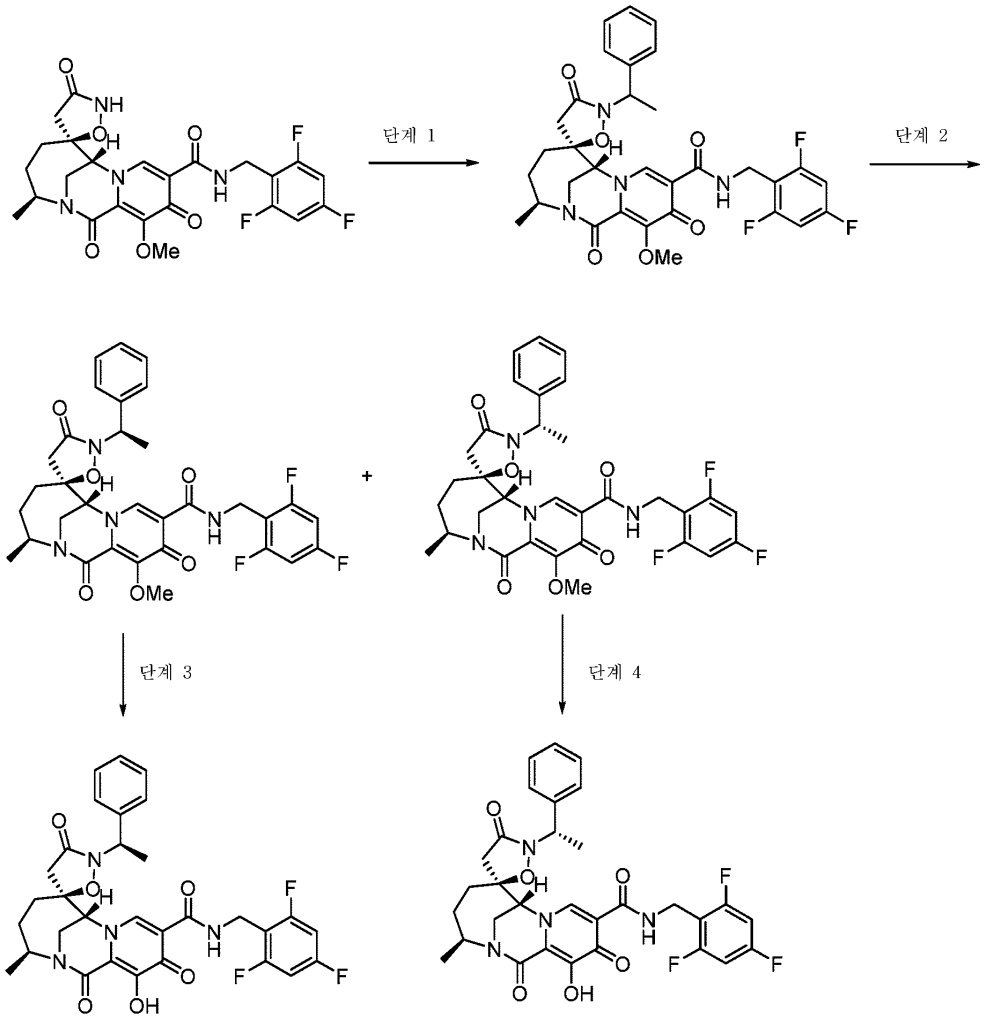
[1458] DMF (0.5 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (40.0 mg, 0.079 mmol), 1-(브로모메틸)-4-메톡시-벤젠 (41.3 mg, 0.205 mmol), 탄산칼륨 (65.4 mg, 0.474 mmol) 및 요오드화칼륨 (3.93 mg, 0.0237 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 100℃로 가열하였

다. 그 다음에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[1459] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-2-(4-메톡시벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1460] 단계 1의 조제의 (3'S,5S,7'R)-2-(4-메톡시벤질)-12'-((4-메톡시벤질)옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 실온에서 3시간 동안 톨루엔 (0.2 mL)과 TFA (0.2 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, DMF에 재용해시켜, 여과하고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-2-(4-메톡시벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}F_3N_4O_7$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 626.20, 실측치: 627.192. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 4H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.00 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1461] **실시예 120: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((R)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((S)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1462]

[1463] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-(1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1464] (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-(1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 1-브로모에틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. 생성물을 순상 크로마토그래피로 정제하여, 부분입체 이성질체의 혼합물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{31}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 624.60, 실측치: 625.274.

[1465] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((R)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((S)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1466] 단계 1에서 얻어진 부분입체 이성질체 쌍은 AD-H 컬럼을 사용하고 50% EtOH/TFA로 용출하는 SFC 키랄 분리를 거쳐, 피크 1 및 피크 2, 즉, (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((R)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((S)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다.

[1467] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((R)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루*

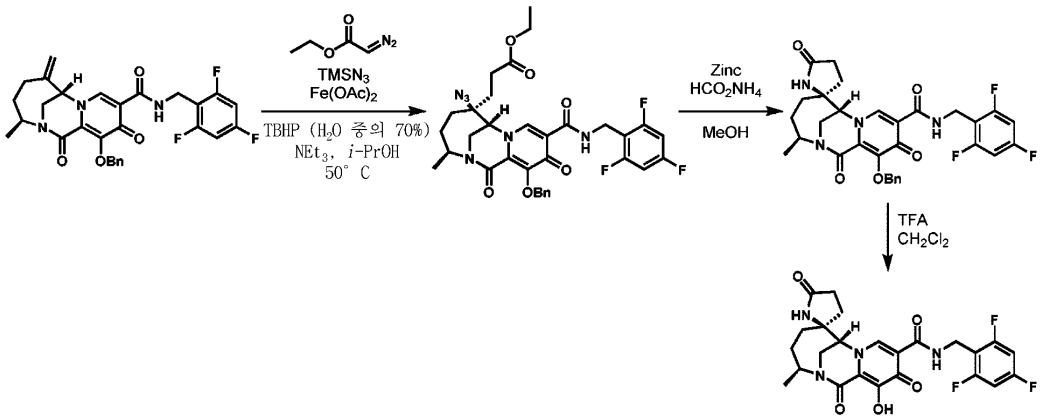
오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1468] (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((R)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.040 g, 0.064 mmol)를 100℃에서 5시간 동안 DMF (0.5 mL) 중의 LiCl (0.027 g, 0.64 mmol, 10 equiv)로 처리하여, 실온으로 냉각시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 610.58, 실측치: 611.233. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 6.90 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.47 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.93 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1469] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((S)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1470] (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-((S)-1-페닐에틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.027 g, 0.043 mmol)를 100℃에서 5시간 동안 DMF (0.5 mL) 중의 LiCl (0.018 g, 0.43 mmol, 10 equiv)로 처리하여, 실온으로 냉각시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}F_3N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 610.58, 실측치: 611.302. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10.90 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.46 (dt, J = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 15.2, 2.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1471] **실시예 121: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1472]

[1473] *단계 1: 에틸 3-((3S,6S,7R)-6-아지도-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)프로파노에이트의 제조:*

[1474] i-PrOH (2.2 mL) 중의 중간체 C (80 mg, 0.15 mmol) 및 아세트산철(II) (2.6 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv)의 현탁액을 아르곤으로 스파징한 다음에, 트라이에틸아민 (42 μL, 0.30 mmol, 2 equiv), 아지도트라이메틸실란 (40 μL, 0.30 mmol, 2 equiv), 다이아조아세트산에틸 (36 μL, 0.30 mmol, 2 equiv) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드 (60 μL, 0.45 mmol, 3 equiv)로 처리하였다. 반응 혼합물을 추가로 아르곤으로 약 5분간 스파징한 다음에, 밀봉하여, 50℃로 가열하였다. 추가 부분의 아세트산철(II) (0.1 equiv), 트라이에틸아민 (2 equiv),

아지도트라이메틸실란 (2 equiv), 다이아조아세트산에틸 (2 equiv) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드 (3 equiv)를 24시간, 4일차 및 5일차에 첨가하였다. 6일 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 포화 중탄산나트륨 수용액으로 희석하였다. 층을 분리하여, 수층을 추가로 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 667.04 [M+H]+.

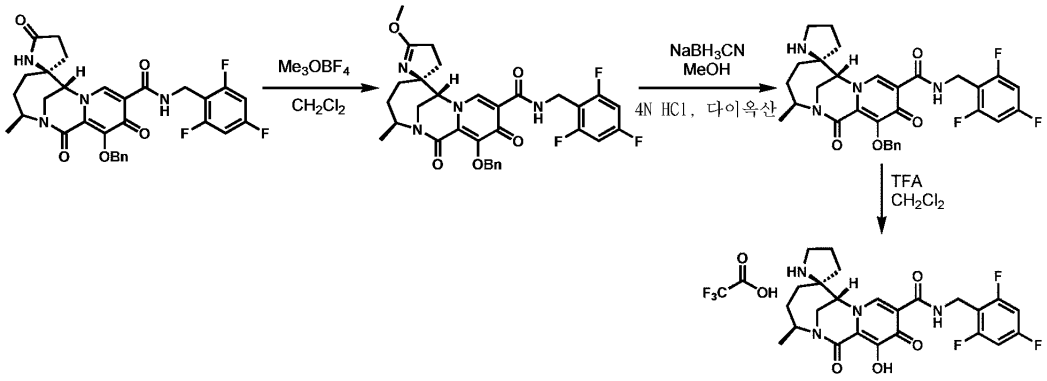
[1475] *단계 2: (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1476] MeOH (1 mL) 중의 에틸 3-((3S,6S,7R)-6-아지도-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)프로파노에이트 (35 mg, 0.053 mmol)의 용액을 아연 (0.014 g, 0.21 mmol, 4 equiv) 및 포름산암모늄 (20 mg, 0.32 mmol, 6 equiv)으로 처리하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 염화암모늄으로 세정하고, 추가로 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 595.04 [M+H]+.

[1477] *단계 3: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1478] DCM (0.5 mL) 중의 (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (8.0 mg, 0.013 mmol)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 단일 부분입체 이성질체로서 얻었다. MS (m/z) 505.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 15.3, 2.7 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.18 (dt, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 15.3, 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1479] **실시예 122: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1480]

[1481] *단계 1: (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',3,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1482] DCM 중의 실시예 121에 따라 제조된 (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',5,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (4.0 mg, 0.007 mmol)의 용액을 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이

트 (1.3 mg, 1.5 mmol)로 처리하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. MS (m/z) 609.11 [M+H]+.

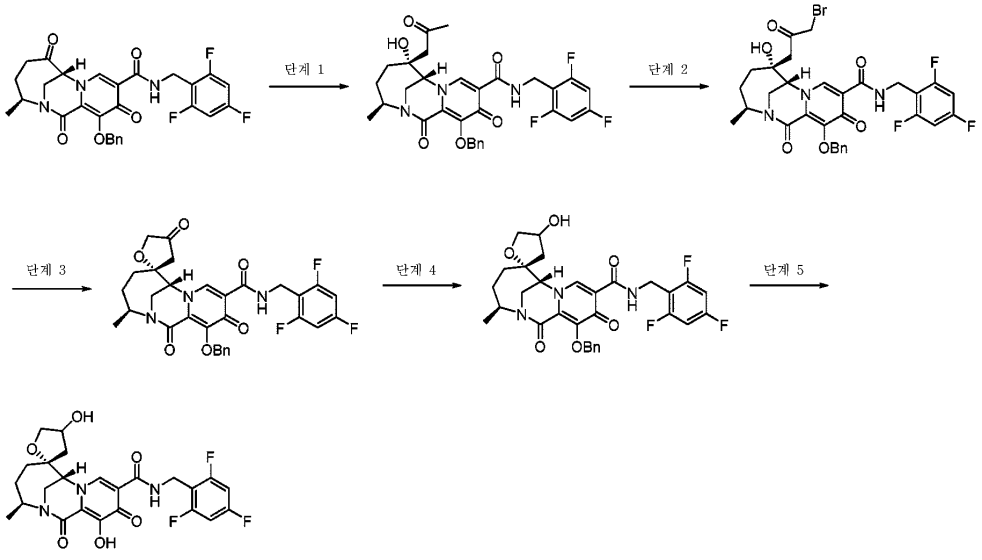
[1483] *단계 2: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1484] MeOH 중의 단계 1의 조제의 (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',3,4,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 용액을 작은 피펫 팁의 브로모크레솔 그린 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.8 mg, 0.013 mmol, 2 equiv)으로 처리한 다음에, 청색에서 황색으로의 색 변화가 처음으로 지속될 때까지 HCl/다이옥산을 조심스럽게 적가하였다. 10분 후에, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 역상 분취용 HPLC (0-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 581.10 [M+H]+.

[1485] *단계 3: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1486] DCM (0.5 mL) 중의 단계 2의 (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[피롤리딘-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 단일 부분입체 이성질체로서 얻었다. MS (m/z) 491.17 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 10.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.80 - 4.55 (m, 4H), 4.06 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 2.36 - 1.88 (m, 5H), 1.79 - 1.50 (m, 3H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1487] **실시예 123: (2R,3'S,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4,4',5,5',11'-헥사하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1488]

[1489] *단계 1: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-6-(2-옥소프로필)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1490] -78℃에서 질소 분위기 하에 THF (5.0 mL) 중의 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (200 mg, 0.371 mmol)의 용액에, 아이소프로페닐옥시(트라이메틸)실란 (241 mg, 1.85 mmol), 이어서 THF 중의 1.0 N TBAF (0.371 mL, 0.371 mmol)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 서서히

실온까지 가온시키고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{30}F_3N_3O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 597.21, 실측치: 598.183.

[1491] *단계 2: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-(3-브로모-2-옥소프로필)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1492] 0℃에서 MeOH (3.0 mL) 중의 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-6-(2-옥소프로필)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (182 mg, 0.305 mmol)의 용액에, 브롬 (73.1 mg, 0.915 mmol)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 5분간 교반한 다음에, 냉각욕으로부터 제거하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하여, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{29}BrF_3N_3O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 675.12, 실측치: 676.147. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 6.71 - 6.54 (m, 2H), 5.72 - 5.60 (m, 1H), 5.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 2H), 2.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1493] *단계 3: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',4,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4,4',5,5',11'-헥사하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1494] 0℃에서 THF (0.9 mL) 중의 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-(3-브로모-2-옥소프로필)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (72 mg, 0.106 mmol)의 용액에, DBU (19.4 mg, 0.128 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 20분간 교반한 후에, 1N HCl로 켄칭하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 층을 분리하고, 유기층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{28}F_3N_3O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 595.19, 실측치: 596.073.

[1495] *단계 4: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4,4',5,5',11'-헥사하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

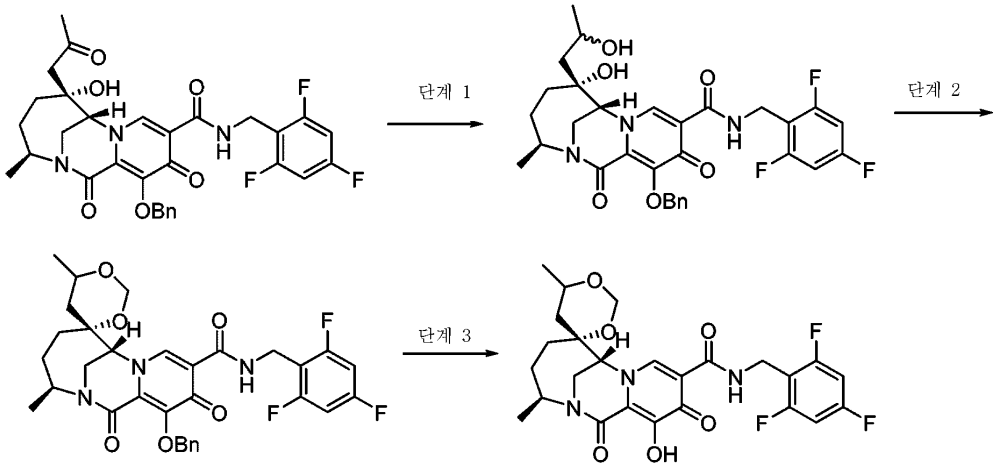
[1496] 0℃에서 MeOH (0.5 ml) 중의 (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',4,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4,4',5,5',11'-헥사하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (5 mg, 0.008 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (0.3 mg, 0.0084 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에, 반응물을 AcOH로 켄칭하여, 얻어진 혼합물을 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 동결건조시켰다.

[1497] *단계 5: (2R,3'S,7'R)-4,12'-다이하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4,4',5,5',11'-헥사하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1498] 단계 4의 (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-4-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4,4',5,5',11'-헥사하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (0.1 mL) 및 TFA (0.1 mL)로 처리하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, 표제 생성물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{24}F_3N_3O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 507.16, 실측치: 508.183. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 4.72 - 4.59 (m, 4H), 4.34 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 3H), 2.30 (dd,

J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 13.5, 5.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (dt, J = 15.2, 11.2 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 14.9, 11.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1499] **실시예 124: (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3',6-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1500]

[1501] *단계 1: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(2-하이드록시프로필)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1502] 0℃에서 MeOH (1.0 mL) 중의 실시예 123의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-6-(2-옥소프로필)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (25 mg, 0.0418 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨 (1.59 mg, 0.0418 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에, 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하여, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{32}F_3N_3O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 599.22, 실측치: 600.200.

[1503] *단계 2: (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',6-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

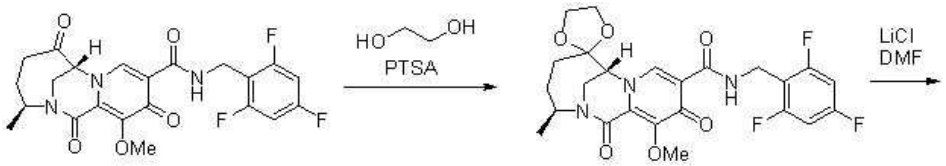
[1504] 실온에서 톨루엔 (0.3 mL) 중의 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(2-하이드록시프로필)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (11 mg, 0.0183 mmol)의 용액에, 파라포름알데히드 (18.17 mg, 0.202 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (2.53 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 그 후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, DMF에 재용해시키고, 여과하여, 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 동결건조시켰다.

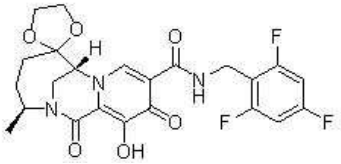
[1505] *단계 3: (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3',6-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1506] 단계 2의 (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3',6-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 DMF (0.2 mL)에 용해시키고, 100℃에서 2시간 동안 염화리튬 (7.7 mg, 0.183 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3',6-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{25}H_{26}F_3N_3O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 521.18, 실측치: 522.213. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ

8.53 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 2H), 4.75 - 4.61 (m, 3H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 2.22 (dd, J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.72 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 14.5, 11.6 Hz, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.30 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 6H).

[1507] **실시예 125: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**





[1508]

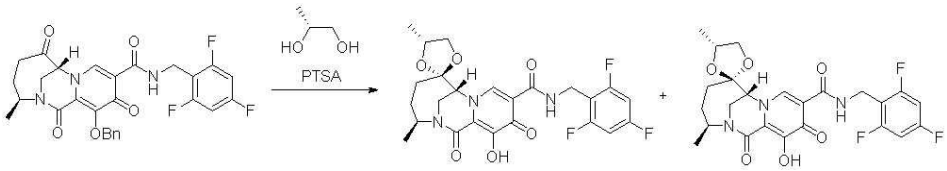
[1509] *단계 1: (3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1510] 톨루엔 (2 mL) 중의 실시예 103에 따라 제조된 (3S,7R)-12-메톡시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (20 mg, 0.043 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물 (2 mg, 0.0086 mmol) 및 1,2-에탄다이올 (8.4 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 소량의 무수 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 잔류물을 5-100% ACN/ H_2O로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하였다. MS (m/z) 508.17 [M+H]+.

[1511] *단계 2: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1512] DMF (1 mL) 중의 (3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (2.0 mg, 0.0039 mmol) 및 LiCl (1.67 mg, 0.094 mmol)의 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 5-100% ACN/ H_2O로 용리하는 역상 prep HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 494.14 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.37 (s, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.73 - 4.59 (m, 3H), 4.32 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.76 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 2.00 (dtd, J = 15.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 15.2, 11.3 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 1.39 (ddd, J = 15.5, 11.8, 1.3 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1513] **실시예 126: (2R,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2S,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

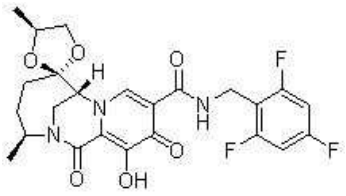
[1514] 

[1515] 톨루엔 (2 mL) 중의 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (50 mg, 0.093 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물 (35.3 mg, 0.185 mmol) 및 (R)-(-)-1,2-프로판다이올 (21.2 mg, 0.278 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 소량의 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 역상 prep HPLC로 정제하여, 2개의 표제 화합물을 얻었다.

[1516] 피크 1: MS (m/z): 508.24 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.47 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

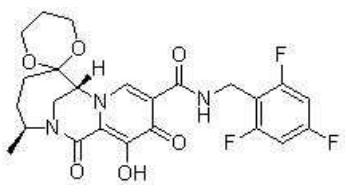
[1517] 피크 2: MS (m/z): 508.21 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.38 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.76 - 4.59 (m, 3H), 4.49 (dp, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 15.3, 11.3 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1518] **실시예 127: (2R,3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1519] 

[1520] (2R,3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-3',4-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (R)-(-)-1,2-프로판다이올 대신에 (S)-(+)-1,2-프로판다이올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 126과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z): 508.22 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.36 (s, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.31 - 1.26 (m, 4H).

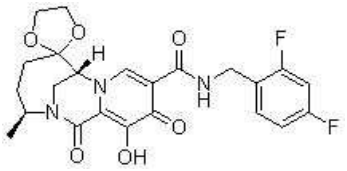
[1521] **실시예 128: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1522] 

[1523] (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (R)-(-)-1,2-프로판다이올 대신에 1,3-프로판다이올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 126과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z): 508.24 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.44 (s, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 2H),

4.68 (s, 2H), 4.62 (dt, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 3H), 3.84 (ddt, J = 11.9, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 2H), 1.64 (dt, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (dd, J = 16.1, 11.5 Hz, 1H).

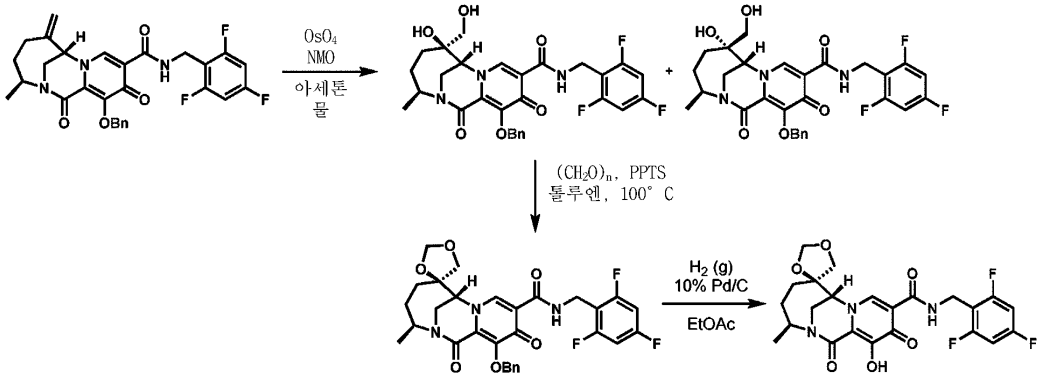
[1524] **실시예 129: (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1525]

[1526] (3'S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 대신에, 실시예 56에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 126과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z): 476.23 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.40 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 2H), 4.76 - 4.57 (m, 3H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1527] **실시예 130: (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1528]

[1529] *단계 1: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (주) 및 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (부)의 제조:*

[1530] 8:1 아세톤/물 (45 mL) 중의 중간체 C (1.00 g, 1.86 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 다음에, 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (327 mg, 2.79 mmol, 1.5 equiv) 및 사산화오스뮴 용액 (수중의 4 wt%, 0.6 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 약 72시간 동안 교반한 다음에, 10% 아황산나트륨 수용액으로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-15% MeOH / DCM)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[1531] 피크 1 (주): MS (m/z) 572.11 [M+H]+.

[1532] 피크 2 (부): MS (m/z) 572.17 [M+H]+.

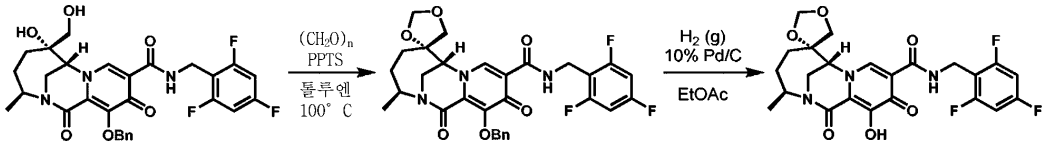
[1533] *단계 2: (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1534] 톨루엔 (0.35 mL) 중의 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (15 mg, 0.026 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 파라포름알데히드 (12 mg, 0.13 mmol, 5 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (1.7 mg, 0.0066 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 584.06 [M+H]+.

[1535] *단계 3: (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1536] EtOAc (1 mL) 중의 (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (5.0 mg, 0.0086 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (2 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클), 이어서 수소 (5x 사이클)로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 2.5시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 494.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 10.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 3.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 15.5, 3.9 Hz, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1537] **실시예 131: (3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1538]

[1539] *단계 1: (3'S,4S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

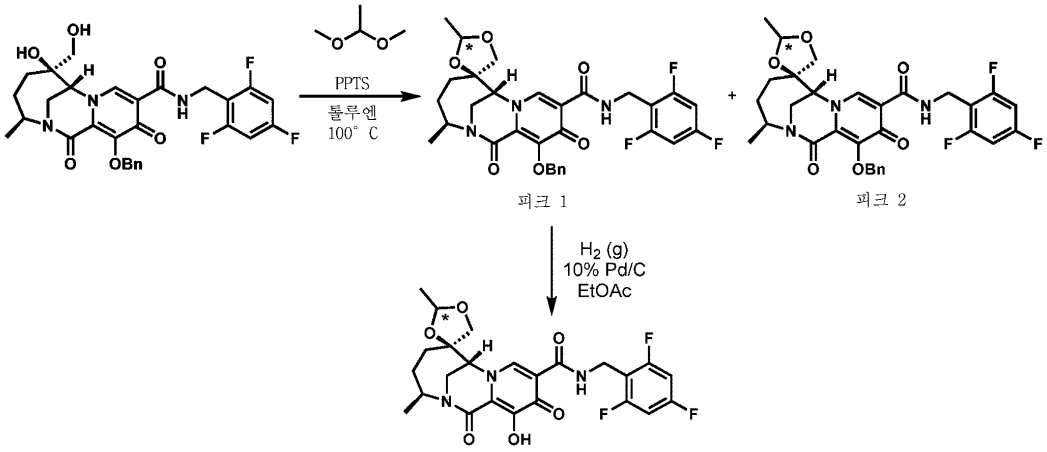
[1540] 톨루엔 (0.3 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (15.0 mg, 0.026 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 파라포름알데히드 (12 mg, 0.13 mmol, 5 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (1.7 mg, 0.0066 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 584.02 [M+H]+.

[1541] *단계 2: (3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1542] EtOAc (1 mL) 중의 (3'S,4S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조

닌]-10'-카르복사미드 (11.0 mg, 0.019 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (2 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 494.17 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 10.58 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 3H), 4.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1543] **실시예 132: (2S,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1544]

[1545] *단계 1: (2S,3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1546] 톨루엔 (1.5 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (35 mg, 0.061 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 아세트알데히드 다이메틸 아세탈 (30 μL, 0.18 mmol, 3 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (3.8 mg, 0.015 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 2시간 동안 65℃로, 이어서 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. 불순한 혼합물을 분취용 TLC (1.5:1 EtOAc/헥산)로 추가로 정제하여, 분리된 부분입체 이성질체를 얻었다.

[1547] 피크 1: MS (m/z) 598.12 [M+H]+.

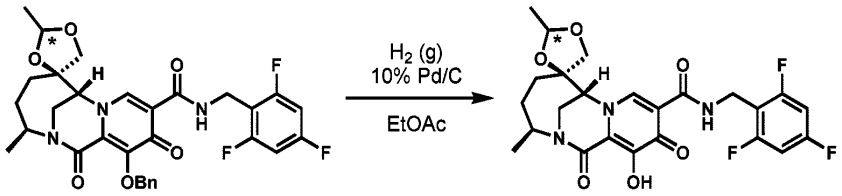
[1548] 피크 2: MS (m/z) 598.10 [M+H]+.

[1549] *단계 2: (2S,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1550] EtOAc (1 mL) 중의 (2S,3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (8.0 mg, 0.013 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (2.4 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고,

농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 508.21 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.50 (s, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 5.38 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 3H), 4.51 (s, 1H), 3.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.37 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1551] **실시예 133: (2R,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

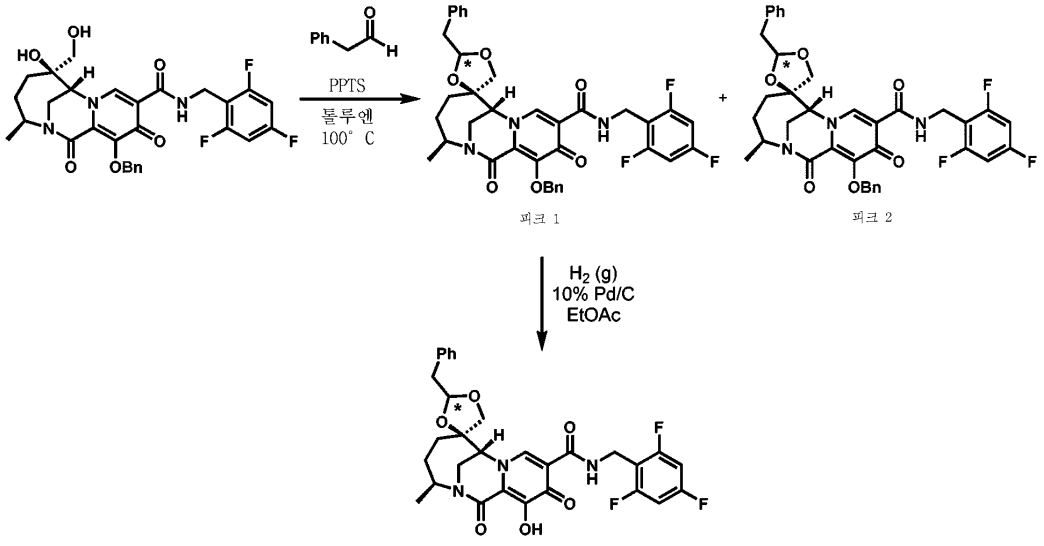


피크 2

[1552]

[1553] EtOAc (1 mL) 중의 실시예 132의 단계 1에 따라 제조된 (2R,3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (14.0 mg, 0.023 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (4.2 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 508.23 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.36 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 5.23 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.48 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1554] **실시예 134: (2S,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



피크 1 피크 2

[1555]

[1556] *단계 1: (2S,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플*

루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1557] 톨루엔 (1 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (45 mg, 0.079 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 페닐아세트알데히드 (47 mg, 0.39 mmol, 5 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (5.0 mg, 0.020 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. 불순한 분획을 분취용 TLC (1:1 EtOAc/헥산)로 추가로 정제하여, 분리된 부분입체 이성질체를 얻었다.

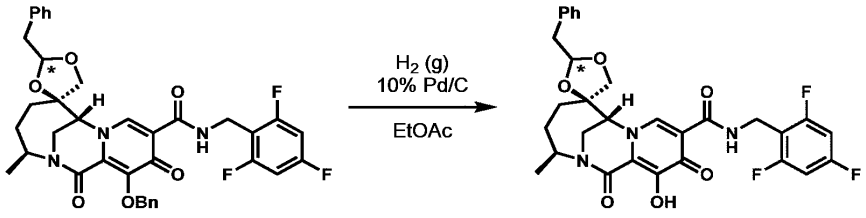
[1558] 피크 1: MS (m/z) 674.07 [M+H]+.

[1559] 피크 2: MS (m/z) 674.04 [M+H]+.

[1560] *단계 2: (2S,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1561] EtOAc (2 mL) 중의 (2S,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (25 mg, 0.037 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (8 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 584.12 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.53 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 5H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 5.40 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 4H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.93 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.51 (dd, J = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1562] **실시예 135: (2R,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



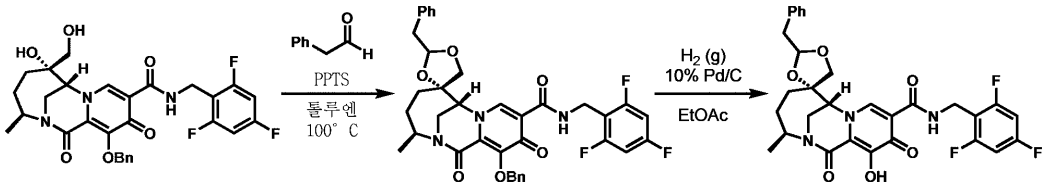
피크 2

[1563]

[1564] EtOAc (2 mL) 중의 실시예 134의 단계 1에 따라 제조된 (2R,3'S,4R,7'R)-2-벤질-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.030 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (8 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 584.19 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (tt, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 5.36 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.57 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1565] **실시예 136: (3'S,4S,7'R)-2-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-**

1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[1566]

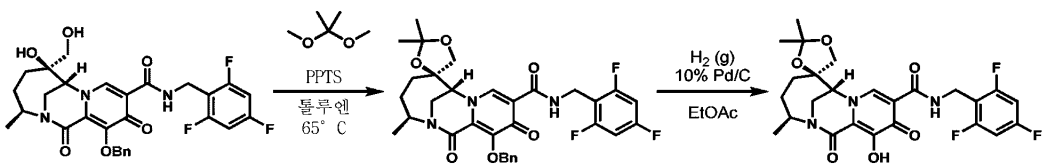
[1567] *단계 1: (3'S,4S,7'R)-2-벤질-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1568] 톨루엔 (0.9 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (45 mg, 0.079 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 페닐아세트알데히드 (47 mg, 0.39 mmol, 5 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (5.0 mg, 0.020 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 부분입체 이성질체의 혼합물로서 얻었다. 불순한 혼합물을 추가로 분취용 TLC (1.5:1 헥산/EtOAc)로 정제하여, 주 부분입체 이성질체 (약 80:20)가 풍부한 혼합물을 얻어, 다음 단계로 진행시켰다. MS (m/z) 674.07 [M+H]+.

[1569] *단계 2: (3'S,4S,7'R)-2-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1570] EtOAc (3 mL) 중의 (3'S,4S,7'R)-2-벤질-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (30 mg, 0.045 mmol, 약 80:20 dr)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (6 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 3시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물 (약 85:15 dr)을 얻었다. MS (m/z) 584.19 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.52 (s, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 5H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 3H), 4.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 14.9, 7.0 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1571] **실시예 137: (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1572]

[1573] *단계 1: (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

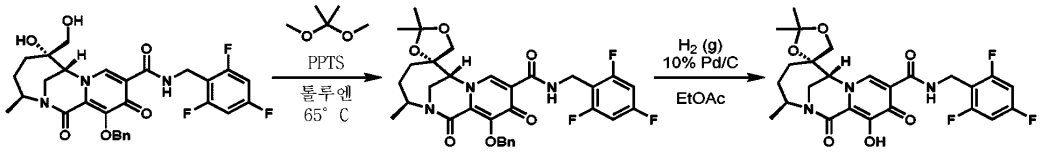
[1574] 톨루엔 (0.6 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (15 mg, 0.026 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 2,2-다이메톡시

프로판 (10 μL, 0.079 mmol, 3 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (1.6 mg, 0.0066 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 3시간 동안 65℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 612.12 [M+H]+.

[1575] *단계 2: (3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1576] EtOAc (2 mL) 중의 (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.033 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (4 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 522.28 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 10.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 4.73 - 4.55 (m, 3H), 4.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 15.0, 1.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.80 (dt, J = 15.4, 4.2 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1577] **실시예 138: (3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1578]

[1579] *단계 1: (3'S,4S,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

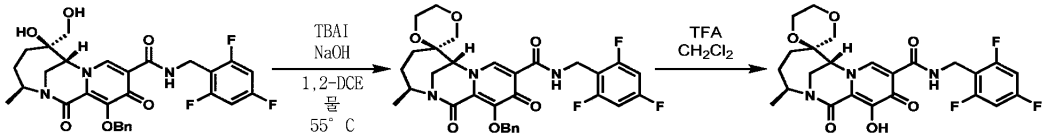
[1580] 톨루엔 (0.3 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (20 mg, 0.035 mmol)의 용액을 마이크로파 바이알에서 2,2-다이메톡시프로판 (13 μL, 0.10 mmol, 3 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (2.2 mg, 0.0087 mmol, 0.25 equiv)로 처리하였다. 바이알을 밀봉하고, 3시간 동안 65℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc / 헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 612.10 [M+H]+.

[1581] *단계 2: (3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1582] EtOAc 중의 (3'S,4S,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,2,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (16.3 mg, 0.027 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (5 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 522.22 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.42 (s, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 4.75 - 4.54 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 4.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 2.06 (dt, J =

14.9, 6.9 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 - 1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1583] **실시예 139: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1584]

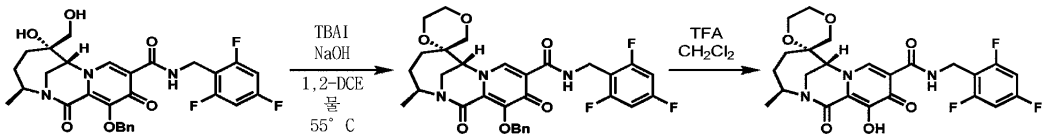
[1585] *단계 1: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1586] 1,2-DCE (0.1 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (10 mg, 0.0175 mmol)의 용액을 요오드화테트라부틸암모늄 (2.6 mg, 0.007 mmol, 0.4 equiv) 및 수산화나트륨 (50 μL 물 중의 35 mg, 0.88 mmol, 50 equiv)로 처리하였다. 반응 바이알을 밀봉하여, 55℃로 가열하였다. 추가 부분의 수산화나트륨 (50 μL 물 중의 35 mg, 0.88 mmol, 50 equiv) 및 1,2-DCE (0.1 mL)를 24시간, 4일차 (2x) 및 5일차에 첨가하였다. 7일 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음에, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하여, 수층을 추가로 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 598.12 [M+H]+.

[1587] *단계 2: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1588] DCM (0.5 mL) 중의 (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (15.7 mg, 0.026 mmol)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 508.26 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 6.75 - 6.59 (m, 2H), 4.79 - 4.49 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 4H), 3.59 (dd, J = 14.8, 2.9 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.70 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 - 0.99 (m, 1H).

[1589] **실시예 140: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1590]

[1591] *단계 1: (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

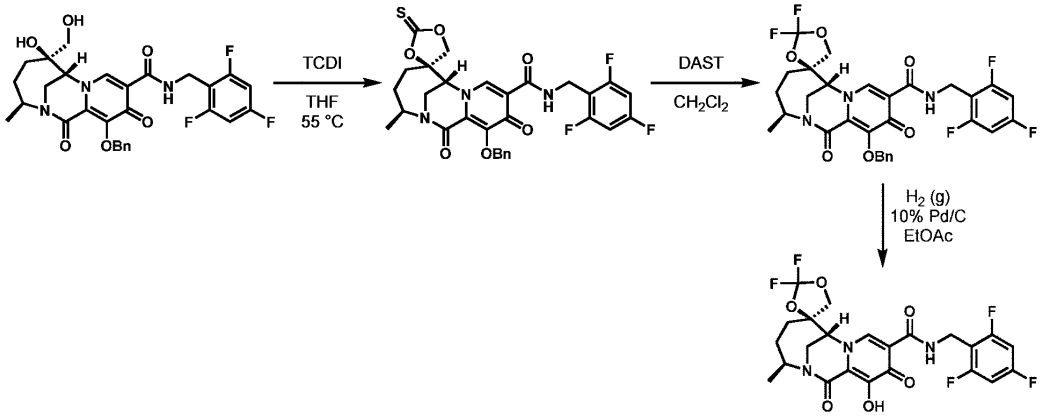
[1592] 1,2-DCE (0.1 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (10 mg, 0.0175 mmol)의 용액을 요오드화테트라부틸암모늄 (2.6

mg, 0.007 mmol, 0.4 equiv) 및 수산화나트륨 (50 μL 물 중의 35 mg, 0.88 mmol, 50 equiv)로 처리하였다. 반응 바이알을 밀봉하여, 55℃로 가열하였다. 추가 부분의 수산화나트륨 (50 μL 물 중의 35 mg, 0.88 mmol, 50 equiv) 및 1,2-DCE (0.1 mL)를 24시간, 4일차 및 5일차에 첨가하였다. 7일 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음에, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하여, 수층을 추가로 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 598.06 [M+H]+.

[1593] *단계 2: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1594] DCM (0.5 mL) 중의 (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4]다이옥산-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (10.5 mg, 0.018 mmol)의 용액을 TFA (0.5 mL)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 508.20 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 4.77 - 4.63 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.52 (m, 5H), 3.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 15.3, 1.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.40 - 1.08 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1595] **실시예 141: (3'S,4R,7'R)-2,2-다이플루오로-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1596]

[1597] *단계 1: (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-2-티옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1598] THF (1 mL) 중의 실시예 130의 단계 1에 따라 제조된 (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (50 mg, 0.087 mmol)의 용액을 1,1-티오카르보닐다이이미다졸 (20.3 mg, 0.11 mmol, 1.3 equiv)로 처리하여, 하룻밤 동안 55℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 614.02 [M+H]+.

[1599] *단계 2: (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,2-다이플루오로-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

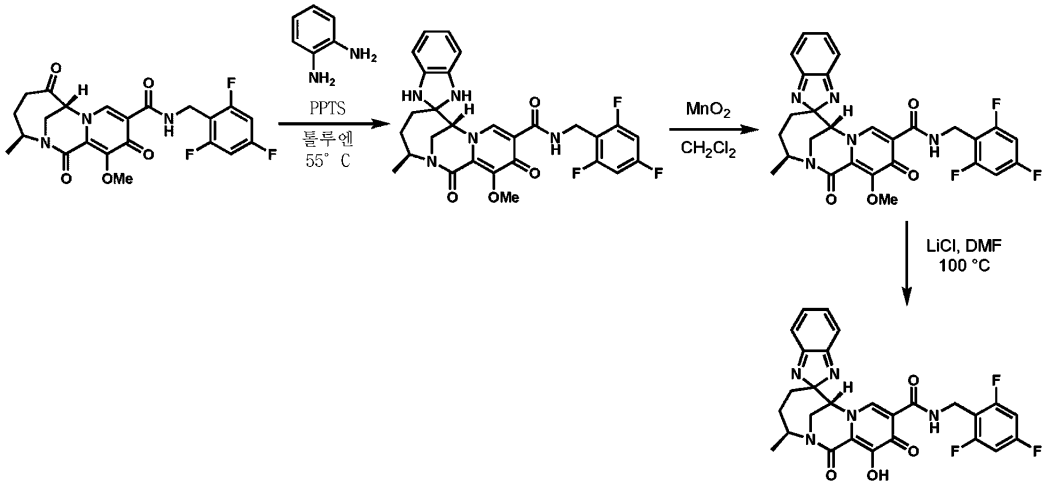
[1600] 폴리프로필렌 튜브에서 DCM (3 mL) 중의 (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-2-티옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (39 mg, 0.064 mmol)의 용액을 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 (42 μL, 0.32 mmol, 5 equiv)로 처리하고, 밀봉하여, 실온에서 교반하였다. 추가 부분의 다이에틸

아미노설퍼 트라이플루오라이드를 약 24시간, 48시간 및 72시간에 첨가하였다. 7일 후에, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 조심스럽게 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 620.03 [M+H]+.

[1601] *단계 3: (3'S,4R,7'R)-2,2-다이플루오로-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1602] EtOAc 중의 (3'S,4R,7'R)-12'-(벤질옥시)-2,2-다이플루오로-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-4,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (17 mg, 0.027 mmol)의 용액을 배기시키고, 아르곤 (3x 사이클)으로 다시 채운 다음에, 10% Pd/C (5 mg)로 처리하고, 추가로 배기시키고, 아르곤, 이어서 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 수소 벌룬 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 DCM/EtOAc로 용리하고, 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 530.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 4.73 (dt, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1603] **실시예 142: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[벤조[d]이미다졸-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1604]

[1605] *단계 1: (3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,1',3,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[벤조[d]이미다졸-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1606] 톨루엔 (0.5 mL) 중의 실시예 103의 단계 2에 따라 제조된 (3S,7R)-12-메톡시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (20 mg, 0.043 mmol)의 용액을 벤젠-1,2-다이아민 (9.3 mg, 0.086 mmol, 2 equiv) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (5.4 mg, 0.022 mmol, 0.5 equiv)로 처리하고, 밀봉하여, 1시간 동안 55℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 층을 분리하여, 수층을 추가로 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. MS (m/z) 554.22 [M+H]+.

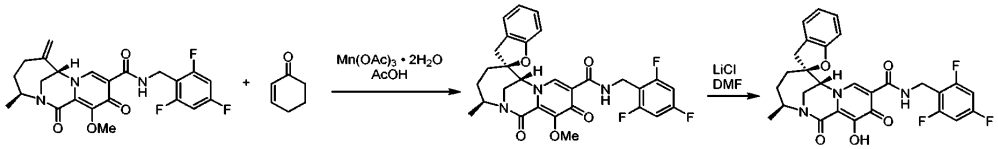
[1607] *단계 2: (3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[벤조[d]이미다졸-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1608] DCM (0.5 mL) 중의 단계 1의 조제의 (3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,1',3,4',5',11'-헥사하이드로-3'H,7'H-스피로[벤조[d]이미다졸-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 용액을 이산화망간 (15 mg, 0.17 mmol, 4 equiv)으로 처리하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 과량의 DCM/EtOAc를 사용하여 셀라이트를 통해 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 552.16 [M+H]+.

[1609] *단계 3: (3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[벤조[d]이미다졸-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1610] DMF (0.5 mL) 중의 (3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[벤조[d]이미다졸-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.036 mmol)의 용액을 염화리튬 (15.4 mg, 0.36 mmol, 10 equiv)으로 처리하고, 밀봉하여, 하룻밤 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 시린지 필터를 통과시키고, 역상 분취용 HPLC (0-100% 중성 MeCN/물)로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 538.20 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 10.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 - 4.92 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 1.91 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1611] **실시예 143: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1612] 

[1613] *단계 1: (2S,3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

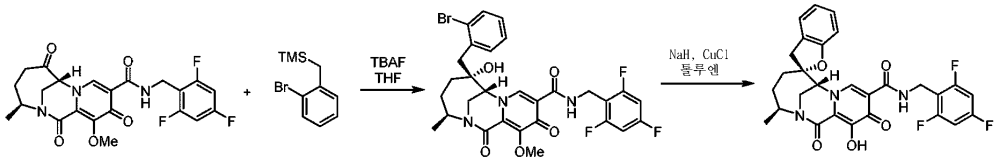
[1614] 실시예 103에 따라 제조된 (3S,7S)-12-메톡시-3-메틸-6-메틸렌-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (123 mg, 0.27 mmol)를 AcOH (5 mL)에 용해시켰다. Ar (g)을 반응 혼합물을 통해 10분간 버블링하고, $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (289 mg, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 사이클로헥스-2-엔-1-온 (52 mg, 0.54 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 17시간 동안 80℃로 가열하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 0-100% EtOAc/Hex를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (2S,3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 554.2 [M+H]+.

[1615] *단계 2: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1616] (2S,3'S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (18 mg, 0.0325 mmol)를 DMF (1 mL)에 용해시키고, LiCl (11 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반하고, EtOAc (5 mL)로 희석하여, 1N HCl (10 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하였다. 얻어진 유기상을 농축 건조시키고, 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하여, 동결건조시켜,

(2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 540.1 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 3H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.8, 2.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1617] **실시예 144: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1618] 

[1619] *단계 1: (3S,6R,7R)-6-(2-브로모벤질)-6-하이드록시-12-메톡시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

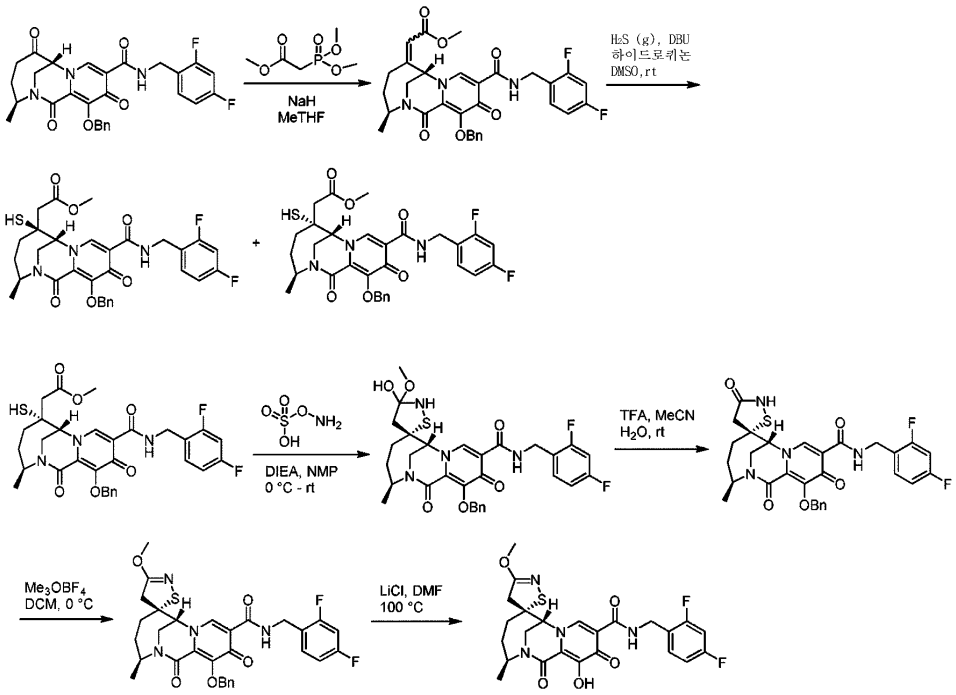
[1620] 실시예 103에 따라 제조된 (3S,7R)-12-메톡시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (128 mg, 0.276 mmol)를 아르곤 분위기 하에 실온에서 THF (2 mL)에 용해시켰다. (2-브로모벤질)트라이메틸실란 (212 mg, 0.83 mmol), 이어서 THF 중의 1 N TBAF 용액 (13 mg, 0.041 mmol)을 적가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 40 내지 45 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 (2-브로모벤질)트라이메틸실란 (212 mg, 0.83 mmol) 및 TBAF (THF 중의 1N) (13 mg, 0.041 mmol)를 첨가하고, 8시간 동안 40 내지 45℃로 연속 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하면서, 추가의 THF 중의 1N TBAF 용액 (0.276 mL, 0.276 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl (aq)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 염수로 세정하고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 0-100% EtOAc/Hex를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3S,6R,7R)-6-(2-브로모벤질)-6-하이드록시-12-메톡시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 634.2 [M+H]+.

[1621] *단계 2: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1622] 실온에서 (3S,6R,7R)-6-(2-브로모벤질)-6-하이드록시-12-메톡시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (43 mg, 0.0678 mmol)를 무수 톨루엔 (1.5 mL)과 혼합하였다. Ar (g)을 반응 혼합물을 통해 5분간 버블링하였다. NaH (광유 중의 60%) (5.7 mg, 0.149 mmol)를 첨가한 다음에, 얻어진 반응 혼합물을 35℃에서 30분간 교반하였다. CuCl (7.38 mg, 0.0746 mmol)을 첨가하여, 얻어진 반응 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하여, (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3H,3'H,7'H-스피로[벤조푸란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 540.1 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 6.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 - 4.47 (m, 3H), 4.34 (s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1623] **실시예 145: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-**

1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[1624]

[1625] *단계 1: 메틸 2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6(7H)-일리덴)아세테이트의 제조:*

[1626] NaH (광유 중의 60%) (151 mg, 3.95 mmol)를 무수 Me-THF (40 mL)와 혼합하여, 현탁액을 아르곤 분위기 하에 0℃로 냉각시켰다. 트라이메틸 포스포노아세테이트 (807 mg, 4.35 mmol)를 첨가하여, 얻어진 반응물을 0℃에서 15분간 교반하였다. Me-THF (7 mL) 중의 실시예 56에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (807 mg, 4,35 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 mL 포화 염화암모늄 용액으로 처리하고, 염수 (30 mL)와 EtOAc (30 mL)에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6(7H)-일리덴)아세테이트를 얻었다. MS (m/z): 578.0 [M+H]+.

[1627] *단계 2: 메틸 2-((3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 및 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트의 제조:*

[1628] 실온에서 메틸 2-((3S,7S)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6(7H)-일리덴)아세테이트 (870 mg, 1.51 mmol)를 DMSO (5 mL)에 용해시켰다. 하이드로퀴논 (16.6 mg, 0.151 mmol) 및 DBU (22.9 mg, 0.151 mmol)를 순차적으로 첨가하고, H_2S (g)를 반응 혼합물을 통해 60분간 버블링하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl (aq) (15 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세정하였다. 유기상을 농축시키고, 잔류물을 0-100% EtOAc/Hex를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 메틸 2-((3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 (피크 1) 및 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-

a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 (피크 2)를 얻었다.

[1629] 피크 1: MS (m/z): 612.1 [M+H]+.

[1630] 피크 2: MS (m/z): 612.1 [M+H]+.

[1631] *단계 3: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소티아졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1632] 실온에서 메틸 2-((3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-10-((2,4-다이플루오로벤질)카르바모일)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일)아세테이트 (300 mg, 0.48 mmol)를 NMP (10 mL)에 용해시켰다. 아르곤을 10분간 버블링하고, (아미노옥시)설폰산 (1.13 g, 9.65 mmol)을 첨가하였다. Ar (g)로 버블링을 10분간 계속하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. Ar (g)로 버블링을 5분간 계속한 다음에, 무수 DIEA (1.84 mL, 10.6 mmol)를 아르곤 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. Ar (g)을 반응 혼합물을 통해 10분간 버블링하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하여, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소티아졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 627.1 [M+H]+.

[1633] *단계 4: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소티아졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1634] 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소티아졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 용액을 실온에서 24시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 동결건조시키고, 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하여, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소티아졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 595.1 [M+H]+.

[1635] *단계 5: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

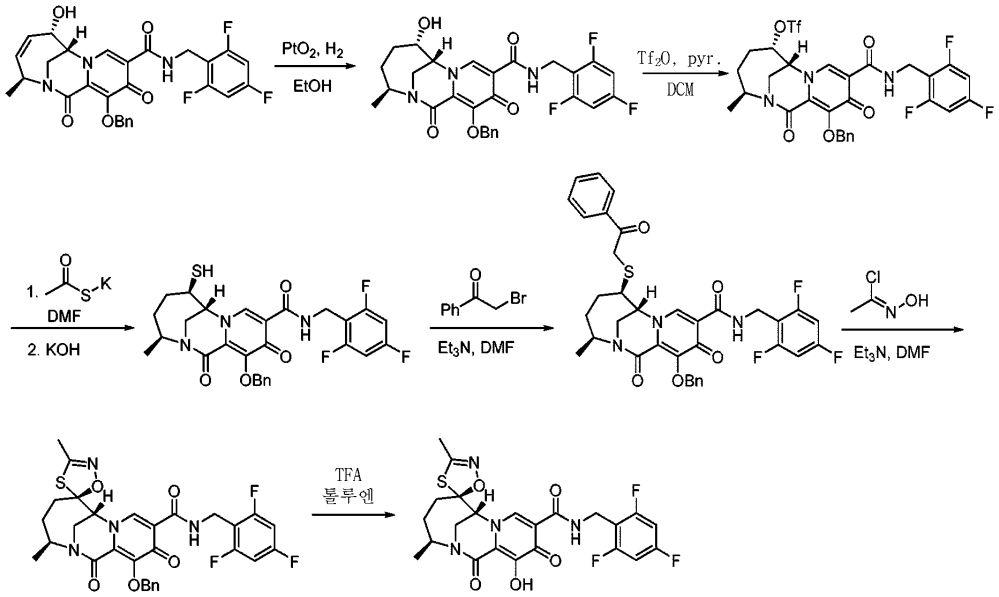
[1636] 실온에서 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소티아졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (66 mg, 0,11 mmol)를 DCM (3 mL)에 용해시켰다. Ar (g) 하에, 용액을 0℃로 냉각시키고, Me_3OBF_4 (21 mg, 0.16 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 4 내지 5시간 동안 교반하여, 실온으로 가온시키고, 17시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NMP (2 mL)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 농축시키고, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 0-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하여, (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 609.0 [M+H]+.

[1637] *단계 6: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1638] (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (10 mg, 0.016 mmol)를 DMF (0.5 mL)에 용해시키고, LiCl (6 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 0-100% 아세토니트릴/물을 사용한 역상 prep HPLC로 정제하여, (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-

1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 얻었다. MS (m/z): 519.1 [M+H]+; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.4 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.43 (m,1H), 6.95 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 - 3.49 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.95-1,90 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1639] **실시예 146: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]옥사티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1640]

[1641] *단계 1: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1642] WO2022072520에 따라 제조된 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.84 g, 1.56 mmol)를 EtOH (30 mL)에 용해시키고, 산화백금(IV) (35.4 mg, 0.156 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2 (g)로 퍼징하고, H_2 분위기 하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜, 얻어진 조물질을 추가의 정제없이 다음 단계로 진행시켰다. MS (m/z) 541.9 [M+H]+.

[1643] *단계 2: (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일 트라이플루오로메탄설포네이트의 제조:*

[1644] 0℃에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 트라이플루오로메탄설폰산 무수물 (0.96 g, 3.39 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-6-하이드록시-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.8 g, 2.83 mmol) 및 피리딘 (0.47 g, 5.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 DCM (10 mL) 및 H_2O로 희석하였다. 상을 분리하여, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 674.07 [M+H]+.

[1645] *단계 3: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1646] 실온에서 DMF (5 mL) 중의 (3S,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-10-((2,4,6-트라이플루오로벤질)카르바모일)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-6-일 트라이플루오로메탄설

포네이트 (0.65 g, 0.96 mmol)의 용액에, 칼륨 티오아세테이트 (0.22 g, 1.93 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고, 1N NaOH (1 mL)를 첨가하였다. 20분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% LiCl (aq) 용액, 이어서 염수로 세정하였다. 상을 분리하여, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 558.08 [M+H]+.

[1647] *단계 4: (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-6-((2-옥소-2-페닐에틸)티오)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1648] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-6-메르캅토-3-메틸-1,11-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.48 g, 0.86 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시킨 후에, 2-브로모-1-페닐-에타논 (0.19 g, 0.94 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.11g, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% LiCl (aq) 용액, 이어서 염수로 세정하였다. 상을 분리하여, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 676.06 [M+H]+.

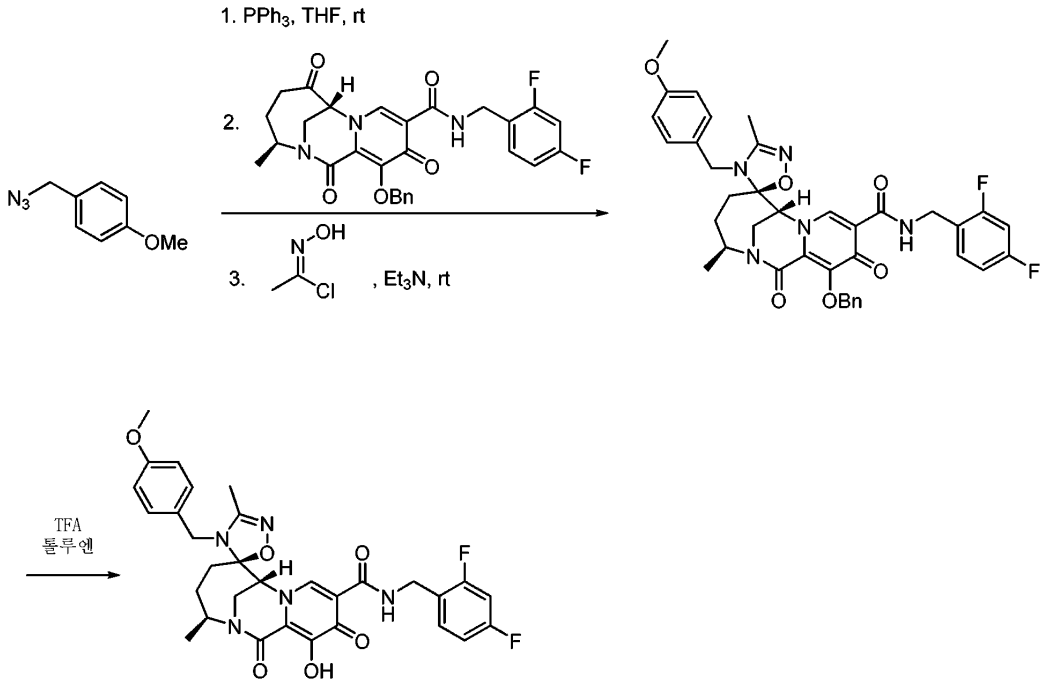
[1649] *단계 5: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]옥사티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1650] (3S,6R,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,11-다이옥소-6-((2-옥소-2-페닐에틸)티오)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (0.02 g, 0.003 mmol)를 DCM (1 mL)에 용해시킨 후에, N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 (0.0055 g, 0.006 mmol)를 첨가하였다. 트라이에틸아민 (0.009 g, 0.0089 mol)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 즉시 광반응기에 넣고, 365 nm LED-UV 광선을 사용하여 조사하였다. 광반응기에는 반응 과정 동안 주위 온도를 유지하기 위한 내장형 팬이 장착되었다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% LiCl (aq) 및 염수로 세정하였다. 상을 분리하여, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 612.98 [M+H]+.

[1651] *단계 6: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]옥사티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1652] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,4,2]옥사티아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (15 mg, 0.0025 mmol)를 톨루엔 (1 mL)에 용해시키고, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 농축시켰다. 조물질을 역상 분취용 HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 523.11 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 6.78 - 6.57 (m, 2H), 4.86 - 4.70 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 14.5, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 15.1, 2.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1653] **실시예 147: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1654]

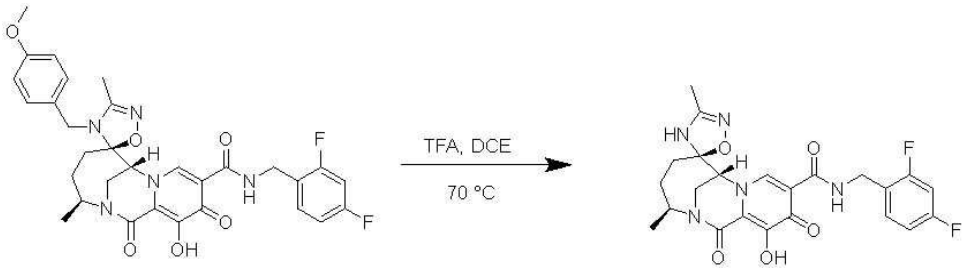
[1655] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1656] 실온에서 THF (10 ml) 중의 1-(아지도메틸)-4-메톡시-벤젠 (120 mg, 0.735 mmol)의 용액에, 트라이페닐포스핀 (218 mg, 0.882 mmol)을 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후에, 실시예 56의 단계 2에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (307 mg, 0.588 mmol)를 첨가하고, 하룻밤 동안 60℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 (317 mg, 3.39 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.295 g, 2.91 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 698.156 [M+H]+.

[1657] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1658] 1:1 톨루엔/TFA (1.5 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.203 g, 0.291 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 608.117 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.35 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 3H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 4.80 - 4.58 (m, 3H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.64 (dd, J = 15.2, 2.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (ddt, J = 23.6, 16.9, 8.4 Hz, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

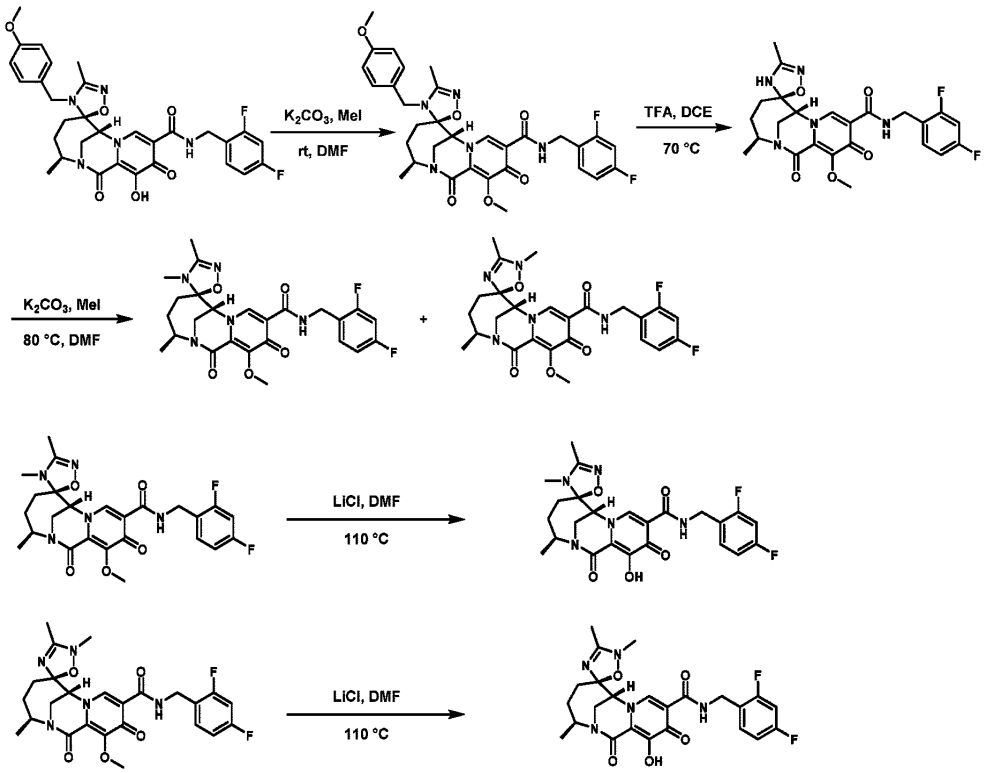
[1659] **실시예 148: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1660]

[1661] 1,2-다이클로로에탄 (2 mL) 중의 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (43.5 mg, 0.0717 mmol)의 용액에, TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물로 용리함)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 488.198 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), δ 7.50-7.40 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.85 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.90 - 3.51 (m, 3H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1662] **실시예 149: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-2,3,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-2H,3'H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1663]

[1664] *단계 1: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1665] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3S,7R)-12-하이드록시-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤

질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 대신에, 실시예 147에 따라 제조된 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 622.128 $[M+H]^+$.

[1666] *단계 2: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1667] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-4-(4-메톡시벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 148과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 502.188 $[M+H]^+$.

[1668] *단계 3: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-2,3,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-2H,3'H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1669] 실온에서 DMF 중의 (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (66 mg, 0.132 mmol)의 용액에, 요오도메탄 (28 mg, 0.197 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (81.6 mg, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 밀봉하여, 하룻밤 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 염수로 세정하였다. Na_2SO_4로 건조시킨 후에, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0-40% MeOH/EtOAc)로 정제하여, 2개의 표제 화합물을 얻었다.

[1670] 피크 1: MS (m/z) 516.134 $[M+H]^+$

[1671] 피크 2: MS (m/z) 516.192 $[M+H]^+$

[1672] *단계 4: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (149a)의 제조:*

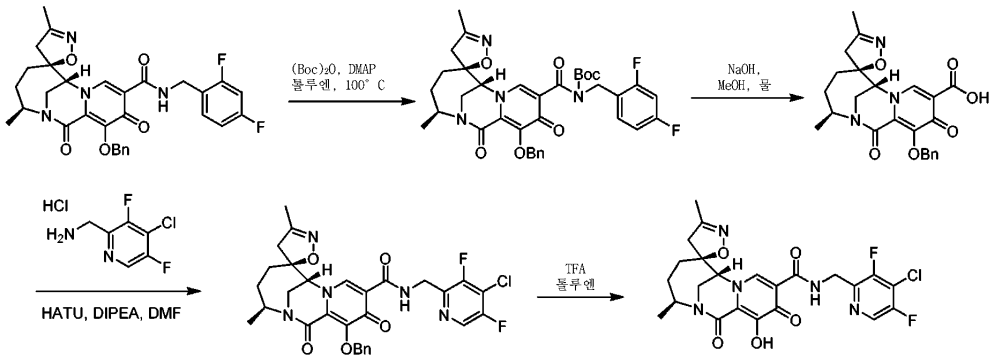
[1673] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-3,3',4-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103의 단계 8과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 502.153 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.69 (td, J = 14.8, 2.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 3H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1674] *단계 5: (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-2,3,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-2H,3'H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다*

이아조닌]-10'-카르복사미드 (149b)의 제조:

[1675] (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-2,3,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-2H,3'H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-인다졸-5-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-메톡시-2,3,3'-트라이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-2H,3'H,7'H-스피로[[1,2,4]옥사다이아졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103의 단계 8과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 502.123 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 4.77 - 4.61 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 15.1, 2.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1676] **실시예 150: (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1677]

[1678] *단계 1: tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4-다이플루오로벤질)카르바메이트의 제조:*

[1679] 실온에서 실시예 1의 단계 1에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (5 g, 8.67 mmol)를 톨루엔 (80 mL)에 용해시켰다. Boc_2O (10 g, 45.9 mmol) 및 DMAP (4.24 g, 34.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉관에서 3시간 동안 105°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 생성물을 얻었다. MS (m/z): 677.1 [M+H]+.

[1680] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산의 제조:*

[1681] 실온에서 tert-부틸 ((3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보닐)(2,4-다이플루오로벤질)카르바메이트 (2.92 g, 4.32 mmol)를 MeOH (100 mL)와 혼합하였다. 1 N NaOH (8.63 mL, 8.63 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 5분간 교반하고, 물 (15 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)와 물 (10 mL)에 분배하였다. 그 다음에, 수층을 1N HCl을 사용하여 pH 3로 산성화시켰다. EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기상을 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정한 다음에, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 표제 생성물을 얻었다. MS (m/z): 452.1 [M+H]+.

[1682] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-*

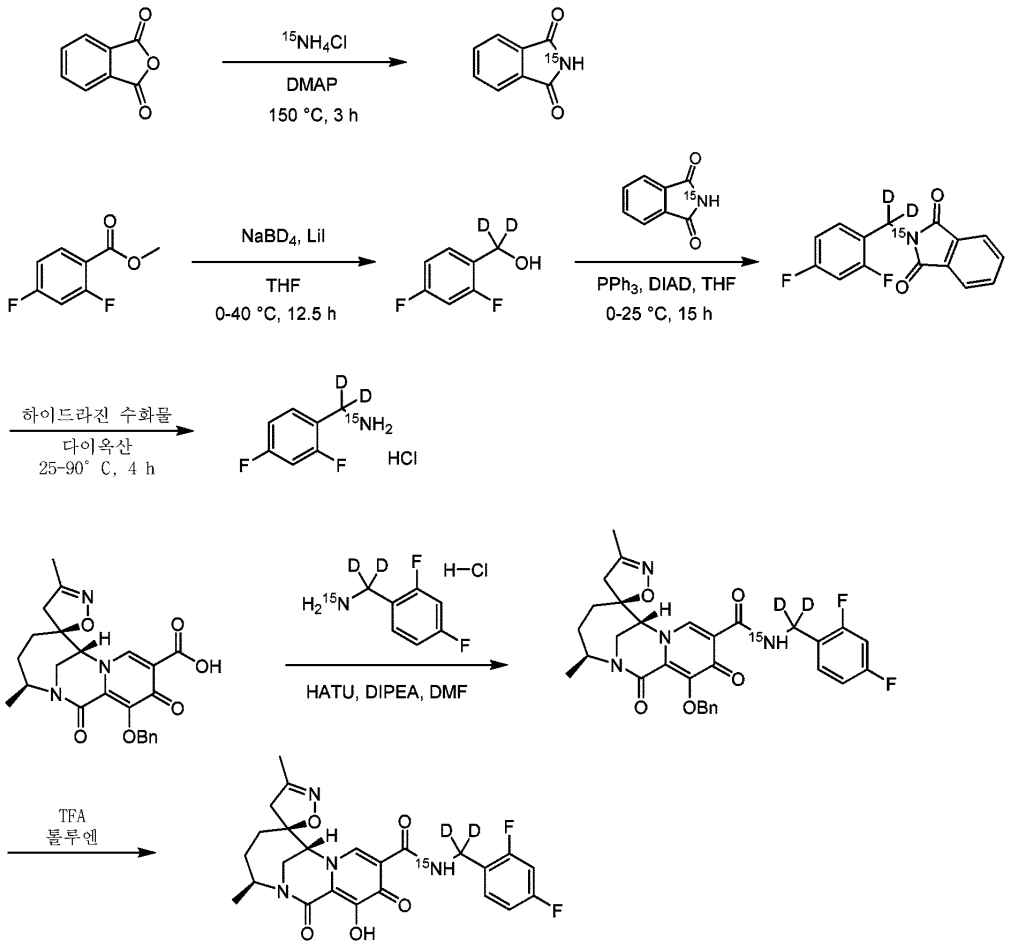
a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1683] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (32.5 mg, 0.072 mmol)을 DMF (2 mL)에 용해시켰다. 실온에서 DIPEA (0.05 mL, 0.288 mmol) 및 HATU (41.1 mg, 0.108 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, (4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드 (18 mg, 0.0834 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl 수용액 (20 mL)으로 처리하였다. 유기상을 분리하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켜, 생성물을 얻었다. MS (m/z): 612.0 [M+H]+.

[1684] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1685] 실온에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((4-클로로-3,5-다이플루오로피리딘-2-일)메틸)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (44 mg, 0.072 mmol)를 톨루엔 (1 mL)에 용해시켰다. TFA (0.8 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (0-100% 아세토니트릴 (0.1% TFA 함유) / 물 (0.1% TFA 함유)을 사용함)로 정제하여, 표제 생성물을 얻었다. MS (m/z): 522.1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.64 (td, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1686] **실시예 151: (3'S,5S,7'R)-N-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d2)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드-N'-^{15}N의 제조:**



[1687]

[1688] *단계 1: 아이소인돌린-1,3-다이온-^{15}N의 제조:*

[1689] 아이소벤조푸란-1,3-다이온 (5.00 g, 33.8 mmol, 1.00 eq), $^{15}NH_4Cl$ (2.53 g, 47.3 mmol, 1.40 eq) 및 DMAP (5.77 g, 47.3 mmol, 1.40 eq)를 마이크로파 튜브에서 혼합하여, 3시간 동안 150℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄 및 메탄올 (10/1, v/v, 300 mL)로 희석하고, 혼합물을 1M HCl (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 H_2O (100 mL x 2)로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 아이소인돌린-1,3-다이온-^{15}N을 얻었다. MS (m/z): 149.1 [M+H]+. ^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.89 (br dd, J = 2.8, 4.8 Hz, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 2H).

[1690] *단계 2: (2,4-다이플루오로페닐)메탄-d_2-올의 제조:*

[1691] N_2 하에 0℃에서 THF (100 mL) 중의 메틸 2,4-다이플루오로벤조에이트 (25.0 g, 145 mmol)의 용액을 THF (250 mL) 중의 $NaBD_4$ (16.5 g, 436 mmol, 3.00 *eq*)와 LiI (58.3 g, 436 mmol, 3.00 eq)의 예비 혼합된 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 1M DCl (270 mL)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하여, 여과하고, H_2O (600 mL)로 희석하여, 아세트산에틸 (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, (2,4-다이플루오로페닐)메탄-d_2-올을 얻었다. ^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.43 - 7.33 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H).

[1692] *단계 3: 2-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d_2)아이소인돌린-1,3-다이온-^{15}N의 제조:*

[1693] 실온에서 (2,4-다이플루오로페닐)메탄-d_2-올 (22.4 g, 84.4 mmol), 아이소인돌린-1,3-다이온-^{15}N (12.5 g, 84.4

mmol) 및 PPh_3 (26.5 g, 101 mmol)를 THF (300 mL)와 혼합하였다. DIAD (19.7 mL, 101 mmol)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켜, THF를 제거하였다 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/아세트산에틸 = 86/14)로 정제하여, 생성물을 얻은 다음에, 25℃에서 30분간 메탄올 (100 mL)로 트리튜레이션하여, 2-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d_2)아이소인돌린-1,3-다이온-^{15}N을 얻었다. MS (m/z): 277.10 [M+H]+. ^{1}H NMR: ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.38 (dt, *J* = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.76 (m, 2H).

[1694] *단계 4: (2,4-다이플루오로페닐)메탄-d_2-아민-^{15}N 하이드로클로라이드의 제조:*

[1695] 실온에서 2-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d_2)아이소인돌린-1,3-다이온-^{15}N (**4-b**) (20.3 g, 73.5 mmol)을 다이옥산 (400 mL)에 용해시켰다. 하이드라진 수화물 (14.4 mL, 236 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하면서 90℃로 가열하였다. H_2O (300 mL) 및 2M HCl (50 mL)을 첨가하여, pH를 2 내지 3이 되게 하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 수층을 2M NaOH로 pH 8 내지 9로 처리하고, EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 H_2O (500 mL) 및 2M HCl (50 mL)로 pH 2 내지 3으로 처리하였다. 수층을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 얻었다. 잔류물을 25℃에서 30분간 아세트산에틸 (100 mL)로 트리튜레이션하여, (2,4-다이플루오로페닐)메탄-d_2-아민-^{15}N 하이드로클로라이드를 얻었다. MS (m/z): 147.10 [M+H]+. ^{1}H NMR: (MeOD-d_4 400 MHz): δ 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H).

[1696] *단계 5: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d_2)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드-N'-^{15}N의 제조:*

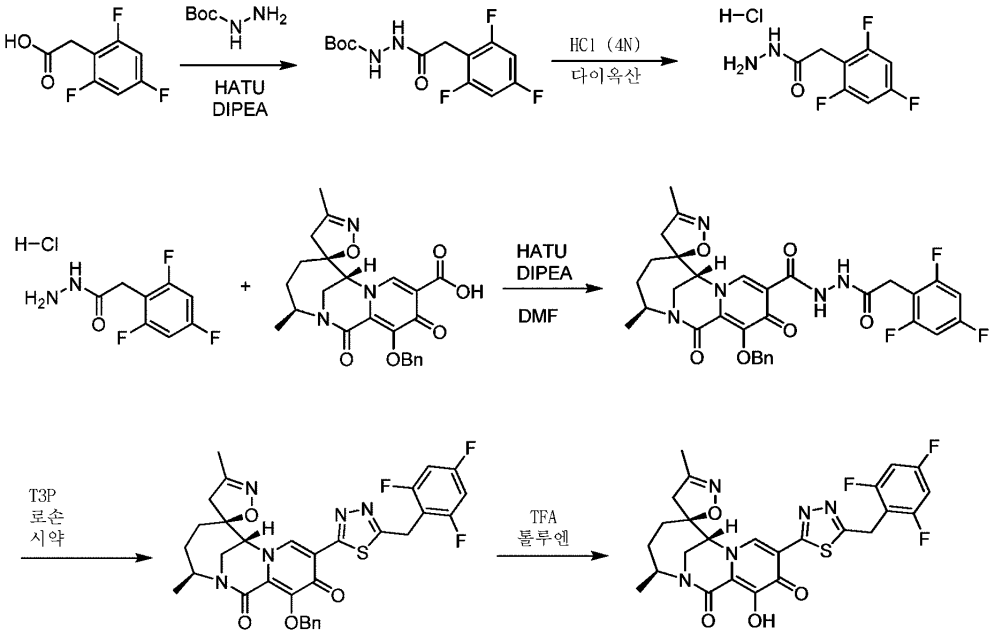
[1697] 실시예 150의 단계 2에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (800 mg, 1.77 mmol)을 DMF (7 mL)에 용해시켰다. 실온에서 DIPEA (1.08 mL, 6.2 mmol) 및 HATU (1.03 g, 2.63 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, (2,4-다이플루오로페닐)메탄-d_2-아민-^{15}N 하이드로클로라이드 (550 mg, 3.01 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl ((20 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축 건조시켰다. 조생성물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 생성물을 얻었다. MS (m/z): 580.1 [M+H]+.

[1698] *단계 6: (3'S,5S,7'R)-N-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d_2)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드-N'-^{15}N의 제조:*

[1699] 실온에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-((2,4-다이플루오로페닐)메틸-d_2)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드-N'-^{15}N (810 mg, 1.4 mmol)을 톨루엔 (38 mL)에 용해시켰다. TFA (37 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 표제 생성물을 얻었다. MS (m/z): 490.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 11.41 (s, 1H), 10.37 (d, J=90 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 10.0, 8.4, 2.8 Hz, 2H), 4.64 (dq, J = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 2.90 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.53 (d, J=17.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.48 (dt, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1700] **실시예 152: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-10'-(5-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,3,4-티아다이**

아졸-2-일)-4',5'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-1',11'-다이온의 제조:



[1701]

[1702] *단계 1: tert-부틸 2-(2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세틸)하이드라진-1-카르복실레이트의 제조:*

[1703] 실온에서 2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세트산 (1.72 g, 9.05 mmol)을 DMF (20 mL))에 용해시켰다. DIPEA (3.15 mL, 18.1 mmol) 및 HATU (2.77 g, 11.8 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에, tert-부틸 카르바제이트 (1.37 g, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, NH_4Cl (포화 aq) (50 mL) 및 물 (50 mL)로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세정하였다. 유기상을 분리하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 305.2 [M+H]+.

[1704] *단계 2: 2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세토하이드라자이드 하이드로클로라이드의 제조:*

[1705] 실온에서 tert-부틸 2-(2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세틸)하이드라진-1-카르복실레이트 (0.7 g, 2.3 mmol)를 HCl (다이옥산 중의 4 N) (7.63 mL, 30.5 mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜, 잔류물을 다이에틸 에테르로 트리튜레이션하였다. 여과하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 205.1 [M+H]+.

[1706] *단계 3: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N'-(2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보하이드라자이드의 제조:*

[1707] 실온에서 실시예 150의 단계 2에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복실산 (82.5 mg, 0.146 mmol)을 DMF (2 mL)에 용해시켰다. DIPEA (0.14 mL, 0.804 mmol) 및 HATU (70.2 mg, 0.175 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세토하이드라자이드 하이드로클로라이드 (45.7 mg, 0.19 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)와 NH_4Cl (포화 수용액) (10 mL)에 분배하고, 유기상을 분리하였다. 수상을 물 (10 mL)로 희석한 다음에, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정하였다. 유기상을 분리하여, 농축 건조시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 638.1 [M+H]+.

[1708] *단계 4: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-10'-(5-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,3,4-티아다이아졸-*

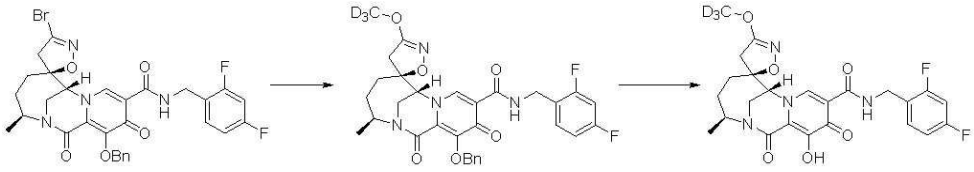
2-일)-4',5'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-1',11'-다이온의 제조:

[1709] 실온에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-1',11'-다이옥소-N'-(2-(2,4,6-트라이플루오로페닐)아세틸)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르보하이드라자이드 (69 mg, 0.0753 mmol)를 THF (2.1 mL)에 용해시켰다. 1-프로판포스폰산 환상 무수물 (DCM 중의 50% w) (340 mg, 0.377 mmol) 및 로손 시약 (Lawesson's reagent) (304 mg, 0.753 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 슬러리를 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)와 $NaHCO_3$ (포화 수용액) (10 mL)에 분배하였다. 유기상을 분리하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 636.2 [M+H]+.

[1710] *단계 5: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3,3'-다이메틸-10'-(5-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-4',5'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-1',11'-다이온의 제조:*

[1711] 실온에서 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3,3'-다이메틸-10'-(5-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-4',5'-다이하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-1',11'-다이온 (20 mg, 0.031 mmol)을 톨루엔 (5 mL)에 용해시켰다. TFA (5 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 546.2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 4.66 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.80 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.52 (dt, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1712] **실시예 153: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(메톡시-d_3)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1713] 

[1714] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(메톡시-d_3)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

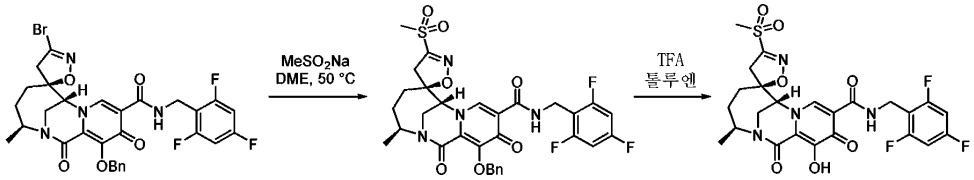
[1715] 실온에서 DMF (2.0 mL) 중의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (1.0 g, 1.56 mmol)와 CD_3OH (4.37 g, 125 mmol)의 혼합물에, 탄산칼륨 (645 mg, 4.68 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1.5시간 동안 54℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 물 (32 mL)을 첨가하여, 혼합물을 20분간 교반한 후에, 여과하였다. 필터 케이크를 물로 린스하고, 진공 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{27}D_3F_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 595.62, 실측치: 596.12.

[1716] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3-(메톡시-d_3)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1717] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(메톡시-d_3)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (868 mg, 1.46 mmol)를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (3.2 mL)과 TFA (1.6 mL)의 혼합물

로 처리하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시키고, 얻어진 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 증발시켰다 (2 사이클). 잔류물을 톨루엔 (2.1 mL), MeOH (2.1 mL) 및 EtOAc (2.1 mL)의 혼합물에 현탁시키고, 1시간 동안 70°C로 가열하였다. 혼합물을 열로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc로 린스하고, 진공 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 2.93 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 3H), 1.36 (dt, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $C_{24}H_{21}D_3F_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 505.49, 실측치: 506.22.

[1718] **실시예 154: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(메틸설포닐)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1719] 

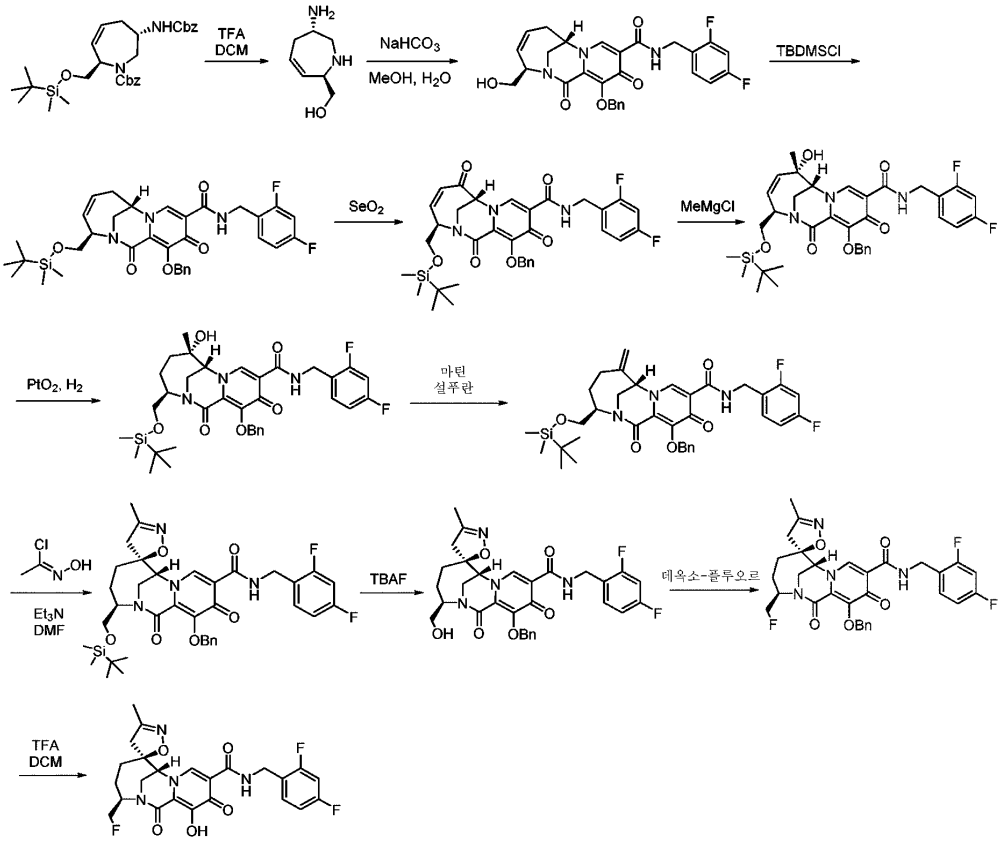
[1720] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(메틸설포닐)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1721] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3-브로모-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.015 g, 0.023 mmol) 및 메탄설핀산나트륨 (0.002 g, 0.023 mmol)을 1,2-다이메톡시에탄 (1 mL)에 현탁시키고, 7일간 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 용액을 역상 분취용 HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 659.11 [M+H]+.

[1722] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-3-(메틸설포닐)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1723] (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-3-(메틸설포닐)-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (0.009 g, 0.013 mmol)를 1:1 TFA/톨루엔 혼합물 (2 mL)에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 동결건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 569.16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (tt, J = 14.6, 7.4 Hz, 3H), 3.80 (qd, J = 15.2, 2.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.75 (m, 3H), 1.49 - 1.32 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1724] **실시예 155: (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1725]

[1726] *단계 1: ((2R,6S)-6-아미노-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-2-일)메탄올의 제조:*

[1727] TFA (21 mL) 중의 WO2020197991에 따라 제조된 벤질 (3S,7R)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-7-(((tert부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (2.0 g, 3.81 mmol)의 용액을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 농축시키고, 톨루엔과 공증발시켜, 잔류물을 고 진공 하에 건조시켰다. 건조된 잔류물을 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (m/z) 142.93 [M+H]+.

[1728] *단계 2: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1729] MeOH (10 mL) 및 물 (1 mL) 중의 ((2R,6S)-6-아미노-2,5,6,7-테트라하이드로-1H-아제핀-2-일)메탄올 트라이플루오로아세트산염 (1410 mg, 3.81 mmol)의 용액에, 중탄산나트륨 (2.24 g, 26.7 mmol) 및 메틸 3-(벤질옥시)-4-옥소-5-((2,4- 다이플루오로벤질)카르바모일)-4H-피란-2-카르복실레이트 (1.55 g, 3.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 수세하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 522.12 [M+H]+.

[1730] *단계 3: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1731] CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-(하이드록시메틸)-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (950 mg, 1.82 mmol), tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (349 mg, 2.32 mmol) 및 이미다졸 (379 mg, 5.56 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% 시트르산 및 물로 세정하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 합해, $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 농축시키고, 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 635.98 [M+H]+.

[1732] *단계 4: (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,6,11-트*

라이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:

[1733] 다이옥산 (10 mL) 중의 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (960 mg, 1.51 mmol)의 용액에, 이산화셀렌 (500 mg, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 100 ℃로 가열하였다. 혼합물에 추가의 이산화셀렌 (200 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 100℃에서 1일간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 650.00 [M+H]+.

[1734] *단계 5: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1735] 0℃에서 THF (2 mL) 중의 (3R,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-1,6,11-트라이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (500 mg, 0.77 mmol)의 용액에, MeMgCl 용액 (THF 중의 3M, 1.0 mL, 3.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 666.13 [M+H]+.

[1736] *단계 6: (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1737] EtOH (2 mL) 중의 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,6,7,11-테트라하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (210 mg, 0.315 mmol)의 용액에, PtO_2 (30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 벌룬 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 정제없이 사용하였다. MS (m/z) 668.16 [M+H]+.

[1738] *단계 7: (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드의 제조:*

[1739] 톨루엔 (9.0 mL) 중의 (3R,6S,7R)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (210 mg, 0.31 mmol)의 용액에, 마틴 설푸란 탈수제 (423 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 650.17 [M+H]+.

[1740] *단계 8: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1741] EtOAc (2 mL) 중의 (3R,7S)-12-(벤질옥시)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-6-메틸렌-1,11-다이옥소-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (130 mg, 0.2 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (139 mg, 1 mmol) 및 N-하이드록시아세트이미도일 클로라이드 (56 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 707.16 [M+H]+.

[1742] *단계 9: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(하이드록시메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조*

닌]-10'-카르복사미드의 제조:

[1743] THF (2 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (50 mg, 0.071 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하면서, THF 중의 1 M TBAF (0.097 mL, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 포화 NH_4Cl로 세정하고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 0-100% 헥산/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 593.18 [M+H]+.

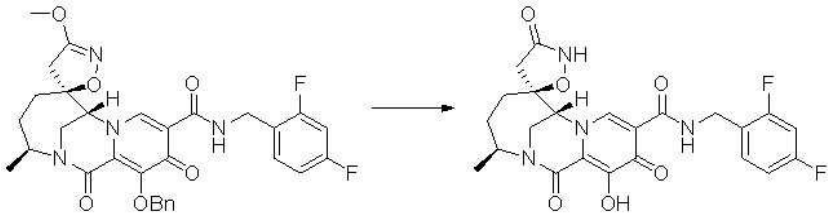
[1744] *단계 10: (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(플루오로메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1745] 0℃에서 DCM (2 mL)중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(하이드록시메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (15 mg, 0.025 mmol)의 용액에, 비스(2-메톡시에틸)아미노설퍼 트라이플루오라이드 (톨루엔 중의 50 wt% 용액, 35 mg, 0.076 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 0-100% EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 595.17 [M+H]+.

[1746] *단계 11: (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(플루오로메틸)-12'-하이드록시-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1747] DCM (1 mL) 및 TFA (1 mL) 중의 (3'R,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3'-(플루오로메틸)-3-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (13 mg, 0.021 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 5-100% 아세토니트릴/물로 용리하는 역상 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z) 505.23 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.4, 5.2 Hz, 3H), 4.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.04 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 15.3, 11.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 15.5, 11.8 Hz, 1H).

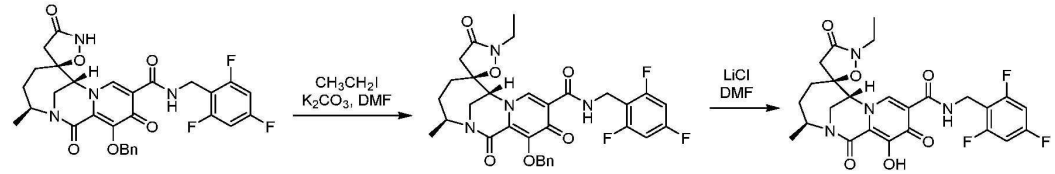
[1748] **실시예 156: (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1749] 

[1750] 실시예 40에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-N-(2,4-다이플루오로벤질)-3-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,4H,7'H-스피로[아이소옥사졸-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (30 mg, 0.051 mmol)를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (0.3 mL)과 TFA (0.3 mL)의 혼합물로 처리한 후에, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (3 x 2.0 mL)와 공증발시킨 후에, DMF (1.0 mL)에 용해시키고, 하룻밤 동안 LiCl (10 mg, 0.24 mmol)과 함께 125℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMF로 희석하여, 여과하고, 역상 분취용 HPLC (5-100% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 10.33 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 (td, J =

8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.54 (dt, J = 16.7, 5.6 Hz, 3H), 3.72 (qd, J = 15.1, 2.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.66 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 15.8, 11.6 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): $C_{23}H_{22}F_2N_4O_6$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 488.45, 실측치: 489.22.

[1751] **실시예 157: (3'S,5S,7'R)-2-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1752] 

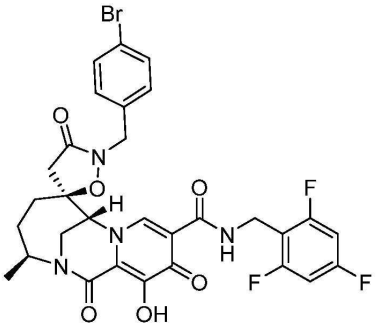
[1753] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-2-에틸-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1754] 실시예 101의 단계 1에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.0335 mmol)를 DMF (2.5 mL)에 용해시켰다. K_2CO_3 (18.5 mg, 0.134 mmol) 및 요오도에탄 (5.23 mg, 0.0335 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl 수용액 (10 mL)으로 처리하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세정하고, 얻어진 유기상을 농축 건조시켰다. 잔류물을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS (m/z): 625.2 [M+H]+.

[1755] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-2-에틸-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1756] 조제의 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-2-에틸-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (21 mg, 0.0336 mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시켰다. LiCl (12 mg, 0.283 mmol)을 첨가하여, 얻어진 반응 혼합물을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 0-100% 아세토니트릴 (0.1% TFA 함유) / 물 (0.1% TFA 함유)을 사용한 역상 분취용 HPLC에서 직접 정제하여, 원하는 생성물을 얻었다. MS (m/z): 535.3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.61 (ddd, J = 14.8, 8.4, 4.9 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.60 (qd, J = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 15.9, 6.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.51 (ddd, J = 15.9, 10.9, 2.2 Hz, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 6H).

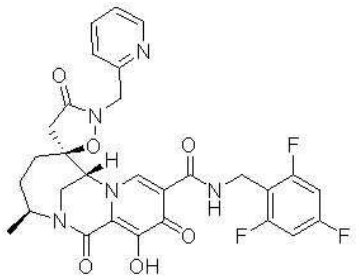
[1757] **실시예 158: (3'S,5S,7'R)-2-(4-브로모벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1758]

[1759] (3'S,5S,7'R)-2-(4-브로모벤질)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 4-브로모브롬화벤질을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 675.24 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 4.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.59 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 2.88 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 1.77 (dt, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

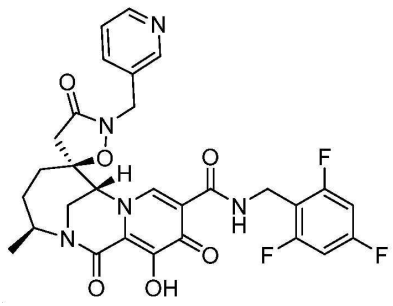
[1760] **실시예 159: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-(피리딘-2-일메틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1761]

[1762] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-(피리딘-2-일메틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 2-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 598.29 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 6.75 - 6.63 (m, 2H), 5.07 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 5.3, 4.7 Hz, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 16.1, 6.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 3H).

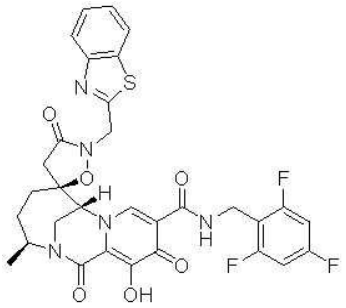
[1763] **실시예 160: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-(피리딘-3-일메틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1764]

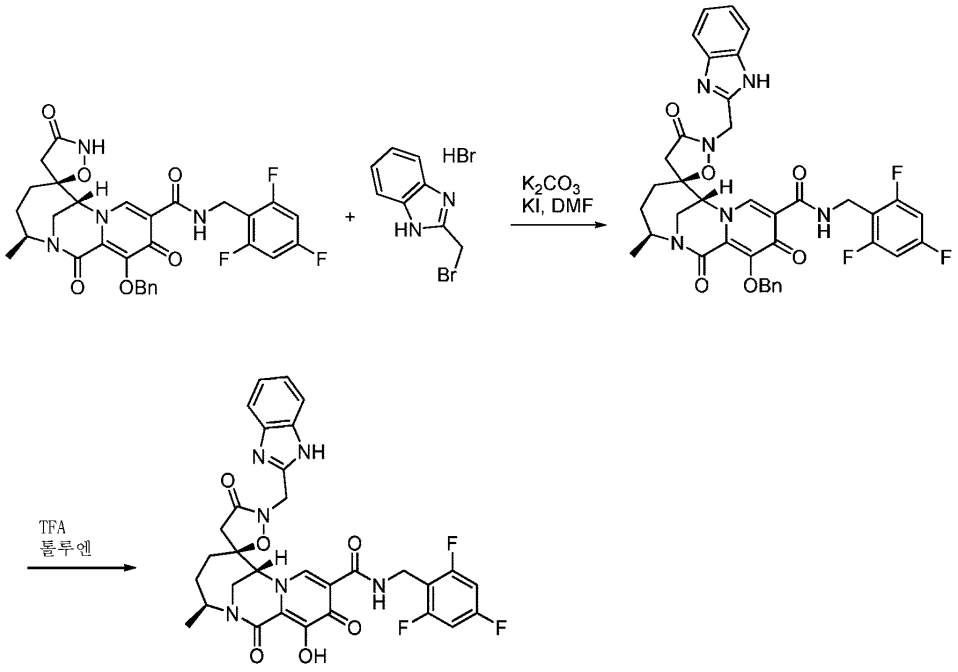
[1765] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-2-(피리딘-3-일메틸)-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 3-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 598.29 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.98 - 8.92 (m, 1H), 8.69 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 3H), 4.35 (s, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.42 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 15.8, 11.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1766] **실시예 161: (3'S,5S,7'R)-2-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1767] 

[1768] (3'S,5S,7'R)-2-(벤조[d]티아졸-2-일메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 7에서 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 2-(브로모메틸)벤조[d]티아졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103과 유사한 방법으로 합성하였다. MS (m/z) 654.242 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.20 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 16.0 Hz, 4H), 1.47 (dd, J = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 3H).

[1769] **실시예 162: (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1770]

[1771] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

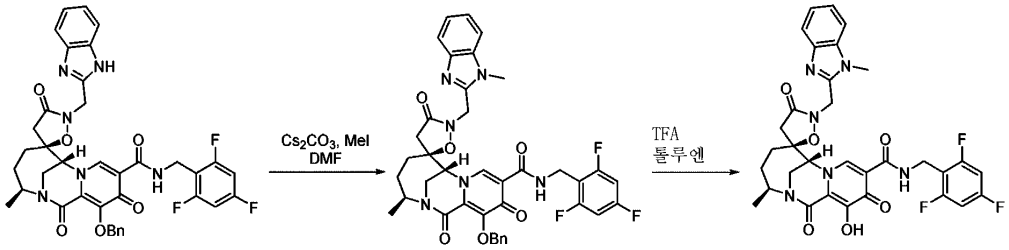
[1772] (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-메톡시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하고, 5-(브로모메틸)-1-메틸-인다졸 대신에 2-(브로모메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 하이드로브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 103의 단계 7과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 727.29 $[M+H]^+$.

[1773] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1774] (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 101의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 637.297 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 6.63 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.14 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1775] **실시예 163: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-**

[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[1776]

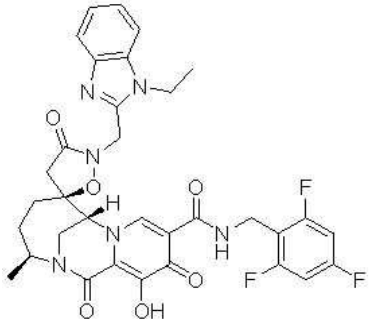
[1777] *단계 1: (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1778] 실온에서 DMF (1 mL) 중의 실시예 162의 단계 1에 따라 제조된 (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (19 mg, 0.261 mmol)의 용액에, 요오도메탄 (3.7 mg, 0.0261 mmol) 및 탄산세슘 (25.6 mg, 0.0784 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 용매를 제거한 후에, 잔류물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS (m/z) 741.235 $[M+H]^+$.

[1779] *단계 2: (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1780] (3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 (3'S,5S,7'R)-2-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 대신에, (3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-2-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 162의 단계 2와 유사한 방법으로 제조하였다.. MS (m/z) 651.307 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 3.99 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 14.9, 2.8 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1781] **실시예 164: (3'S,5S,7'R)-2-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

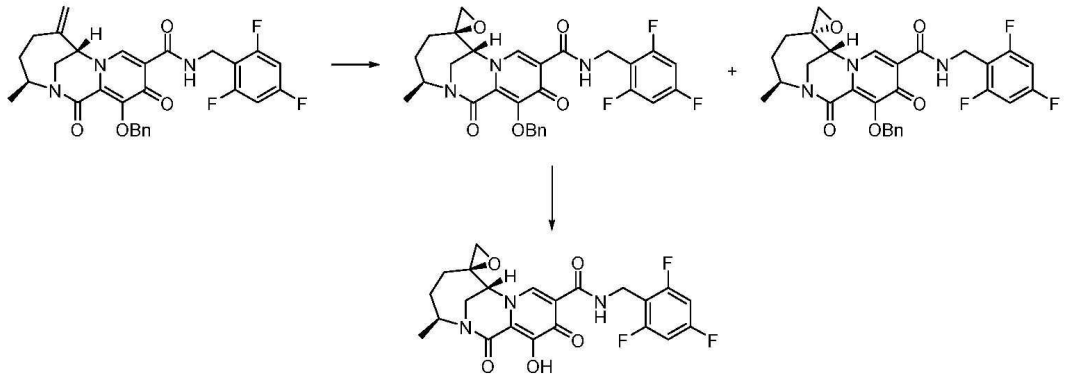


[1782]

[1783] (3'S,5S,7'R)-2-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',3,11'-트라이옥소-N-

(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[아이소옥사졸리딘-5,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드를 단계 1에서 요오도메탄 대신에 요오도에탄을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 163과 유사한 방법으로 제조하였다. MS (m/z) 665.33 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.62 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 3H).

[1784] **실시예 165: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**



[1785]

[1786] *단계 1: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 1) 및 (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (피크 2)의 제조:*

[1787] DCE (4.0 mL) 중의 중간체 C (100 mg, 0.186 mmol)의 용액에, *m*-CPBA (96.3 mg, 0.558 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 60°C로 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하였다. 1N 티오황산나트륨 (10 mL) 및 포화 중탄산나트륨 (10 mL)을 첨가하여, 10분간 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세정하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산, 이어서 0-10% MeOH/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[1788] 피크 1: (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{26}F_3N_3O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 553.54, 실측치: 554.07.

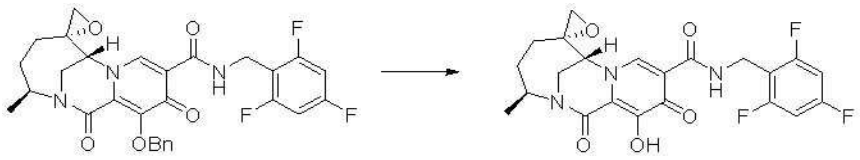
[1789] 피크 2: (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드. LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{26}F_3N_3O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 553.54, 실측치: 554.11.

[1790] *단계 2: (2R,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1791] (2R,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (15 mg, 0.027 mmol)를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (0.3 mL)과 TFA (0.3 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 4.65 - 4.49 (m, 3H),

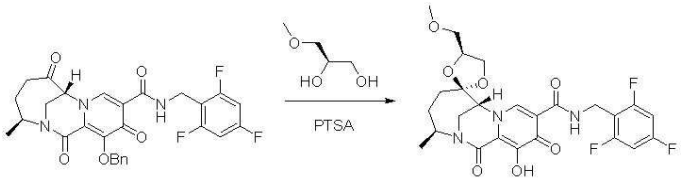
4.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.1, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 15.0, 2.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.79 - 1.51 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (dd, J = 15.2, 6.7 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 463.41, 실측치: 464.15.

[1792] **실시예 166: (2S,3'S,7'R)-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1793] 

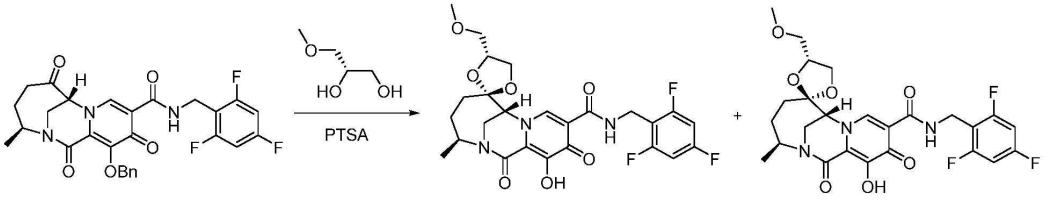
[1794] 실시예 165의 단계 1에 따라 제조된 (2S,3'S,7'R)-12'-(벤질옥시)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[옥시란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 (20 mg, 0.036 mmol)를 실온에서 하룻밤 동안 톨루엔 (0.2 mL)과 TFA (0.2 mL)의 혼합물로 처리하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (10-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 3H), 4.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 15.1, 2.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): $C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$에 대한 H+ 계산치, 이론치: 463.41, 실측치: 464.19.

[1795] **실시예 167: (2R,3'S,4S,7'R)-12'-하이드록시-4-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1796] 

[1797] 톨루엔 (2 mL) 중의 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (40 mg, 0.071 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물 (28.2 mg, 0.145 mmol) 및 (*R*)-3-메톡시프로판-1,2-다이올 (23.2 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 소량의 $MgSO_4$를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS (m/z): 538.18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.41 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.72 - 4.58 (m, 3H), 4.55 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.47 (ddt, J = 9.9, 6.5, 3.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.77 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 3H).

[1798] **실시예 168: (2S,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-4-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,4R,7'R)-12'-하이드록시-4-(메톡시메틸)-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

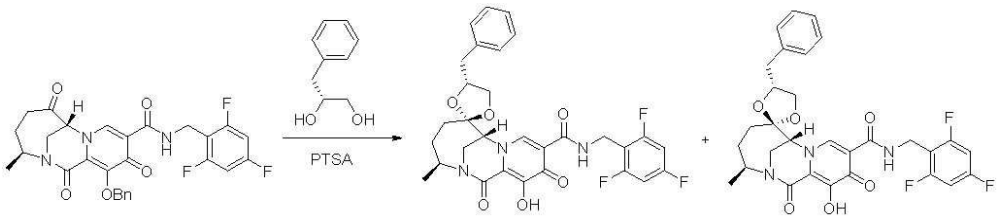
[1799] 

[1800] 표제 화합물을 (*R*)-3-메톡시프로판-1,2-다이올 대신에 (*S*)-3-메톡시프로판-1,2-다이올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 167과 유사한 방법으로 제조하였다. 2개의 화합물을 역상 분취용 HPLC 중에 분리하였다.

[1801] 피크 1: MS (m/z): 538.23 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.38 (s, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 4.71 - 4.61 (m, 3H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 3H), 3.56 (dd, J = 4.8, 1.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.01 (dt, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1802] 피크 2: MS (m/z): 538.24 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.64 (s, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 4.73 - 4.61 (m, 3H), 4.34 (q, J = 3.5 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.05 - 1.70 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1803] **실시예 169: (2S,3'S,4R,7'R)-4-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,4R,7'R)-4-벤질-12'-하이드록시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]다이옥솔란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:**

[1804] 

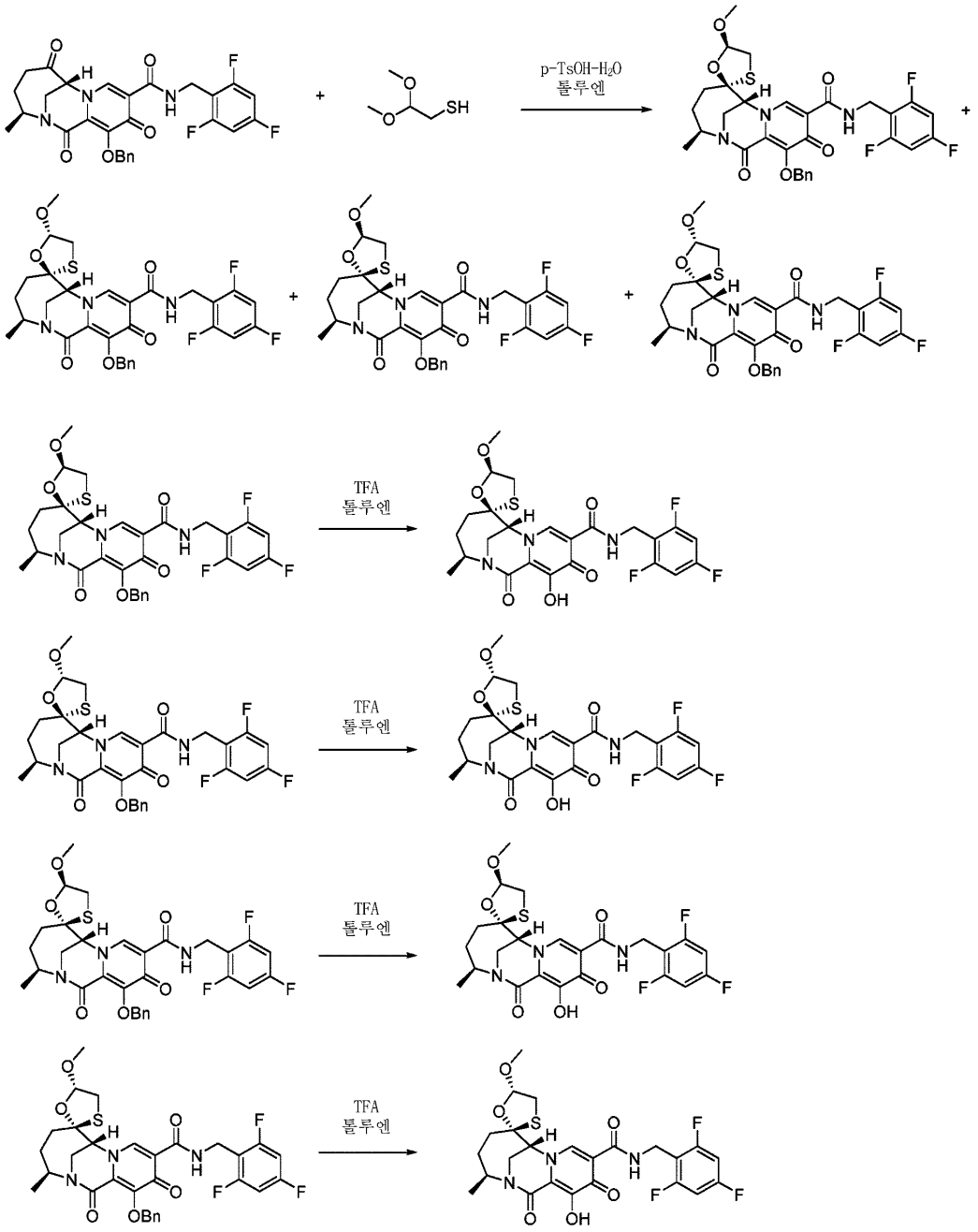
[1805] 표제 화합물을 (*R*)-3-메톡시프로판-1,2-다이올 대신에 (R)-3-페닐프로판-1,2-다이올을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 167과 유사한 방법으로 제조하였다. 2개의 화합물을 역상 분취용 HPLC 중에 분리하였다.

[1806] 피크 1: MS (m/z): 584.20 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.62 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 4.82 - 4.68 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.73 (dt, J = 15.3, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1807] 피크 2: MS (m/z): 584.26 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 5H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 4.72 - 4.55 (m, 4H), 4.34 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.65 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 15.4, 11.3 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 15.1, 7.0 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J = 15.1, 11.7, 1.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1808] **실시예 170: (2S,3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드, (2S,3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드, (2R,3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-**

(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:



[1809]

[1810] *단계 1: (2S,3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드, (2S,3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드, (2R,3'S,5R,7'R)-12'-(벤질옥시)-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,5S,7'R)-12'-(벤질옥시)-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1811] 실온에서 톨루엔 (4 mL) 중의 실시예 55에 따라 제조된 (3S,7R)-12-(벤질옥시)-3-메틸-1,6,11-트라이옥소-N-

(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1,4,5,6,7,11-헥사하이드로-3H-2,7-메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌-10-카르복사미드 (152 mg, 0.282 mmol)의 용액에, 2,2-다이메톡시에탄티올 (103 mg, 0.845 mmol) 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (4.85 mg, 0.0282 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 밀봉하고, 4시간 동안 130℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 염수로 세정하였다. Na_2SO_4로 건조시킨 후에, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 로 정제하여, 4개의 이성질체를 얻었다.

[1812] 피크 1: MS (m/z) 630.164 $[M+H]^+$.

[1813] 피크 2: MS (m/z) 630.072 $[M+H]^+$.

[1814] 피크 3: MS (m/z) 630.166 $[M+H]^+$.

[1815] 피크 4: MS (m/z) 630.052 $[M+H]^+$.

[1816] *단계 2 내지 5: (2S,3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드, (2S,3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드, (2R,3'S,5R,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드 및 (2R,3'S,5S,7'R)-12'-하이드록시-5-메톡시-3'-메틸-1',11'-다이옥소-N-(2,4,6-트라이플루오로벤질)-1',4',5',11'-테트라하이드로-3'H,7'H-스피로[[1,3]옥사티올란-2,6'-[2,7]메타노피리도[1,2-a][1,4]다이아조닌]-10'-카르복사미드의 제조:*

[1817] 3:1 톨루엔/TFA (2 mL) 중의 단계 1의 각각의 이성질체의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 분취용 HPLC (5-100% MeCN/물 (0.1% TFA 함유))로 정제하여, 4개의 표제 화합물을 얻었다.

[1818] 피크 1: MS (m/z) 540.172 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.67 (qd, J = 15.3, 2.4 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.84 (dd, J = 14.7, 11.5 Hz, 1H), 1.55 (dt, J = 14.8, 11.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1819] 피크 2: MS (m/z) 540.289 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 5.52 - 5.47 (m, 1H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 11.6, 1.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 14.7, 11.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 3H).

[1820] 피크 3: MS (m/z) 540.226 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.48 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.71 (dq, J = 23.7, 7.1, 5.7 Hz, 4H), 4.46 (s, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.30 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.72 (ddd, J = 15.6, 9.7, 3.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1821] 피크 4: MS (m/z) 540.218 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.40 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.45 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.59 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1822] **실시예 171: HIV MT-4 항바이러스 및 세포독성 분석**

[1823] MT-4 세포에서의 항바이러스 분석

[1824] 화합물을 MT-4 세포에서 HIV-1(IIIB)의 복제를 저해하는 능력에 대해 하이스루풋(high-throughput) 384웰 분석 포맷으로 시험하였다. 화합물을 384웰 폴리프로필렌 플레이트에서 DMSO로 연속 희석(1:3)시키고, 추가로 Biotek

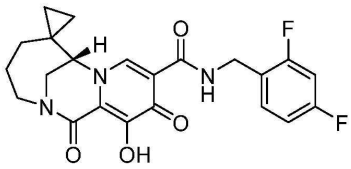
Micro Flow 및 Labcyte ECHO 어쿠스틱 디스펜서(acoustic dispenser)를 사용하여 완전 RPMI 배지(10% FBS, 1% P/S)로 200배 희석시켰다. 각각의 플레이트는 음성(비약물 대조군) 및 5 μM AZT 양성 대조군과 함께, 최대 8개의 시험 화합물을 함유하였다. MT-4 세포를 10 μL의 RPMI(모의 감염) 또는 HIV-1 IIIB 농축 바이러스 스톡의 신선한 1:250 희석물로 사전 감염시켰다. 감염 MT-4 세포 및 비감염 MT-4 세포를 추가로 완전 RPMI 배지에서 희석시키고, Micro Flow 디스펜서를 사용하여 각각의 플레이트에 첨가하였다. 가습 및 온도 제어된 인큐베이터(37℃)에서 5일간 인큐베이션한 후에, Cell Titer Glo(Promega)를 분석 플레이트에 첨가하고, Envision 플레이트 리더를 사용하여 화학발광을 리딩하였다. EC_{50} 값을 발광 신호의 50% 감소를 일으키는 화합물 농도로 정의하고, 곡선 적합을 생성하기 위해 S자형 용량 반응 모델을 사용하여 계산하였다. 참조 화합물 A, B, C, 및 D뿐만 아니라, 예시적인 화합물에 대한 데이터가 표 1-3에 나타나 있다. 참조 화합물 A, B, C 및 D의 구조는 하기에 나타낸다. 이들 화합물은 WO2020/197991에 기재되어 있다.



참조 화합물 A



참조 화합물 B



참조 화합물 C



참조 화합물 D

[1825]

[1826] MT-4 세포에서의 세포독성 분석

[1827] 비감염 MT-4 세포를 시험 화합물을 함유하는 각각의 웰에 첨가한 것을 제외하고는, 분석을 상기와 같이 수행하였다. 또한, 10μM 퓨로마이신을 각 분석 플레이트의 마지막 컬럼에 첨가하여, 세포독성의 베이스 레벨을 평가하였다. 예시적인 화합물에 대한 데이터는 표 1 및 표 2에 나타나 있다.

[1828] **실시예 172: HIV MT-4 혈청 이동 항바이러스 리포터 분석**

[1829] 인간 혈청에 결합하는 단백질의 양을 정량화하기 위해, 시험 화합물 및 대조군을 사전 희석(1:3)하고, 어쿠스틱 트랜스퍼(Labcyte Echo)을 통해 384웰 흑색 분석 플레이트에 반복하여 스팟팅하였다. CCM 배지(RPMI/10% FBS)와 테스트할 각 혈청 농도에 대한 복제 플레이트 세트를 만들었다. 배치(batch)로 성장시킨 MT-4 세포를 원심분리하여, 2 x 10^6개의 세포/ml로 신선한 CCM 배지에 재부유시켰다. 세포를 50 μl/ml의 pLAI 리포터 바이러스로 배치 감염시키고, 큰 뉴테이션 튜브(nutation tube)에 분주하여, 연속 혼합하면서 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. 감염 혼합물을 풀링하여, CCM 및 50% 인간 혈청 배지 조건에 대한 원심분리튜브로 나누었다. 튜브를 펠릿화하고, 각 배지 조건에서 375,000개의 세포/ml에 재부유시킨 다음에, Viaflo 384 피펫터를 사용하여 웰당 40 μl

로 분석 플레이트에 첨가하였다. CO_2 인큐베이터에서 37℃에서 3일간 인큐베이션한 후에, 분석 플레이트를 첨가/혼합 프로그램으로 ViaFlo 384를 사용하여 Renilla-glo 시약으로 처리하였다. 플레이트를 Envision 리더에서 즉시 리딩하였다. 분석 신호를 플롯하고 용량 반응 곡선을 생성하여, CCM 및 50% 인간 혈청 배지 조건에서 화합물 효능을 결정하였다. 단백질 결합 레벨을 비교하기 위해, 폴드 시프트를 EC_{50} (50% HS) / EC_{50} (CCM)로 나누어 계산하였다. 참조 화합물 A, B, C, 및 D뿐만 아니라, 예시적인 화합물에 대한 데이터가 표 1-3에 나타나 있다.

[1830] 본 발명의 화합물은 하기 표 1에 나타낸 바와 같이 본 분석에서 항바이러스 활성을 보여준다. 따라서, 본 명세서에 개시된 실시형태의 화합물은 HIV 바이러스의 증식을 치료하거나, AIDS를 치료하거나, AIDS 또는 ARC 증상의 발현을 지연시키는 데 유용할 수 있다.

[1831] **실시예 173: 하이스루풋 마이크로솜 안정성 분석**

[1832] 화합물의 대사 안정성을 인간 또는 래트 간(liver) 마이크로솜 분석(Corning)을 사용하여 평가하였다. 본 분석에서, 100% DMSO 중의 1 mM 농도의 화합물 10 nL을 Echo 550 어쿠스틱 리퀴드 디스펜서(acoustic liquid dispenser, Labcyte®)를 사용하여 384웰 폴리프로필렌 플레이트에 분배하였다. 각 플레이트는 각각의 웰에 단일 시험 화합물을 함유하는 384웰을 포함하였다.

[1833] pH 7.4의 100 mM K_2HPO_4/KH_2PO_4 중의 2 mg/ml의 인간(Corning® Gentest™ Human Mixed Pooled Microsomes) 또는 래트(Corning® Gentest™ Rat [Sprague-Dawley] Pooled Liver Microsomes) 간 마이크로솜 용액을 트리코더마 비리데(*Trichoderma viride*)(Sigma-Aldrich)의 알라메티신(Alamethicin)(0.0225 mg/ml)과 15분간 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 이러한 용액 5 μL를 실온에서 15분간 인큐베이션한 후에, 개별 웰에 첨가하고, pH 7.4의 100 mM K_2HPO_4/KH_2PO_4, 2.6 mM NADP+, 6.6 mM 글루코스-6-포스페이트, 6.6 mM $MgCl_2$, 0.8 U/mL 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제, 0.1 mM 시트르산나트륨 및 6.8 mM 우리딘 다이포스페이트-글루쿠론산을 함유하는 보조인자의 5 μL NADPH 재생 용액(Corning® Gentest™ UGT Reaction Mix)을 보충하였다. 반응 개시 시의 분석 화합물의 최종 농도는 1 μM이었다. 반응물을 37℃에서 인큐베이션하고, 추가 분석을 위해 0, 5, 15, 30, 40, 50, 60 및 70분의 시점에서 수집하였다. 분석 화합물이 없는 반응물을 사용하여 백그라운드 데이터를 수집하였다.

[1834] 반응물 수집 시점 시에, 샘플을 72% 아세토니트릴, 8% 메탄올, 0.1% 포름산, 19.9% 물 및 내부 표준물질(IS)의 용액 30 μL로 켄칭하였다. 반응 플레이트를 4℃에서 30분간 4,000 rcf의 속도로 원심분리기에서 회전시킨 후에, 10 μL의 켄칭된 반응물을 40 μL의 탈이온수로 희석하여 분석 플레이트를 얻었다.

[1835] C4 타입 A 고상 카트리지와 함께 애질런트(Agilent) QToF 6530 RapidFire 360 시스템을 사용하여, 사중극 비행시간형 질량 분석계(quadrupole time-of-flight mass spectrometer)와 결합된 고상 추출을 사용하여 분석 플레이트를 분석하였다. 분석을 양이온화 또는 음이온화 모드로 행하였다. 이동상은 양이온화 모드에서 질량 분석계로 용리하기 위해 아세토니트릴 중 0.1% 포름산 및 고상 추출 카트리지 상으로 분석물을 로딩하기 위해 수중 0.1% 포름산을 함유하거나, 음이온화 모드에서 추출을 위해 아세토니트릴 중 0.1% 아세트산 및 로딩을 위해 수중 0.1% 아세트산을 함유하였다. 개별 화합물 대 IS에 대한 통합 카운트의 피크 면적비를 로그 대 시간의 반대수(semi-logarithmic) 차트로 플롯하였다. 붕괴의 초기 선형 부분을 화합물 붕괴의 반감기를 유도하기 위해 선형 회귀 방정식에 피팅하였다.

[1836] 분석 화합물 대사에 대한 약리학적 파라미터를 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

파라미터	방정식
반감기	$T_{\frac{1}{2}} = \frac{Ln(2)}{-1 * 기울기}$
고유 클리어런스 (시험관내)	$Cl_{int,\ 시험관내} = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}} * 농도}$
고유 클리어런스	$Cl_{int} = \frac{Cl_{int,\ 시험관내} * 간\ 질량 * 수율}{체중}$
예측 간 클리어런스	$Cl = \frac{Cl_{int} * Q_H}{Cl_{int} + Q_H}$
간 추출	$E = \frac{Cl}{Q_H} * 100\%$

[1837]

[1838] 여기서,

[1839] ***시험관내 고유 클리어런스의 계산***

$$CL_{int,\ 시험관내} = \frac{\ln 2}{반감기 * 농도}$$

[1840]

[1841] 농도는 반응물의 단백질 농도(mg/mL)를 나타낸다.

계통	농도
"혼합 보조인자" 간 마이크로솜 (+UDPGA +NADPH)	1.0 mg 단백질/mL

[1842]

[1843] ***생체내 고유 클리어런스의 계산***

[1844] 이것은 전체 간 조직 질량에 대해 예측되는 값까지 시험관내 고유 클리어런스를 스케일링한다(단, 혈류량에 의한 제한은 없음). 상기 값은 간의 크기(종 의존적) 및 필요에 따라, 마이크로솜 단백질의 수율(종 비의존적으로 가정)에 따라 달라진다.

$$CLint = \frac{CL_{int,\ 시험관내} * 간\ 질량 * 수율}{체중}$$

[1845]

기질	수율
마이크로솜 분획	45 mg/g 간

종	체중	간 중량
	kg	g
인간	70	1800

[1846]

[1847] ***예측 클리어런스의 계산***

[1848] 간 클리어런스는 고유 클리어런스와 간 혈류량의 상호 관계에 따라 달라질 것이며, 다양한 접근법을 사용하여 시험관내 데이터로부터 예측될 수 있다.

$$CL = \frac{CL_{int} * Q_H}{CL_{int} + Q_H}$$

[1849]

종	간 혈류량
	L/hr/kg
인간	1.3

[1850]

[1851] *간 추출의 계산*

[1852] 이는 단순히 간 혈류량의 비율로 표시된 예측 클리어런스이다.

[1853] $E = CL / Q_H * 100\%$

[1854] 본 화합물의 고유 클리어런스뿐 아니라, 참조 화합물의 고유 클리어런스를 상기 절차에 따라 계산하였다.

[1855] **실시예 174: 반감기**

[1856] **비임상적 생체내 연구**

[1857] 모든 비임상 연구를 미국 국립보건원에서 채택하고 공표한 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 지침에 따라 실시하였고, 기관의 동물 관리 및 사용 위원회 또는 현지 동등 기관의 승인을 받았다.

[1858] 시험 화합물 PK를 원숭이(Labcorp, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 30분간의 단회 용량 정맥내 주입 후에 측정하였다. 투여 비히클은 원숭이의 정맥내 투여를 위한 N-메틸피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 물의 혼합물이었다. 일련의 혈액 샘플을 투여전, 투여 후(주입 개시 기준) 0.25시간, 0.48시간(주입 종료 전), 0.58시간, 0.75시간, 1시간, 1.5시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간, 144시간 및 168시간째에 수집하고, 혈장 시험 화합물 농도를 LC-MS/MS 방법을 사용하여 정량화하였다.

[1859] 참조 화합물 A, B, C 및 D뿐만 아니라, 선택된 예시적인 화합물에 대한 Cyno 반감기는 이하에 나타낸다.

화합물	Cyno 반감기(h)
실시예 40	12
실시예 1	29
참조 화합물 A	3
참조 화합물 B	5
참조 화합물 D	3

[1860]

[1861] **혈장 생물분석**

[1862] 200 μl의 냉각 아세토니트릴/내부 표준 용액을 50 μl의 각각의 혈장 샘플 분취물을 함유하는 96웰 플레이트에 첨가하여, 비임상 혈장 샘플을 준비하였다. 단백질 침전 후에, 각각의 상청액(50 μl)을 깨끗한 96웰 플레이트에 옮기고, 450 μl의 물로 희석시켰다. 샘플 주입량은 2 μl이었다. 샘플을 다중 반응 모니터링 LC-MS/MS 방법으로 분석하였다. LC-MS 시스템은 2개의 동일한 DIONEX UltiMate 3000 RS 펌프가 있는 Cohesive LX-2 멀티플렉스, Hypersil Gold C18 HPLC 컬럼(50 x 2.1 mm, 1.9 μm 입자 크기; Thermo Fisher Scientific) 및 ABSciex QTRAP5500 질량 분석계 LC-MS/MS 시스템으로 구성되었다. 수용액 중 0.1% 포름산 및 1% 아이소프로필 알코올(MP A) 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산 및 1% 아이소프로필 알코올(MP B)을 사용하여, 크로마토그래피를 수행하였다. 유량을 0.5 mL/min으로 유지하였다(구배: 0-0.5 min, 5% MP B; 1.83 min, 30% MP B; 2.83-3.50 min, 95% MP B; 3.5-5 min, 5% MP B).

[1863] **약물동태 분석**

[1864] 소프트웨어 프로그램 Phoenix WinNonlin 버전 6.3(Pharsight Corporation, 미국 캘리포니아주 마운틴뷰 소재)을 사용한 비구획 분석(noncompartmental analysis)을 통해 원숭이에서 시험 화합물에 대한 혈장 PK 파라미터를

추정하였다. 하기 혈장 PK 파라미터를 비임상 종(필요에 따라)에서 추정하였다: 관측 피크 혈장 농도($C_{최대}$), $C_{최대}$에 도달하기까지의 시간($T_{최대}$), 최종 정량화 가능한 혈장 농도($C_{최종}$), $C_{최종}$의 $t_{1/2}$ 시간($T_{최종}$), 0부터 $C_{최종}$까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC)($AUC_{최종}$), 0부터 무한대까지의 AUC($AUC_{무한대}$), CL, 평균 체류 시간(MRT), 및 정상 상태에서의 분포 용량(V_{ss}).

[1865] **약어**

[1866] AUC: 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적;

[1867] $AUC_{무한대}$: 0부터 무한대까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적;

[1868] CL: 클리어런스;

[1869] $C_{최대}$: 관측 피크 혈장 농도;

[1870] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피;

[1871] LC-MS/MS: 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석;

[1872] PK: 약물동태(들);

[1873] $T_{최대}$: 피크 혈장 농도에 도달하기까지의 시간;

[1874] V_{ss}: 정상 상태에서의 분포 용량;

[1875] [표 1]

실시예 번호	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS 시프트
1	0.8	20406	0.3	92.0	307x
2	11.2	50000	2.6	9.2	4x
3	0.9	20060	0.2	71.2	356x
4	5.7	50000	3.0	4.6	2x
5	1.6	25752	0.4	27.4	69x
6	0.5	9276	0.2	543.3	2717x
7	1.9	38172	0.5	1.6	3x
8	0.8	14817	0.2	75.2	376x
9	0.8	10150	0.5	145.8	292x
10	1.7	5859	1.0	5.5	6x
11	1.8	8732	1.7	15.4	9x
12	1.7	23451	1.1	35.6	32x
13	4.3	50000	1.5	2.1	1x
14	1.6	16746	0.8	4.1	5x
15	2.4	50000	0.8	3.8	5x
16	2.6	49437	2.8	52.9	19x
17	0.6	20503	0.2	225.5	1128x
18	4.5	50000	1.6	2.4	2x
19	1.0	22903	0.2	162.6	813x
20	1.2	12434	0.3	168.4	561x
21	1.4	29270	0.3	72.7	242x
22	1.3	23662			
23	1.2	50000	0.5	0.9	2x
24	5.9	50000	2.8	4.9	2x
25	100.0	50000	34.0	58.1	2x
26	0.5	12990	0.3	9.5	32x
27 (피크 1)	1.3	33130	0.2	175.4	877x
27 (피크 2)	0.6	45624	0.3	160.3	534x
28	0.9	46956	0.4	51.5	129x
29	1.7	50000	0.8	167.7	210x
30	1.2	39965	0.5	79.4	159x
31	1.4	29996	0.3	47.2	157x
32	1.5	21182	0.4	260.7	652x
33	0.7	14070	0.4	341.6	854x
34	0.6	13560	0.2	76.7	384x
35	0.9	20264	0.3	102.0	340x
36	0.7	19470	0.2	27.6	138x
37	1.6	49891	0.7	8.3	12x
38	1.2	22097	0.3	1.5	5x
39	1.0	23479	0.3	35.4	118x
40	0.8	34094	0.2	22.5	113x
41	0.6	21488	0.4	0.5	1x
42	100.0	50000	157.1	550.4	4x
43	6.1	33411	1.5	279.1	186x
44	0.7	24378	0.1	160.0	1600x
45	2.0	50000	0.4	1.8	5x
46	1.7	7715	0.1	2.3	23x
47	1.8	27456	0.5	6.5	13x
48	0.4	22903	0.2	8.1	41x
49	0.7	29839	0.3	124.4	415x
50	0.8	50000	0.5	10.3	21x
51	1.3	41061	0.3	5.2	17x
52	0.9	27016	0.3	6.2	21x
53	1.7	9469	0.3	166.1	554x
54	0.7	27277	0.3	53.7	179x
55	1.7	50000	1.1	51.0	46x
56	6.2	50000	3.4	5.0	1x
57	27.9	50000	13.8	6.0	<1x
58	77.4	50000			
59	51.4	50000	22.8	49.1	2x
60	78.6	50000	25.2	31.2	1x
61	7.6	50000	1.9	3.4	2x
62	31.1	50000	7.8	13.4	2x
63	45.9	50000	11.1	15.5	1x

[1876] 상기 표의 x는 배수를 나타냄. 예를 들어, "2x"는 2 배를 나타냄.

[1877] [표 2]

실시예 번호	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS 시프트
64	2.9	22903	0.6	299.7	500x
65	1.6	26331	0.6	107.0	178x
66	3.9	30072	0.8	561.2	702x
67	1.3	20017	0.3	190.2	634x
68	1.2	15739	0.3	85.4	285x
69	1.3	26260	0.2	94.1	471x
70	1.3	26565	0.4	176.2	441x
71	3.3	32102	0.2	82.4	412x
72	1.2	31909	0.3	108.3	361x
73	1.1	31210	0.2	65.2	326x
74	2.1	22325	0.4	4.9	12x
75	1.8	14072	0.3	1.8	6x
76	2.2	10109	0.4	3.3	8x
77	2.9	1484	0.5	17.7	35x
78	1.0	3185	0.3	3.6	12x
78	1.4	1367	0.2	8.6	43x
79	4.8	50000	1.0	1.4	1x
80	81.5	50000	15.7	30.1	2x
81	2.1	19627	0.5	0.6	1x
82	7.1	5463	1.3	186.1	143x
83	2.3	16190	0.3	41.1	137x
84	1.6	25831	0.3	22.3	74x
85	1.0	29643	0.2	28.7	144x
86	1.2	11909	0.3	68.4	228x
87	1.2	10509	0.2	31.8	159x
88	2.6	50000	0.3	279.8	933x
89	1.3	50000	0.4	63.8	160x
90	4.3	22304	1.3	22.1	17x
90	3.2	20007	1.2	10.7	9x
91	1.4	19971	0.2	157.7	789x
92	0.7	24909	0.2	409.4	2047x
93	0.7	13620	0.2	621.8	3109x
94	1.0	30154	0.2	684.3	3422x
95	0.6	24132			
96	1.1	31441	0.2	1.2	6x
97	2.5	10363	0.5	1.8	4x
98	3.0	12679	0.5	7.4	15x
99	1.5	36511	0.2	19.7	99x
100	1.5	50000	0.3	13.5	45x
101	98.1	50000	34.0	408.4	12x
102	11.5	8792	2.0	30.0	15x
103	1.5	50000	0.2	0.4	2x
104	2.6	50000	0.9	0.3	0x
105	1.2	50000	0.3	15.5	52x
106	0.9	50000	0.2	64.2	321x
107	0.8	50000	0.3	10.2	34x
108	3.5	50000	0.5	7.8	16x
109	1.6	2887	0.3	3.9	13x
110	1.2	11968	0.3	2.9	10x
111	2.3	7232	0.4	1.9	5x
112	0.7	50000	0.2	0.4	2x
113	0.7	50000	0.1	0.7	7x
114	6.1	50000	1.9	5.9	3x
115	1.2	50000	0.3	5.1	17x
116	5.8	50000			
116	1.8	50000	0.3	1.0	3x
117	2.3	32180	0.4	0.6	2x
117	5.5	50000	0.8	0.5	1x
118	2.6	50000	0.4	0.4	1x
119	1.5	50000	0.5	2.3	5x
120	0.9	49355	0.2	188.7	944x
120	0.8	50000	0.2	2.6	13x
121	86.5	50000	16.9	19.9	1x
122	6.4	38022	0.9	7.6	8x
123	8.4	50000	2.1	1.4	1x
124	0.8	29829	0.2	0.4	2x
125	0.7	24211	0.2	30.2	151x
126	0.5	31882	0.1	10.7	107x
126	0.7	32577	0.1	4.7	47x
127	1.2	49862	0.1	13.3	133x
128	1.1	20521	0.2	18.4	92x
129	0.5	27404	0.2	8.0	40x
130	0.9	9839	0.2	362.9	1815x
131	1.9	28926	0.5	8.1	16x
132	1.4	30319			
133	1.7	20212	0.5	102.5	205x
134	4.8	8499	1.9	6.3	3x
135	7.1	6883	2.6	581.3	224x
136	5.8	16562	1.7	8.7	5x
137	1.5	42420	0.3	13.3	44x
138	2.0	23228	0.5	13.1	26x
139	1.4	30893	0.1	83.7	837x
140	1.8	22823	0.1	1.7	17x
141	0.9	30359	0.2	263.4	1317x
142	3.9	50000	0.5	0.7	1x
143	1.4	24392	0.1	78.4	784x
144	1.3	4811	0.1	2.3	23x
145	3.8	50000	1.1	7.5	7x

[1878] 상기 표의 x 는 배수를 나타냄. 예를 들어, "2x"는 2 배를 나타냄.

[1879] [표 2A]

실시예 번호	MT4 EC_{50} (nM)	CC_{50} (nM)	RLUC CCM EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS 시프트
146	1.3	16888			
147	4.1	7532	1.3	12.3	10x
148	3.4	50000	1.1	21.0	19x
149a	2.0	50000	0.8	4.8	6x
149b	1.4	39091	0.4	5.7	16x
150	2.1	26970			
151	1.8	13843	0.3	69.2	203x
152	4.2	14153			
153	0.9	17633	0.2	16.1	67x
154	4.2	4143	1.2	22.1	18x
155	1.0	28423	0.5	59.8	129x
156	18.1	50000	25.0	79.8	3x
157	1.1	50000	0.3	4.1	12x
158	1.7	2115	0.8	3.2	4x
159	1.8	50000	0.8	1.1	1x
160	1.5	50000	1.6	0.5	0x
161	1.4	50000	0.4	0.9	2x
162	3.6	50000	1.4	5.7	4x
163	1.5	50000	0.9	2.0	2x
164	3.0	45714			
165	1.4	6591	0.3	5.4	19x
166	0.9	4599	0.2	1.3	7x
167	1.7	35779	0.6	8.7	15x
168 (피크 1)	1.1	28944	0.4	2.0	5x
168 (피크 2)	2.0	37042	0.6	16.4	26x
169 (피크 1)	4.9	39008	1.4	10.0	7x
169 (피크 2)	4.3	45128	2.0	4.0	2x
170 (피크 1)	1.3	42043	0.3	5.0	16x
170 (피크 2)	1.7	42554	0.2	2.6	15x
170 (피크 3)	1.2	8241	0.3	43.4	132x
170 (피크 4)	1.7	33117	0.3	14.5	52x

[1880] 상기 표의 x는 배수를 나타냄. 예를 들어, "2x"는 2 배를 나타냄.

[1881] [표 3]

화합물	MT4 EC_{50} (nM)	RLUC CCM EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS EC_{50} (nM)	RLUC 50% HS 시프트
실시예 40	0.8	0.2	22.5	112x
실시예 1	0.8	0.25	92.0	368x
참조 화합물 A	1.1	0.35	2.0	6x
참조 화합물 B	1.5	0.28	1.1	4x
참조 화합물 C	1.2	0.25	2.0	8x
참조 화합물 D	1.3	0.22	7.5	34x

[1882] 상기 표의 x는 배수를 나타냄. 예를 들어, "2x"는 2 배를 나타냄.

[1883] **실시예 150: 이중 돌연변이 시프트(야생형에 대한 배수)**

[1884] HIV 이중 돌연변이 분석은 야생형과 비교하여, 바이러스 돌연변이체에 대한 항바이러스 화합물의 효능 변화를 평가한다. 이 패널의 세 가지 돌연변이 바이러스 균주는 각각 모체 HXB2의 두 가지 아미노산 치환(G140S/Q140R, E138K/Q148K 및 E92Q/N155H)을 포함한다. 시험 화합물과 대조군을 연속 희석하여, 어쿠스틱 트랜스퍼(Echo)을 사용하여 384웰 흑색 분석 플레이트에 반복하여 스팟팅하였다. 각 균주에 대해 복제 플레이트 세트를 만들었다. MT-4 세포를 배치로 성장시키고, 원심분리하여, 2 x 10^6개의 세포/ml로 신선한 CCM 배지(RPMI w/10% FBS, 1%P

S)에 재부유시켰다. 세포를 최적화 용량으로 각 돌연변이 균주로 배치 감염시켰다(현재 HXB2 25 μl/ml; 40 μl/ml 세포의 G140S/Q140R, E138K/Q148K 및 E92Q/N155H). 각 감염 혼합물의 크기는 테스트할 샘플 플레이트의 수를 기반으로 하였다. 각 감염 혼합물을 5 ml 밀폐 튜브에 옮기고, 37℃ 인큐베이터에서 1시간 동안 진탕기에 빠르게 흔들었다. 그 다음에, 감염 혼합물을 신선한 CCM 배지에서 25배로 희석한 후에, Viaflo 384 피펫터를 사용하여 웰당 40 μl로 분석 플레이트에 첨가하였다. CO_2 인큐베이터에서 37℃에서 5일간 인큐베이션한 후에, 분석 플레이트를 첨가/혼합 프로그램으로 ViaFlo 384를 사용하여 Cell-titer glo 시약으로 처리하였다. 플레이트를 Envision 리더에서 즉시 리딩하였다. 분석 신호를 플롯하고 용량 반응 곡선을 생성하여, 개별 화합물 EC_{50}를 결정하였다. 각 돌연변이의 효과를 야생형과 돌연변이 균주의 EC_{50}를 비교하여 평가하였다.

[1885] [표 4]

화합물	이중 돌연변이 시프트(야생형에 대한 배수)		
	E92Q/N155H	G140S/Q148R	E138K/Q148K
실시예 40	1x	5x	4x
실시예 1	1x	4x	3x
참조 화합물 A	2x	10x	13x
참조 화합물 B	3x	12x	18x
참조 화합물 C	2x	5x	3x
참조 화합물 D	1x	5x	6x

[1886] 상기 표의 x는 배수를 나타냄. 예를 들어, "2x"는 2 배를 나타냄.

[1887] 또한, 본 명세서에서 언급된 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 공보는 모두 본 설명과 상충되지 않는 범위 내에서 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[1888] 전술한 내용으로부터, 특정 실시형태가 예시의 목적으로 본 명세서에 설명되었지만, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고서 다양한 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의한 경우를 제외하고는 제한되지 않는다.