



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0070347
 (43) 공개일자 2015년06월24일

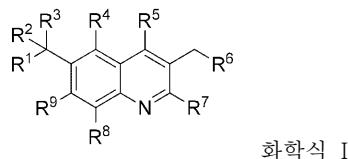
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/06 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7012838
- (22) 출원일자(국제) 2013년10월15일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년05월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/065013
- (87) 국제공개번호 WO 2014/062658
 국제공개일자 2014년04월24일
- (30) 우선권주장
 61/714,419 2012년10월16일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
 얀센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에 왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
 레오나르드 크리스티 에이.
 미국 19446 펜실베이니아주 랜스데일 매너 드라이
 브 108
바르베이 켄트
 미국 19031 펜실베이니아주 플라워타운 씨니브룩
 로드 6311
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
최규팔

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 ROR-감마-T의 메틸렌 결합 쿠놀리닐 조절제

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다:



상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 류머티스성 관절염 또는 건선인 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 적어도 하나의 제1항의 화합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 포유동물에서 RORγt 활성을 조절하는 방법을 포함한다.

- (52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
- (72) 발명자
에드워즈 제임스 피.
 미국 92129 캘리포니아주 샌디에이고 헤즈비 코트
 8723
크로이터 케빈 디.
 미국 08536 뉴저지주 플래인스보로 소로우 드라이
 브 71
쿠머 데이비드 에이.
 미국 92128 캘리포니아주 샌디에이고 티볼리 파크
 로우 유닛 #1 11945
마하루프 우마
 미국 19454 웬실베이니아주 노스 웨일즈 선라이즈
 드라이브 128
니시무라 라헬
 미국 92104 캘리포니아주 샌디에이고 유닛 406
 30th 스트리트 3957
어반스키 모드
 미국 08822 뉴저지주 플레밍턴 맥퍼슨 드라이브
 14
벤케이트산 하리하란
 미국 92128 캘리포니아주 샌디에이고 베나도 오크
 스 드라이브 17065
왕 아이후아
 미국 18929 웬실베이니아주 제이미슨 폭스우드 드라
 이브 1723
올린 로날드 엘.
 미국 92127 캘리포니아주 샌디에이고 로즈 로살레
 스 스트리트 16309
우즈 크레이그 알.
 미국 92122 캘리포니아주 샌디에이고 레이크우드
 스트리트 6275
피어스 조안
 미국 27607 노스캐롤라이나주 롤리 시더 워터스 드
 라이브 6405
골드버그 스티븐
 미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 비아 데 카발
 로 3039
푸리에 앤
 미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 콜컷 웨이
 13060
슈 지아후
 미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로
 우 3210
- (30) 우선권주장
 61/725,528 2012년11월13일 미국(US)
 61/782,257 2013년03월14일 미국(US)

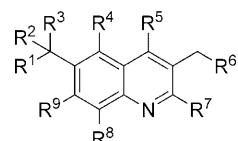
명세서

청구범위

청구항 1

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 제외한 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 티아아이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐 및 피라졸릴은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬, C(O)NH₂, C(O)NHC₍₁₋₂₎알킬, C(O)N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎알킬, NSO₂C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, C(O)CF₃, SO₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHC₍₁₋₂₎알킬, SO₂N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, C(O)NHSO₂CH₃ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, C₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피롤릴 및 티아졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아아이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 C(O)NHC₍₁₋₂₎알킬, C(O)N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎알킬, NSO₂C₍₁₋₄₎알킬, C(O)CF₃, SO₂CF₃, SO₂NHC₍₁₋₂₎알킬, SO₂N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, C(O)NHSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₄₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며;

R²는 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 아제티딘-3-일, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴, 티아아이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 이미다졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 또는 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고;

독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아다이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 $C_{(1-2)}$ 알킬로 임의로 치환되고; 상기 페라졸릴은 3개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

R^3 는 H, OH, OCH_3 또는 NH_2 이고;

R^4 는 H 또는 F이며;

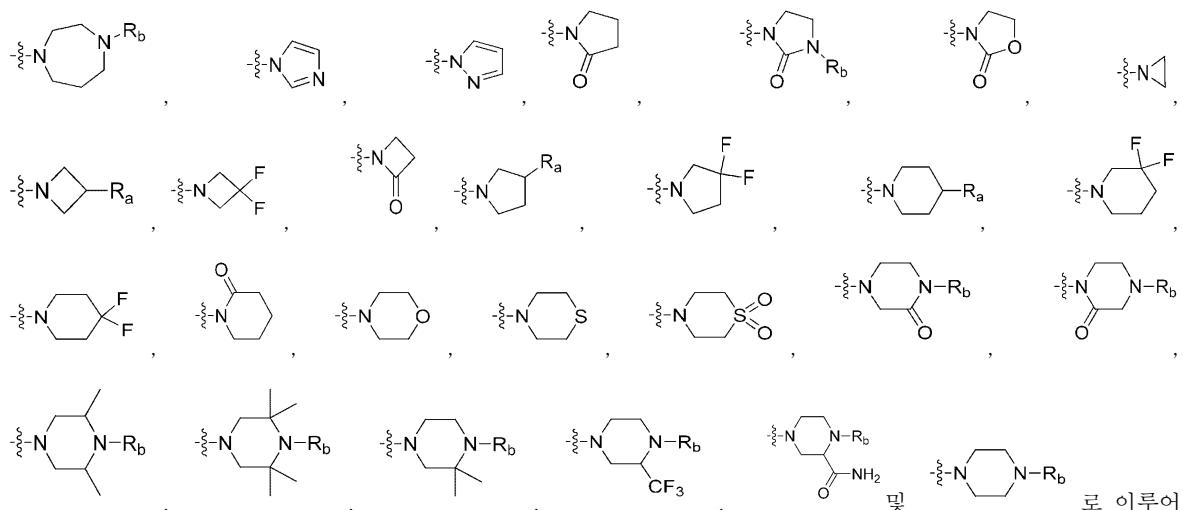
R^5 는 H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬, OH, C₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎알킬), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ 또는 4-하이드록시-페페리디닐이고;

R^6 는 폐닐, 페리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 페리미디닐, 페리다질 또는 페라지닐이며; 여기서, 상기 페리미디닐, 페리다질 또는 페라지닐은 Cl, F, CH₃, SCH₃, OC₍₁₋₄₎알킬, -CN, CONH₂, SO₂NH₂ 또는 SO₂CH₃로 임의로 치환되고; 상기 폐닐 또는 페리딜은 OCF₃, SO₂C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CHF₂, 페리졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, C₍₁₋₄₎알킬, C₍₃₋₄₎사이클로알킬, OC₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOC₍₁₋₂₎알킬, COC₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, NH₂, NHC₍₁₋₂₎알킬 또는 OCH₂CF₃로 2회 이하로 임의로 치환되며; 여기서, 각 임의의 치환기의 선택은 독립적이고; 상기 페리졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 CH₃로 임의로 치환되며;

R⁷은 H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, SCH₃, C₍₁₋₄₎알킬NA^{1 A²}, CH₂OC₍₂₋₃₎알킬NA^{1 A²}, NA^{1 A²}, C(O)NA^{1 A²}, CH₂NHC₍₂₋₃₎알킬NA^{1 A²}, CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎알킬NA^{1 A²}, NHC₍₂₋₃₎알킬NA^{1 A²}, N(CH₃)C₍₂₋₄₎알킬NA^{1 A²}, OC₍₂₋₄₎알킬NA^{1 A²}, OC₍₁₋₄₎알킬, OCH₂-(1-메틸)-이미다졸-2-일, 페닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이고; 여기서, 상기 페닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 및 피리미디닐은 F, Cl, CH₃, CF₃ 및 OCH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

A^1 은 H 또는 $C_{(1-4)}$ 알킬이고;

A^2 는 H, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}\text{알킬}OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}\text{알킬OH}$, $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬 또는 $OC_{(1-4)}$ 알킬이거나; A^1 및 A^2 는 이들로부터
부착된 질소와 함께,



진 군으로부터 선택되는 확률 형성할 수 있으며;

R_a 는 H, $OC_{(1-4)}$ 알킬, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F, CF_3 , SO_2CH_3 또는 OH^- 이고;

R_b 는 H, $CO_2C(CH_3)_3$, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬, $SO_2C_{(1-4)}$ 알킬, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -사이클로프로필, 페닐, CH_2 -페닐 또는 $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이며;

R^8 은 H, $C_{(1-3)}$ 알킬, $OC_{(1-3)}$ 알킬, CF_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $-CN$ 또는 F이고;

R^9 은 H 또는 F이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로파라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 퀴놀리닐이 $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl, F, $-CN$, $OC_{(1-4)}$ 알킬, $N(C_{(1-4)})$ 알킬 $_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $SC_{(1-4)}$ 알킬, OH, CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}$ 알킬, OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 또는 OCH_2OCH_3 로 임의로 치환되며; Cl, $C_{(1-2)}$ 알킬, SCH_3 , $OC_{(1-2)}$ 알킬, CF_3 , $-CN$ 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피롤릴 및 티아졸릴이 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}$ 알킬, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F, Cl 및 $C_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드가 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-4)}$ 알킬, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, $SC_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , F, Cl 및 $C_{(1-4)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고;

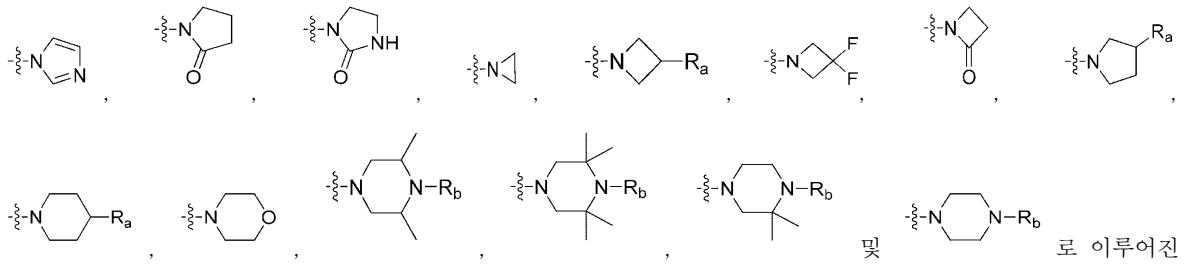
R^2 가 1-메틸 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이며; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이 $C_{(1-2)}$ 알킬, SCH_3 , $OC_{(1-2)}$ 알킬, CF_3 , $-CN$, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드가 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}$ 알킬, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F, Cl 및 $C_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴이 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, $OC_{(1-2)}$ 알킬, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F, Cl 및 $C_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸 피라졸릴이 2개 이하의 추가의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;

R^6 가 페닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이고; 여기서, 상기 페닐 또는 피리딜이 OCF_3 , $SO_2C_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , CHF_2 , 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(3-4)}$ 사이클로알킬, $OC_{(1-4)}$ 알킬, $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, Cl, F, $-CN$, CO_2H , OH, CH_2OH , $NHCOC_{(1-2)}$ 알킬, $COOC_{(1-2)}$ 알킬 또는 SCH_3 로 임의로 치환되며;

R^7 이 H, Cl, $-CN$, $C_{(1-4)}$ 알킬, $OC_{(1-4)}$ 알킬CF₃, $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , SCH_3 , $CH_2NA^{1,2}$, $CH_2OC_{(2-3)}NA^{1,2}$, $NA^{1,2}$, $C(O)NA^{1,2}$, $N(CH_3)C_{(2-4)}NA^{1,2}$, $OC_{(2-4)}NA^{1,2}$, $OC_{(1-4)}$ 알킬, $OCH_2-(1-메틸)-이미다졸-2-일$, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이고; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴이 1개의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;

A^1 이 H 또는 $C_{(1-4)}$ 알킬이고;

A^2 가 H, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬OH, $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬 또는 $OC_{(1-4)}$ 알킬이거나; A^1 및 A^2 가 이들이 부착된 질소와 함께,



로 이루어진

군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

R_a 가 H, $OC_{(1-4)}$ 알킬, CH_2OH , $NH(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F 또는 OH이고;

R_b 가 H, $CO_2C(CH_3)_3$, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬, $SO_2C_{(1-4)}$ 알킬, $CH_2CH_2CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -사이클로프로필, 페닐, CH_2 -페닐 또는 $C_{(3-6)}$ 사이클로알킬이며;

R^8 이 H, CH_3 , OCH_3 또는 F인 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

R^1 이 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 및 피라졸릴이 $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl, F, -CN, $OC_{(1-4)}$ 알킬, $N(C_{(1-4)}$ 알킬)₂, -(CH_2)₃OCH₃, $SC_{(1-4)}$ 알킬, OH, CO_2H , $CO_2C_{(1-4)}$ 알킬, OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 또는 OCH_2OCH_3 로 임의로 치환되며; Cl, OCH_3 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴 및 티아졸릴이 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

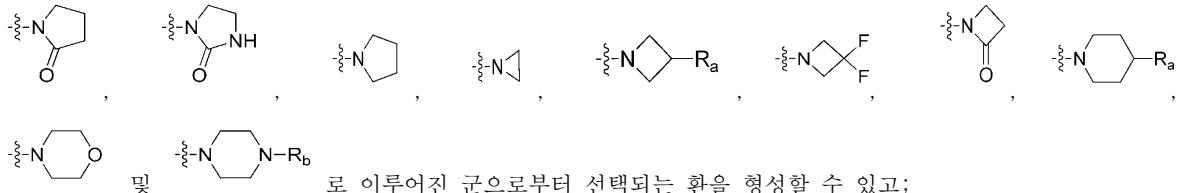
R^2 가 1-메틸 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₂₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이 2개 이하의 추가의 CH_3 기, 또는 SCH_3 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드가 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, -CN, OCH_3 , CF_3 , Cl 및 2개 이하의 CH_3 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴이 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 피라졸릴이 2개 이하의 추가의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

R^6 가 페닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 페닐 또는 피리딜이 OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, CH_3 , OCH_3 , $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , $CONH_2$, Cl, F, -CN, CO_2H , OH, CH_2OH , $NHCOCH_3$ 또는 $COCH_3$ 로 임의로 치환되고;

R^7 이 H, Cl, -CN, $C_{(1-4)}$ 알킬, $OC_{(1-4)}$ 알킬 CF_3 , $OC_2CH_2OC_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , SCH_3 , $NA^{1,2}$, $C(O)NA^{1,2}$, $N(CH_3)C_{(2-4)}$ 알킬 $NA^{1,2}$, $OC_{(2-4)}$ 알킬 $NA^{1,2}$, $OC_{(1-4)}$ 알킬, $OCH_2-(1-\text{메틸})-$ 이미다졸-2-일, 이미다졸릴, 푸릴, 피라졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐이며; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴이 1개의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

A^1 이 H 또는 $C_{(1-4)}$ 알킬이며;

A^2 가 H, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬OH, $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬 또는 $OC_{(1-4)}$ 알킬이거나; A^1 및 A^2 가 이들이 부착된 질소와 함께,



R_a 가 H, F, $OC_{(1-4)}$ 알킬 또는 OH이며;

R_b 가 $C_{(1-4)}$ 알킬, $C(O)CH_3$ 또는 페닐인 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^1 이 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 및 피라졸릴이 SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-CN$, OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, SCH_3 , OH , CO_2H , $CO_2C(CH_3)_3$ 또는 OCH_2OCH_3 로 임의로 치환되며; Cl , OCH_3 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴 및 티아졸릴이 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

R^2 가 1-메틸-1,2,3-트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다질, 피라진-2-일, 아이속사졸릴, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N- $C_{(1-2)}$ 알킬-피페리디닐, 티아졸-5-일, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸-5-일 또는 1- $C_{(1-2)}$ 알킬 이미다졸-5-일이고; 여기서, 상기 1- $C_{(1-2)}$ 알킬 이미다졸-5-일이 2개 이하의 추가의 CH_3 기, 또는 SCH_3 및 Cl 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드가 $C(O)NH_2$, $-CN$, OCH_3 , CF_3 , Cl 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸-5-일 및 아이속사졸릴이 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 피라졸-4-일이 2개 이하의 추가의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

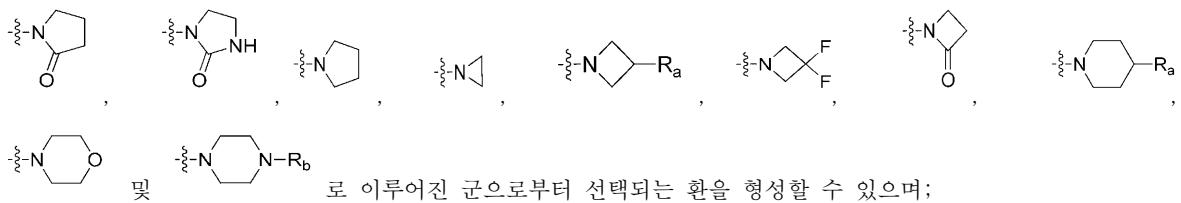
R^5 가 H, Cl, $-CN$, CF_3 , SCH_3 , $OC_{(1-3)}$ 알킬, OH, $C_{(1-4)}$ 알킬, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-2)}$ 알킬), $N(C_{(1-2)}$ 알킬) $_2$ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이며;

R^6 가 피리딜, 페닐, 벤조티오페닐 또는 티오페닐이고; 여기서, 상기 피리딜 또는 페닐이 OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , 이미다졸-1-일, 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, CH_3 , OCH_3 , Cl , F 또는 $-CN$ 으로 임의로 치환되며;

R^7 이 H, Cl, $-CN$, $C_{(1-4)}$ 알킬, OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$, $OCH_2CH_2NA^1A^2$, $OC_{(1-3)}$ 알킬, $OCH_2-(1-\text{메틸})-$ 이미다졸-2-일, 이미다졸-2-일, 푸르-2-일, 피라졸-4-일, 피리드-3-일 또는 피리미딘-5-일이고; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴이 1개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

A^1 이 H 또는 $C_{(1-4)}$ 알킬이고;

A^2 가 H, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬OH, $C(O)C_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 가 이들이 부착된 질소와 함께,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

R_a 가 H, F, OCH_3 또는 OH이고;

R_b 가 CH_3 또는 페닐인 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^1 이 이미다졸릴, 피리미디닐, 트라이아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 페닐 또는 옥사졸릴이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 이미다졸릴 및 페닐이 SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl, F, $-CN$, OCH_3 , $-CF_3$ 또는 $N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환되며; Cl, OCH_3 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 이하의 추가의 기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴이 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

R^2 가 1-메틸-1,2,3-트라이아졸-5-일, 피리드-3-일, 1-메틸 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, N-아세틸-피페리딘-4-일, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, 1,2-다이메틸 이미다졸-5-일 또는 1-메틸 이미다졸-5-일이고;

R^3 가 OH 또는 NH_2 이며;

R^4 가 H이고;

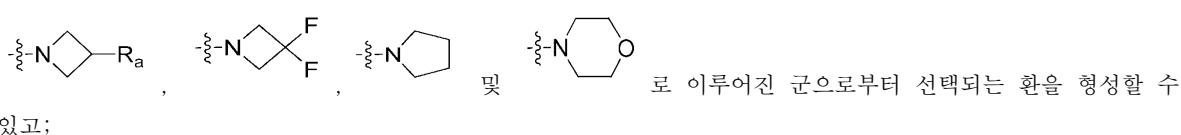
R^5 가 H, Cl, $-CN$, CF_3 , CH_3 , OH, $N(CH_3)OCH_3$ 또는 OCH_3 이며;

R^6 가 피리딜, 페닐, 벤조티오페닐 또는 티오페닐이고; 여기서, 상기 피리딜 또는 페닐이 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, CF_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F 또는 $-CN$ 으로 임의로 치환되며;

R^7 이 Cl, $-CN$, CF_3 , $C_{(1-4)}$ 알킬, NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, 1-메틸 이미다졸-2-일, 1-메틸 피라졸-4-일 또는 $OC_{(1-2)}$ 알킬이고;

A^1 이 $C_{(1-2)}$ 알킬이며;

A^2 가 $C_{(1-2)}$ 알킬, $CH_2CH_2OCH_3$ 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 가 이들이 부착된 질소와 함께,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있고;

R_a 가 OH, OCH_3 , F 또는 H이며;

R^9 이 H인 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^1 이 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 폐닐 또는 옥사졸릴이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 이미다졸릴 및 폐닐이 $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-CN$, OCH_3 또는 $N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환되며; Cl , OCH_3 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 이하의 추가의 기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴이 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

R^2 가 1-메틸-1,2,3-트라이아졸-5-일, 피리드-3-일, 1-메틸 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, N-아세틸-피페리딘-4-일, 1,2-다이메틸 이미다졸-5-일 또는 1-메틸 이미다졸-5-일이고;

R_3 가 OH이며;

R^5 가 H, Cl, -CN, CF_3 , CH_3 또는 OCH_3 이고;

R^6 가 폐닐, 티오펜-2-일, 벤조티오펜-2-일이며; 여기서, 상기 폐닐이 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, CF_3 또는 $-CN$ 으로 임의로 치환되고;

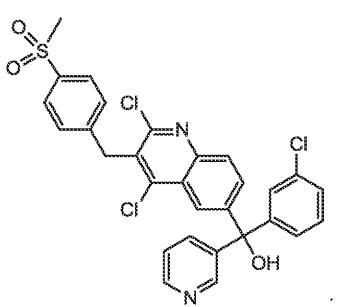
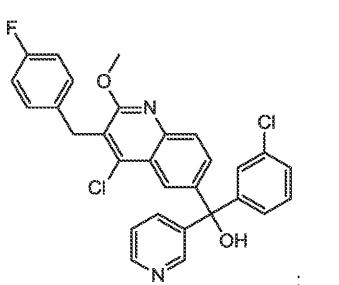
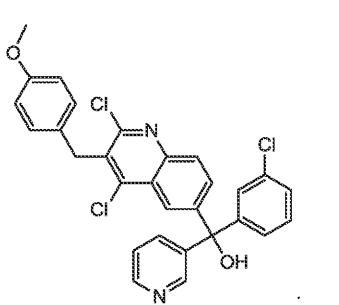
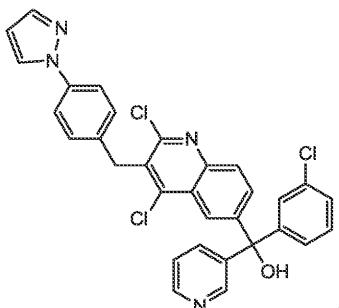
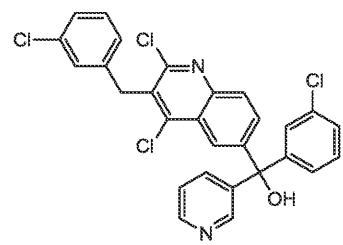
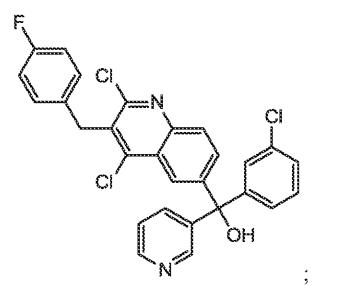
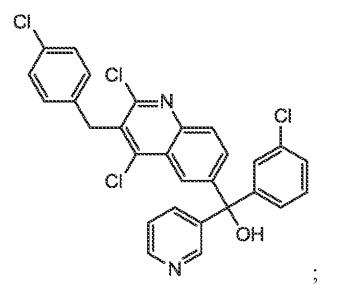
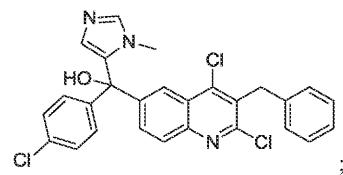
R^7 이 Cl, -CN, CH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$ 또는 $OC_{(1-2)}$ 알킬이며;

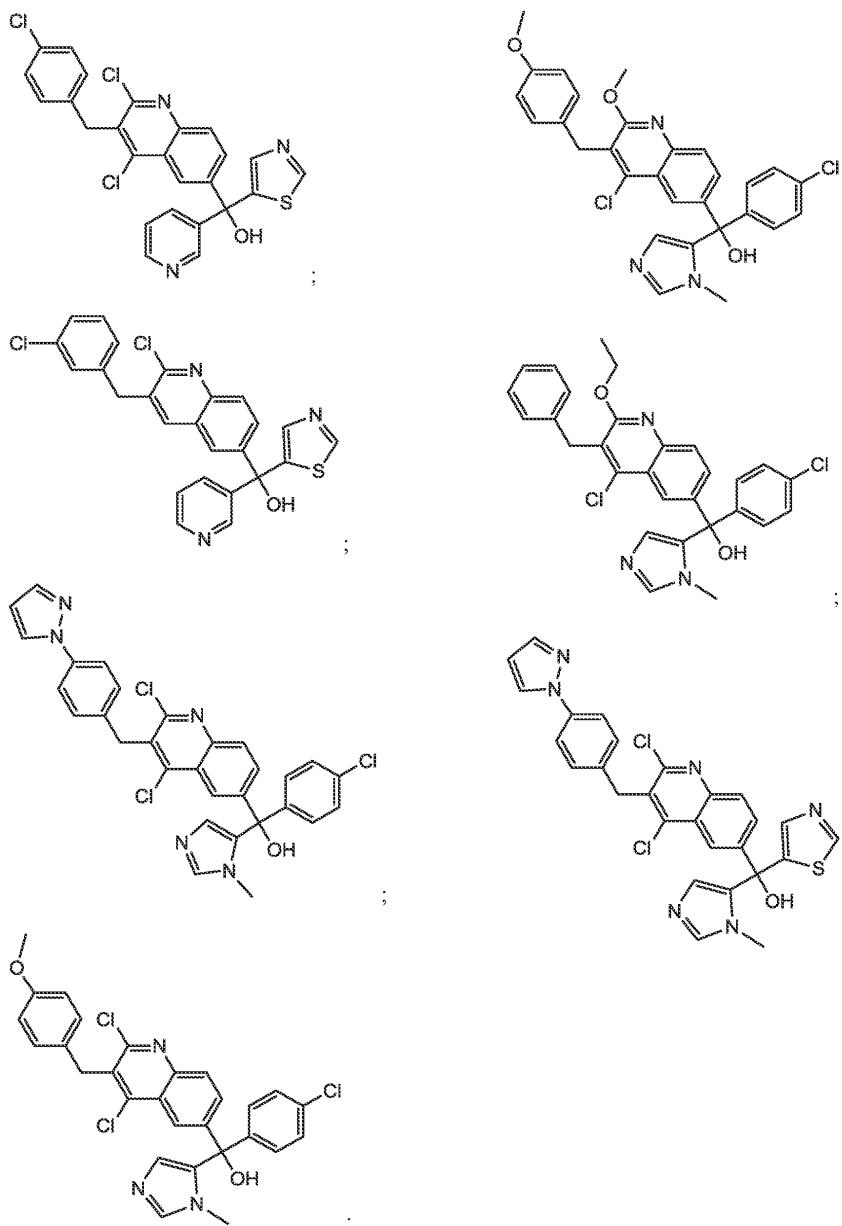
A^1 이 $C_{(1-2)}$ 알킬이고;

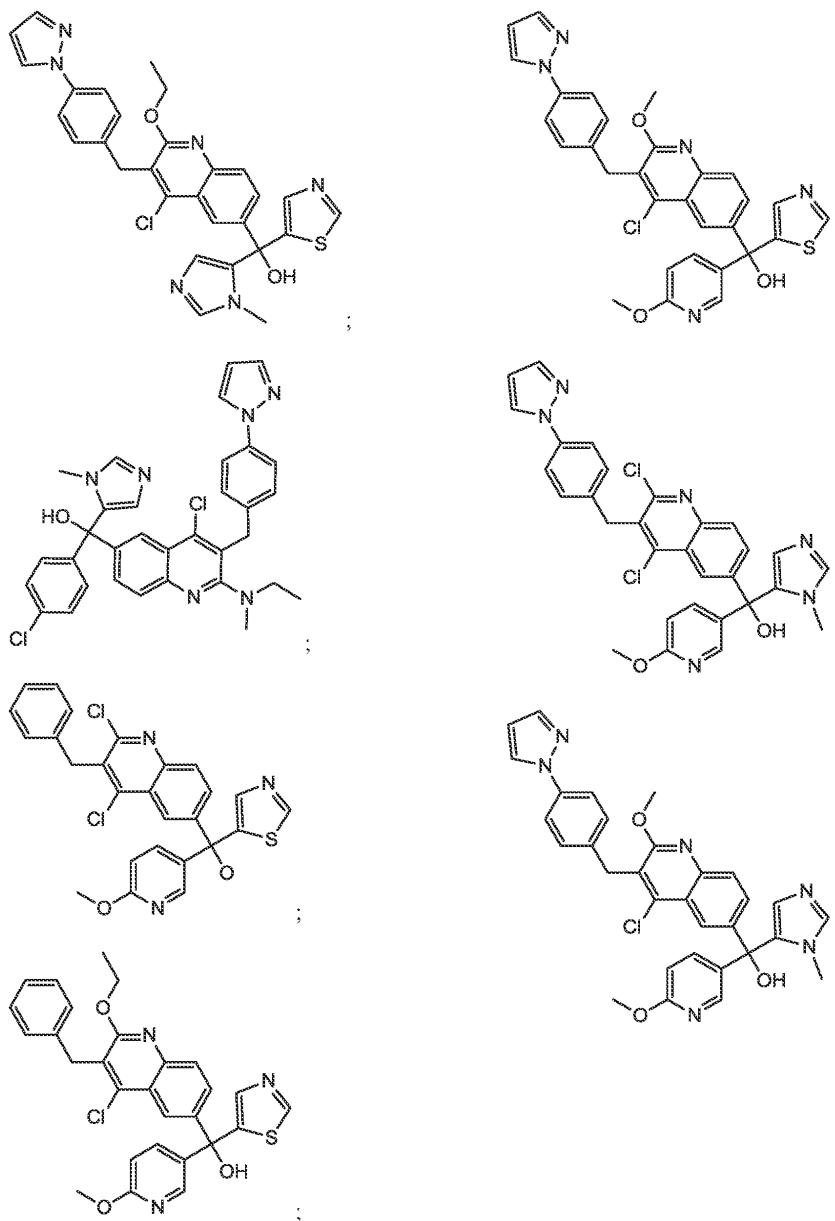
A^2 가 $C_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 가 이들이 부착된 질소와 함께, 인 환을 형성할 수 있는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

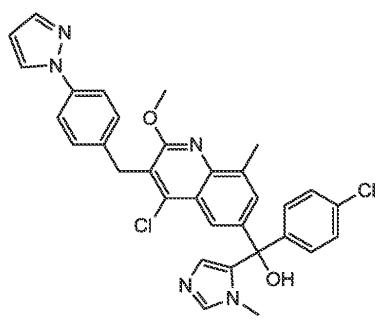
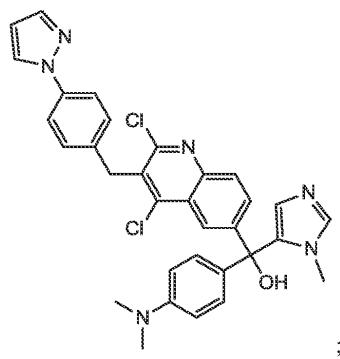
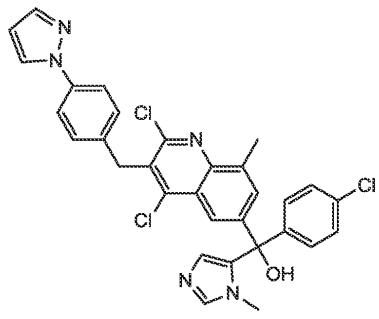
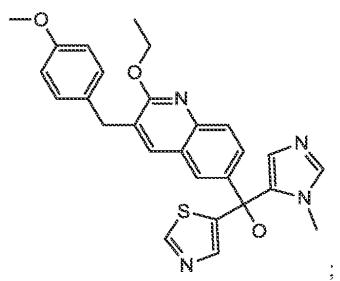
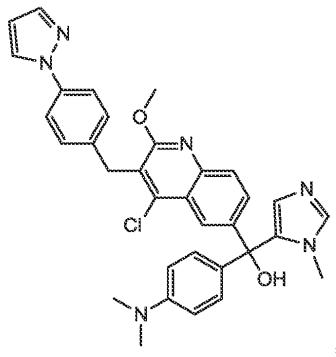
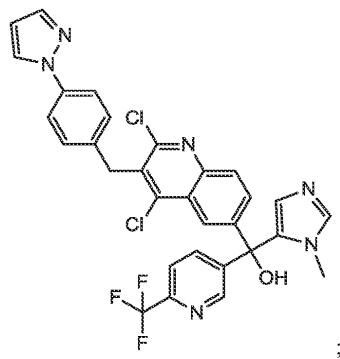
청구항 7

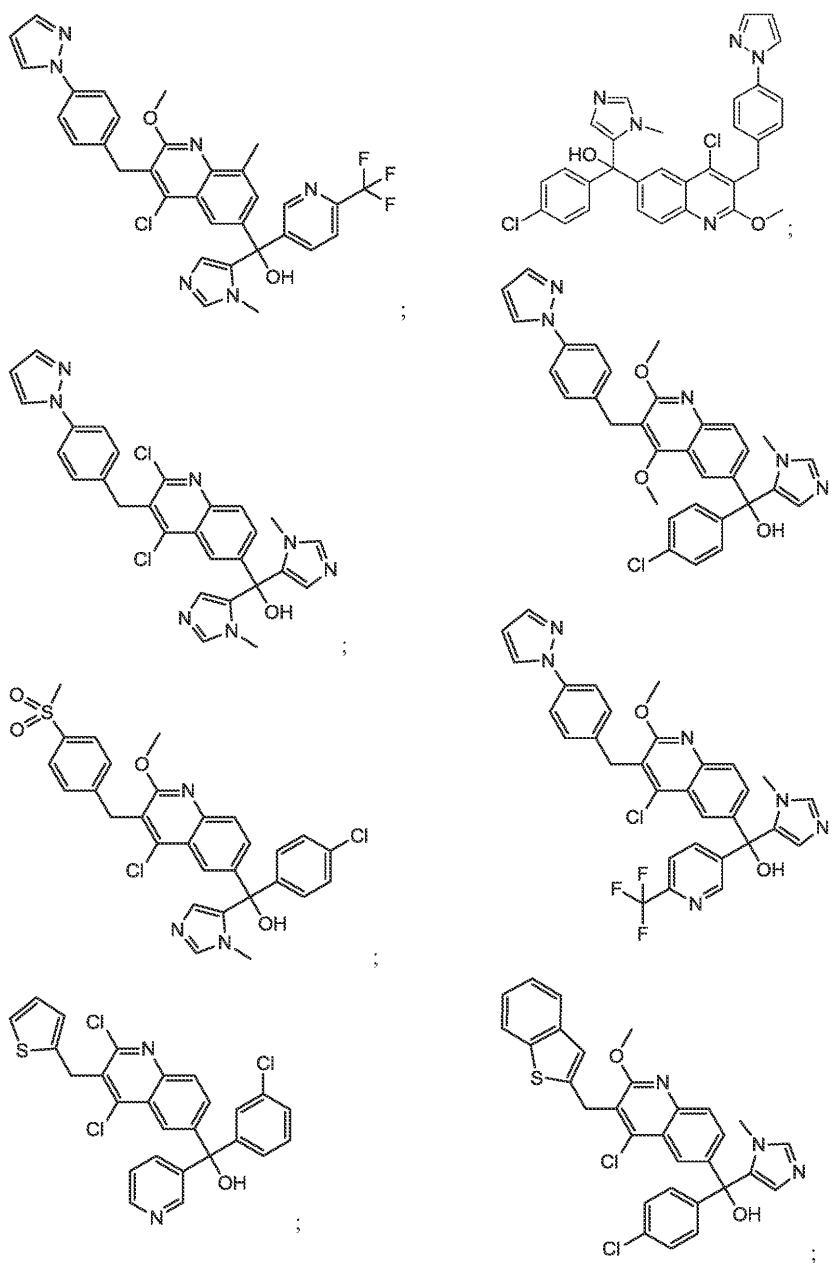
제1항에 있어서,

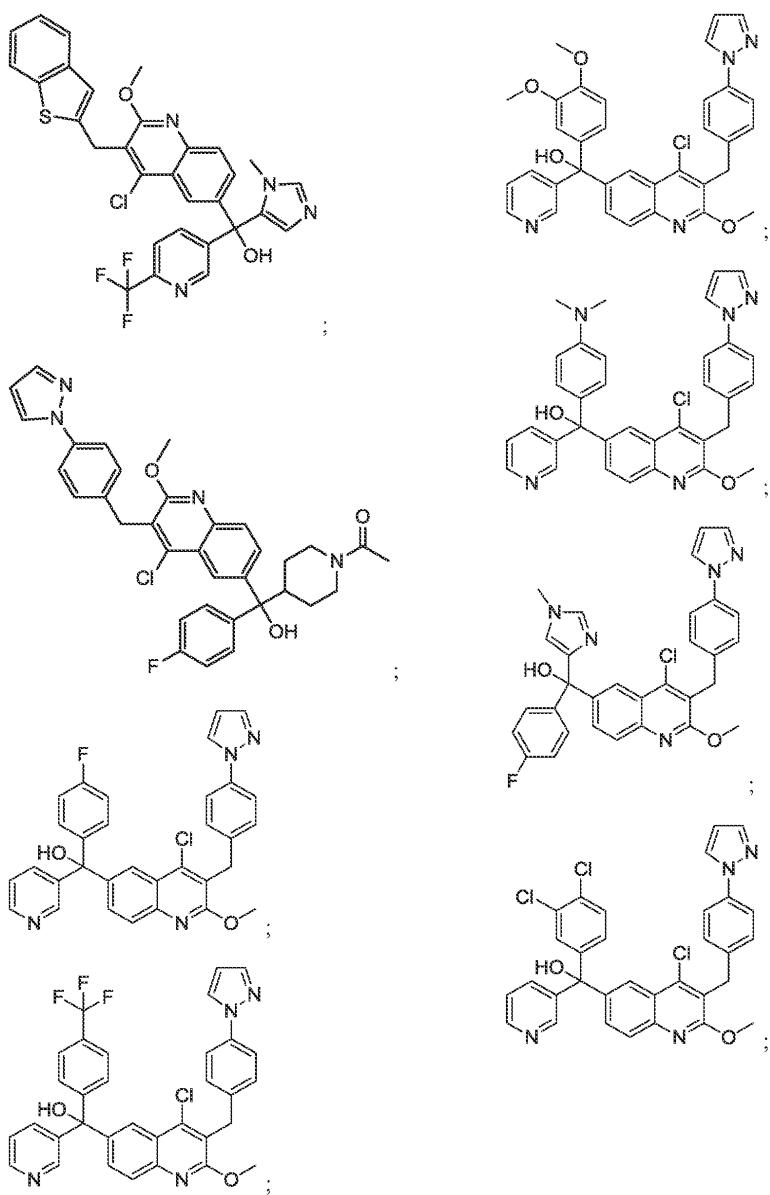


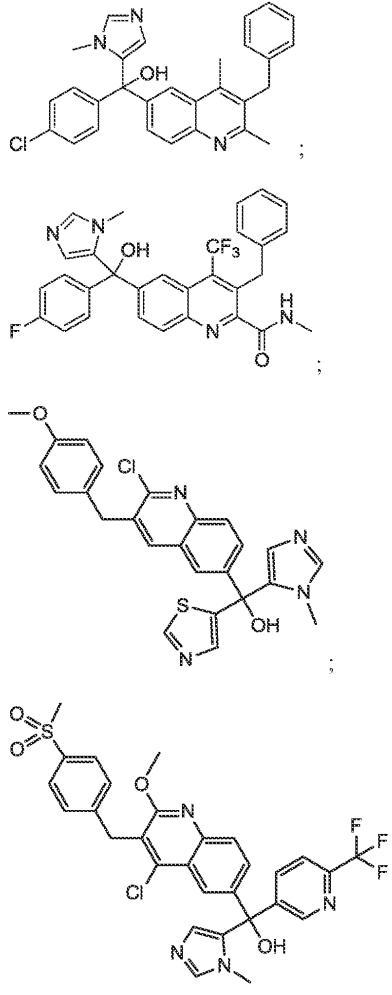
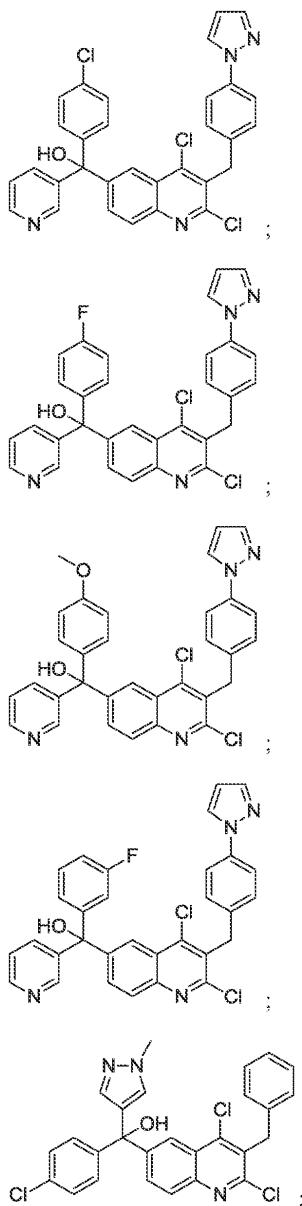


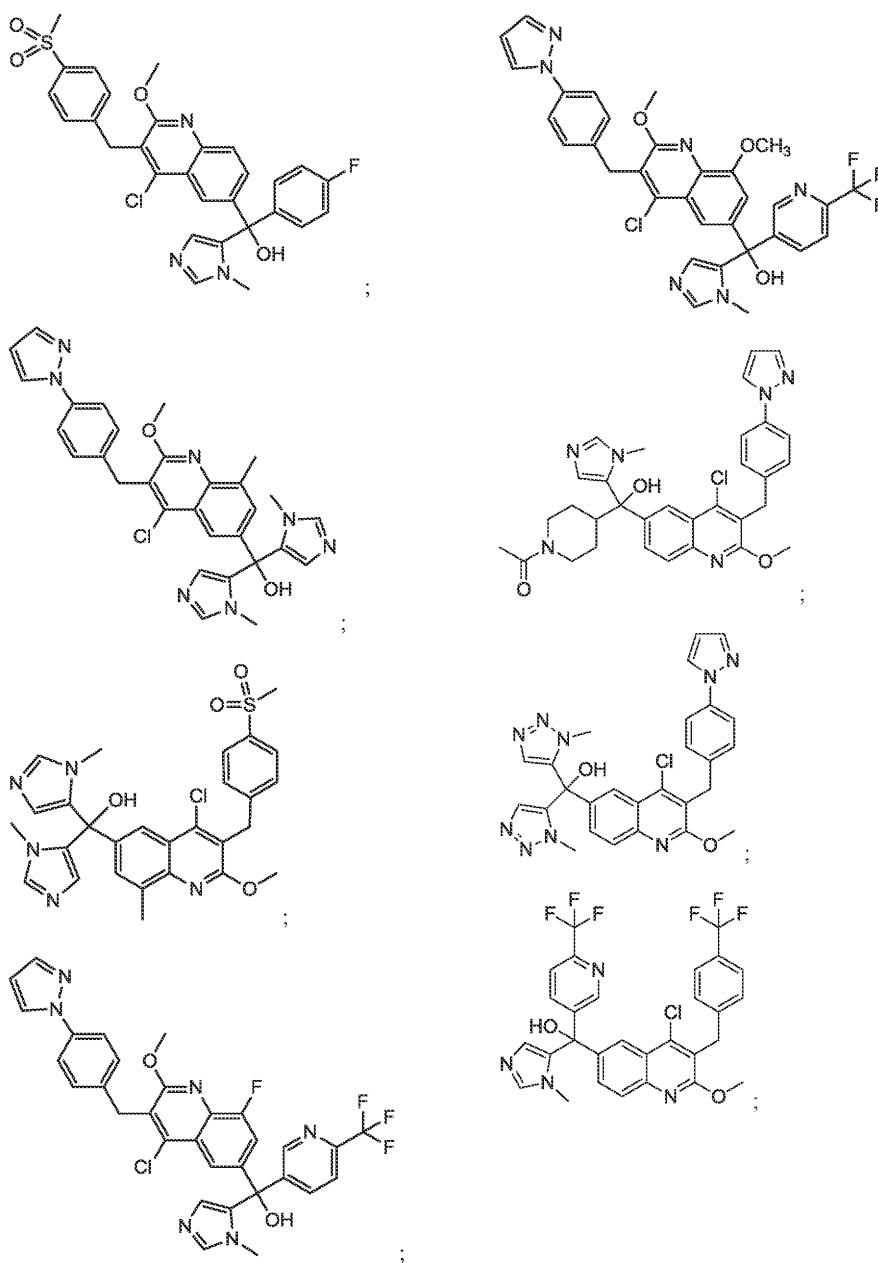


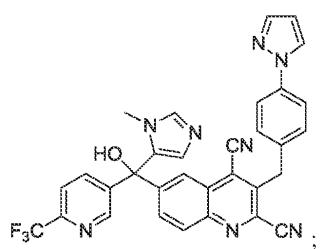
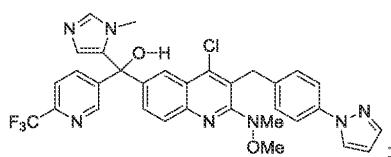
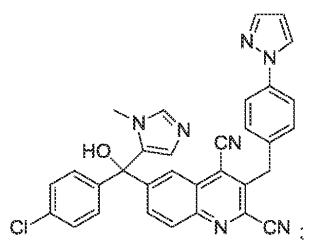
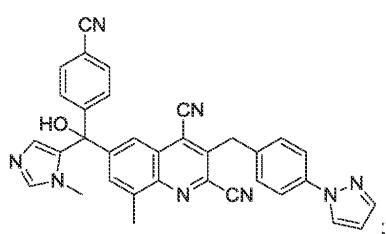
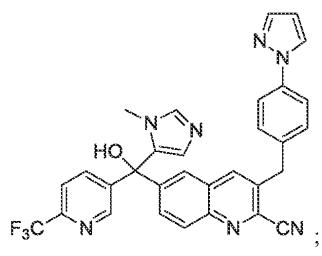
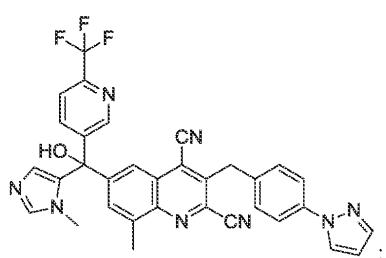
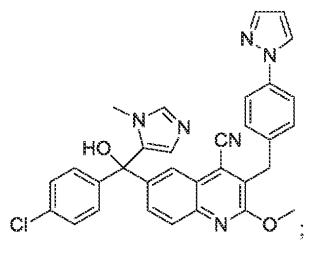
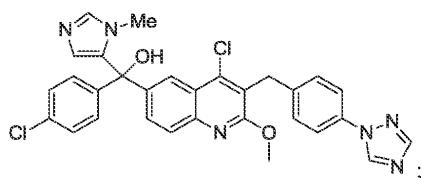
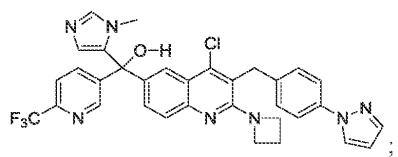
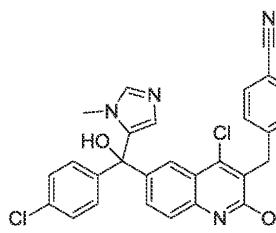


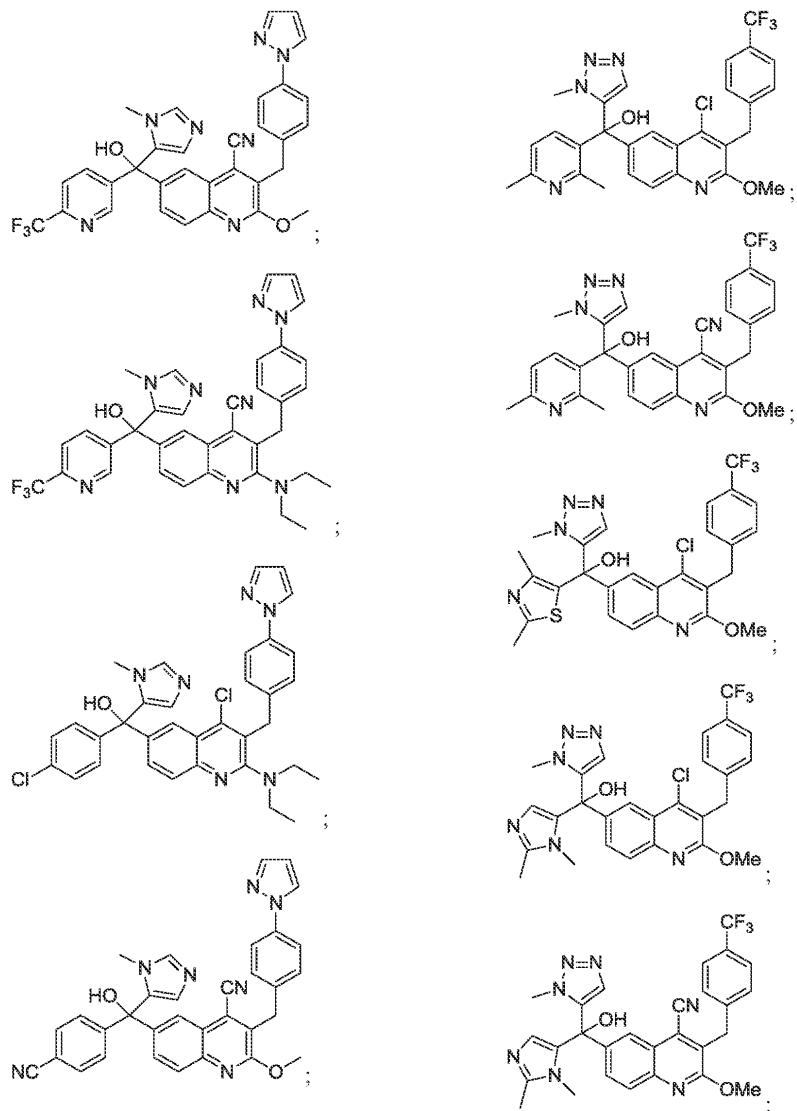


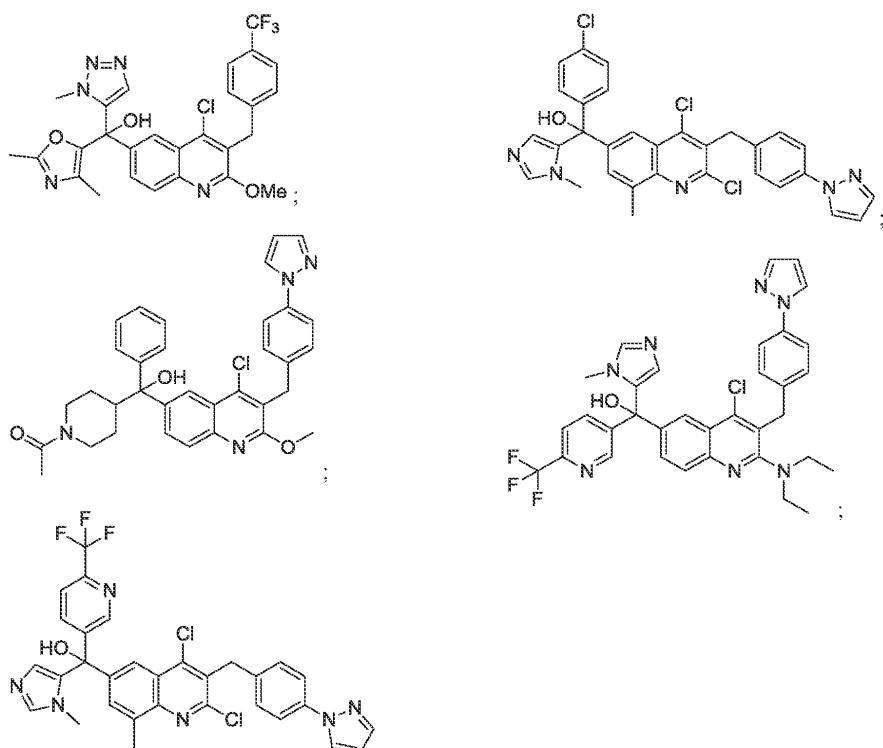










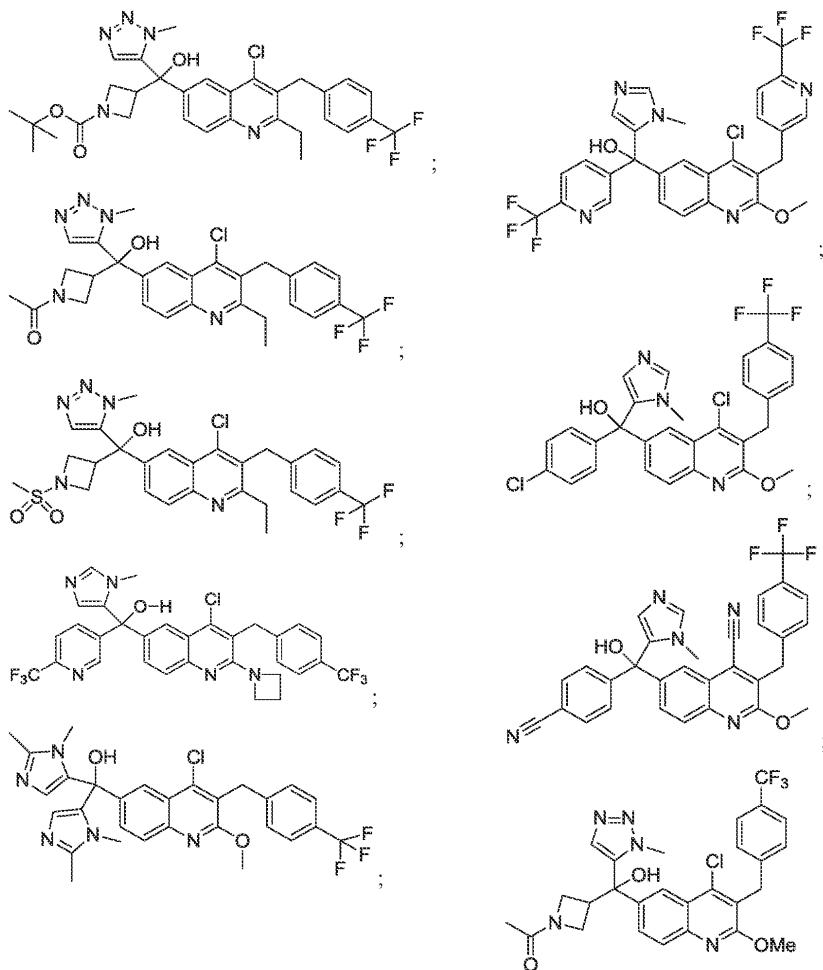


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

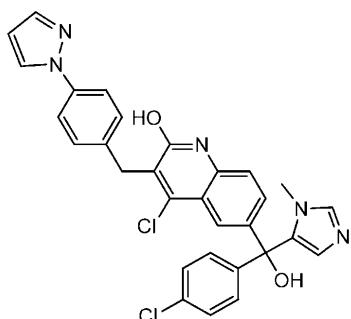
제1항에 있어서,





로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9



인 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조되는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 13

RORyt 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, RORyt 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 질환은 류머티스성 관절염, 건선, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 호중구성 천식, 스테로이드 내성 천식, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스 및 케양성 대장염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 질환은 건선인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 질환은 류머티스성 관절염인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 질환은 케양성 대장염인 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 질환은 크론병인 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 질환은 다발성 경화증인 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 질환은 호중구성 천식인 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 상기 질환은 스테로이드 내성 천식인 방법.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 질환은 건선성 관절염인 방법.

청구항 23

제13항에 있어서, 상기 질환은 강직성 척추염인 방법.

청구항 24

제13항에 있어서, 상기 질환은 전신 홍반 루푸스인 방법.

청구항 25

제13항에 있어서, 상기 질환은 만성 폐쇄성 폐질환인 방법.

청구항 26

류머티스성 관절염 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 제1항의 화합물, 또는 이의 조성물 또는 약제를 하나 이상의 항염증제 또는 면역억제제와의 병용 요법으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에서 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 핵수용체 ROR γ t의 조절제인 치환된 퀴놀린 화합물, 약제학적 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 특히, ROR γ t 조절제는 ROR γ t 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료 또는 개선하는데 유용하다.

배경 기술

[0002] 레티노산 관련 핵수용체 감마 t (ROR γ t)는 면역계 세포에서만 발현되는 핵수용체 및 Th17 세포 분화를 촉진하는 주요 전사 인자이다. Th17 세포는 이의 유지 및 증식을 위해 IL-23 자극에 따라 IL-23 수용체를 통해 표면에 CCR6를 발현하여, 염증 부위로 이의 이동을 조절하는 CD4 $^{+}$ T 세포 서브세트이다. Th17 세포는 IL-17A, IL-17F, IL-21 및 IL-22를 비롯한 다양한 전염증성 사이토카인을 생성하며 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells." *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.), 조직 세포를 자극하여 염증성 캐모카인, 사이토카인 및 메탈로프로테아제 패널을 생성하고, 과립구의 동원을 촉진시킨다 (문헌 [Kolls, J. K. and A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21(4): 467-76]; 문헌 [Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9]). Th17 세포는 콜라겐 유도 관절염 (CIA) 및 실험적 자가면역성 뇌척수염 (EAE)을 비롯한 자가면역 염증의 여러 모델에서 주요 병원체 집단인 것으로 나타났다 (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastlein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." *Trends Immunol* 27(1): 17-23.). ROR γ t 결손 마우스는 건강하며, 정상적으로 번식하지만, 시험관 내에서 Th17 세포 분화 저하, 생체 내에서의 현저한 Th17 세포 집단 감소 및 EAE에 대한 감수성 감소를 나타내었다 (Ivanov, II, B. S. McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 $^{+}$ T helper cells." *Cell* 126(6): 1121-33.). Th17 세포 생존에 필요한 사이토카인, IL-23이 결손된 마우스는 Th17 세포를 생성하지 않으며, EAE, CIA 및 염증성 장질환 (IBD)에 대하여 내성을 나타낸다 (Cua, D. J., J. Sherlock, et al. (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421(6924): 744-8.; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116(5): 1310-6.). 이러한 조사결과와 일치하게도, 항 IL23 특이적 모노클로날 항체는 뮤린 질환 모델에서의 건선 유사 염증의 발병을 저지한다 (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185(10): 5688-91).

[0003] 인간에서, 많은 관찰에 의해 염증성 질환의 발병기전 (pathogenesis)에서의 IL-23/Th17 경로의 역할이 지지된다. Th17 세포에 의해 생성되는 주요 사이토카인인 IL-17은 다양한 알러지성 질환 및 자가면역질환에서 상승된 레벨로 발현된다 (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." *Respir Med* 97(6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." *Gut* 52(1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8(5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.). 게다가, 인간 유전학적 연구에 의해, Th17 세포 표면 수용체, IL-23R 및 CCR6용 유전자의 다형성과, IBD, 다발성 경화증 (MS), 류마티스성 관절염 (RA) 및 건선에 대한 감수성과의 관계가 밝혀졌다 (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8. Nunez, C., B. Dema, et al. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* 9(4): 289-93.; Bowes, J. and A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y.

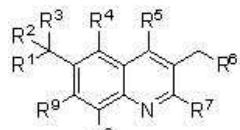
Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." Nat Genet 42(6): 515-9.).

[0004] IL-12 및 IL-23을 저해하는 우스테키누맙 (ustekinumab) (스텔라라 (Stelara)®), 항 p40 모노클로널 항체는 광선 요법 또는 전신 요법의 대상이 되는 중등도 내지 중증도의 심상성 건선 성인 환자 (18세 이상)의 치료에 승인된다. 현재, Th17 서브세트를 선택적으로 저해하도록 다만 IL-23을 특이적으로 표적화하는 모노클로널 항체가 또한 건선을 위해 임상 개발 중이며 (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" Nat Biotech 29, 563-566), 추가로 이러한 질환에서의 IL-23- 및 ROR γ t에 의해 유도되는 Th17 경로의 중요한 역할을 시사한다. 최근의 2상 임상 연구 결과는 만성 건선 환자에서 고 레벨의 효능을 갖는 것으로 입증된 항 IL-17 수용체 및 항 IL-17 치료용 항체로서 이러한 가설을 강하게 지지한다 (Papp, K. A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med 2012; 366(13): 1181-9.; Leonard, C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis." N Engl J Med 366(13): 1190-9.). 항 IL-17 항체는 또한 RA 및 포도막염의 초기 시험에서의 임상적으로 관련된 반응을 입증하였다 (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruun, G., Antoni, C., Drauelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.).

[0005] 상기 모든 증거는 면역 매개 염증성 질환의 치료를 위한 효과적인 전략으로서 ROR γ t 활성의 조절에 의한 Th17 경로의 저해를 지지한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸페페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올을 실시 형태로부터 제외한 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



화학식 I

[0007] [0008] 상기 식에서,

[0009] R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 폐닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 티아아이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 이미다졸릴, 폐닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐 및 피라졸릴은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬, C(O)NH₂, C(O)NHC₍₁₋₂₎알킬, C(O)N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎알킬, NH₂C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, NC₍₁₋₄₎알킬, -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, C(O)CF₃, SO₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHC₍₁₋₂₎알킬, SO₂N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, C(O)NHSO₂CH₃ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, C₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피롤릴 및 티아졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아아이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 C(O)NHC₍₁₋₂₎알킬, C(O)N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎알킬, NH₂C₍₁₋₄₎알킬, NH₂C₍₁₋₄₎알

킬, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, SO_2CF_3 , $\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-2)}$ 알킬, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-2)})\text{알킬}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NSO}_2\text{CH}_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ ($-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 포함), $\text{SC}_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , F , Cl 및 $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며;

[0010] R^2 는 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아제티딘-3-일, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 이미다졸릴은 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬, SCH_3 , $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, CF_3 , $-\text{CN}$, F 및 Cl 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl 또는 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl 및 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아다이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 임의로 치환되고; 상기 피라졸릴은 3개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0011] R^3 는 H, OH, OCH_3 또는 NH_2 이고;

[0012] R^4 는 H 또는 F이며;

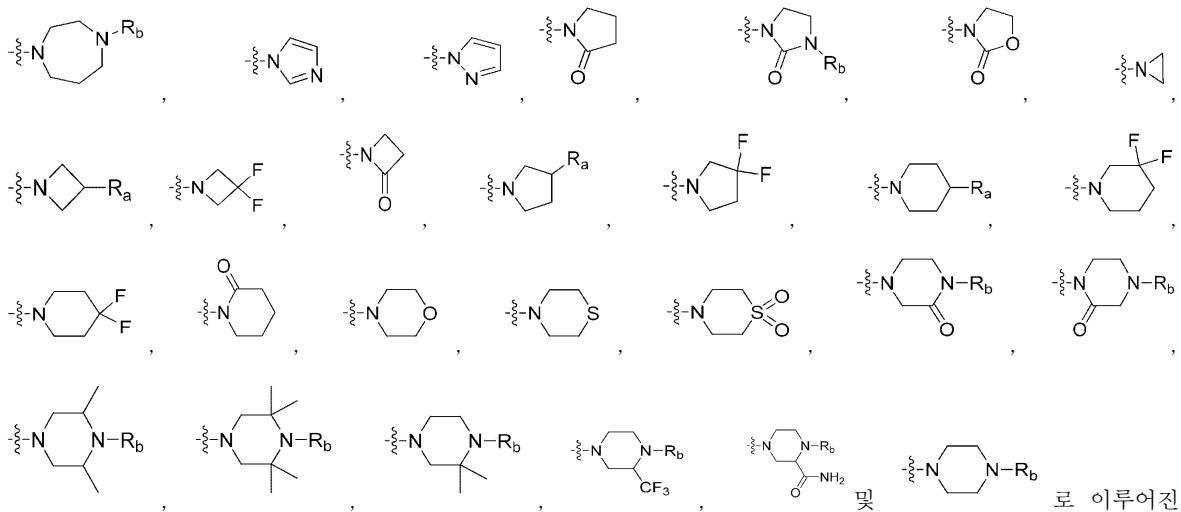
[0013] R^5 는 H, Cl, $-\text{CN}$, CF_3 , $\text{SC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, OH, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)})\text{알킬}$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)})\text{알킬}_2$ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이고;

[0014] R^6 는 폐닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐은 Cl, F, CH_3 , SCH_3 , $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $-\text{CN}$, CONH_2 , SO_2NH_2 또는 SO_2CH_3 로 임의로 치환되고; 상기 폐닐 또는 피리딜은 OCF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , CHF_2 , 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{C}_{(3-4)}$ 사이클로알킬, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl, F, $-\text{CN}$, CO_2H , OH, CH_2OH , $\text{NHCOC}_{(1-2)}$ 알킬, $\text{CO}_{(1-2)}$ 알킬, SCH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, NH_2 , $\text{NHC}_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_2CF_3 로 2회 이하로 임의로 치환되며; 여기서, 각 임의의 치환기의 선택은 독립적이고; 상기 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 CH_3 로 임의로 치환되며;

[0015] R^7 은 H, Cl, $-\text{CN}$, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬 CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , SCH_3 , $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$ ($\text{CH}_2\text{NA}^{1,2}$ 포함), $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$, $\text{NA}^{1,2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NA}^{1,2}$, $\text{CH}_2\text{NHC}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$, $\text{NHC}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$, $\text{OC}_{(2-4)}$ 알킬 $\text{NA}^{1,2}$, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{OCH}_2-(1-\text{메틸})-$ 이미다졸-2-일, 폐닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이고; 여기서, 상기 폐닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 및 피리미디닐은 F, Cl, CH_3 , CF_3 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

[0016] A^1 은 H 또는 $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬이고;

[0017] A^2 는 H, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬 $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬OH, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 알킬 또는 $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

R_a 는 H, $OC_{(1-4)}$ 알킬, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F, CF_3 , SO_2CH_3 또는 OH^- 이고;

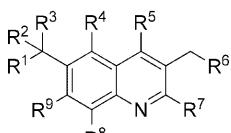
R_b 는 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -사이클로프로필, 페닐, CH_2 -페닐 또는 $\text{C}_{(3-6)}$ 사이클로알킬이며;

R^8 은 H, $C_{(1-3)}$ 알킬 (CH_3 포함), $OC_{(1-3)}$ 알킬 (OCH_3 포함), CF_3 , NH_2 , $NHCH_3$, -CN 또는 $F\circ$ 이고;

R^9 은 H 또는 F 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸페페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올을 실시 형태로 부터 제외한 화학식 1의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



화학식 I

상기 식에서,

이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피롤릴 및 티아졸릴은 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl 및 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아다이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{(1-2)}$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{(1-2)})\text{알킬}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{NHSO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, SO_2CF_3 , $\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-2)}$ 알킬, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-2)})\text{알킬}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$ ($-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 포함), $\text{SC}_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , F , Cl 및 $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며;

[0027] R^2 는 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 아제티딘-3-일, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 이미다졸릴은 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬, SCH_3 , $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, CF_3 , $-\text{CN}$, F 및 Cl 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl 또는 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl 및 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아다이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 $\text{C}_{(1-2)}$ 알킬로 임의로 치환되고; 상기 피라졸릴은 3개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0028] R^3 는 H, OH, OCH_3 또는 NH_2 이고;

[0029] R^4 는 H 또는 F이며;

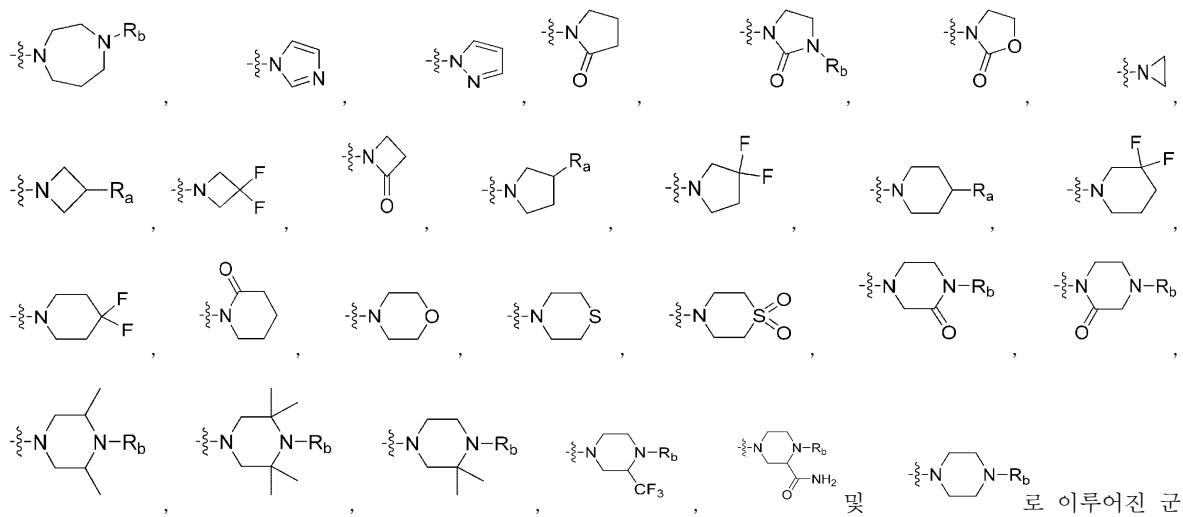
[0030] R^5 는 H, Cl, $-\text{CN}$, CF_3 , $\text{SC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, OH, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{C}_{(1-4)})\text{알킬}$, $\text{N}(\text{C}_{(1-4)})\text{알킬}_2$ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이고;

[0031] R^6 는 폐닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐은 Cl, F, CH_3 , SCH_3 , $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $-\text{CN}$, CONH_2 , SO_2NH_2 또는 SO_2CH_3 로 임의로 치환되고; 상기 폐닐 또는 피리딜은 OCF_3 , $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , CHF_2 , 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{C}_{(3-4)}$ 사이클로알킬, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CONH_2 , CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl, F, $-\text{CN}$, CO_2H , OH, CH_2OH , $\text{NHCOC}_{(1-2)}$ 알킬, $\text{CO}_{(1-2)}$ 알킬, SCH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, NH_2 , $\text{NHC}_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_2CF_3 로 2회 이하로 임의로 치환되며; 여기서, 각 임의의 치환기의 선택은 독립적이고; 상기 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 CH_3 로 임의로 치환되며;

[0032] R^7 은 H, Cl, $-\text{CN}$, $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬 CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, CF_3 , SCH_3 , $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$ ($\text{CH}_2\text{NA}^{1/2}$ 포함), $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$, $\text{NA}^{1/2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NA}^{1/2}$, $\text{CH}_2\text{NHC}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$, $\text{NHC}_{(2-3)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$, $\text{OC}_{(2-4)}$ 알킬 $\text{NA}^{1/2}$, $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $\text{OCH}_2-(1-\text{메틸})-$ 이미다졸-2-일, 폐닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이고; 여기서, 상기 폐닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 및 피리미디닐은 F, Cl, CH_3 , CF_3 및 OCH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

[0033] A^1 은 H 또는 $\text{C}_{(1-4)}$ 알킬이고;

[0034] A^2 는 H , $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 OH , $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬 또는 $OC_{(1-4)}$ 알킬이거나; A^1 및 A^2 는 이들이
부착된 질소와 함께,



으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

[0036]

R_a 는 H, $OC_{(1-4)}$ 알킬, CH_2OH , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F, CF_3 , SO_2CH_3 또는 OH^- 고;

[0037]

R_b는 H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎알킬, C(O)C₍₁₋₄₎알킬, SO₂C₍₁₋₄₎알킬, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-사이클로프로필, 페닐, CH₂-페닐 또는 C₍₃₋₆₎사이클로알킬이며;

[0038]

R^8 은 H, $C_{(1-3)}$ 알킬 (CH_3 포함), $OC_{(1-3)}$ 알킬 (OCH_3 포함), CF_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $-CN$ 또는 F이고;

[0039]

R^9 은 H 또는 F이다.

[0040]

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시 형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 혼합에서.

[0041]

¹R은 퍼롤릴, 퍼라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 퍼리딜, 퍼리딜 N-옥사이드, 퍼라지닐, 퍼리미디닐, 퍼리다질, 퍼페리디닐, 테트라하이드로퍼라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 퍼페리디닐, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 퍼라졸릴, 퍼리딜, 퍼리딜 N-옥사이드, 퍼라지닐, 퍼리미디닐, 퍼리다질 또는 퀴놀리닐은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬, C(O)NH₂, C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, C₍₁₋₂₎알킬(CH₃ 포함), SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬(OCH₃ 포함), CF₃, -CN 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 퍼롤릴 및 티아졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬(CH₃ 포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 퍼리딜 및 퍼리딜-N-옥사이드는 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃(-(CH₂)₃OCH₃ 포함), SC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₄₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고;

[0042]

R^2 는 1-메틸 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디

닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐 (N-C₍₁₋₂₎알킬-피페리디닐 포함), 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이며; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬 (CH₃ 포함), SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드는 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬 (OCH₃ 포함), (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬 (CH₃ 포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬 (CH₃ 포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 피라졸릴은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;

[0043] R³는 H, OH, OCH₃ 또는 NH₂이고;

[0044] R⁴는 H 또는 F이며;

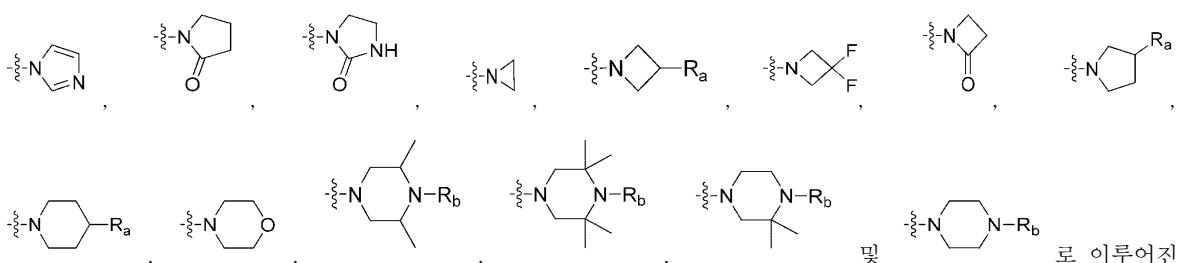
[0045] R⁵는 H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬, OH, C₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎알킬), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이고;

[0046] R⁶는 폐닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 폐닐 또는 피리딜은 OCF₃, SO₂C₍₁₋₄₎알킬 (SO₂CH₃ 포함), CF₃, CHF₂, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, C₍₁₋₄₎알킬 (CH₃ 포함), C₍₃₋₄₎사이클로알킬, OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₃ 포함), N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCO₍₁₋₂₎알킬 (NHCOCH₃ 포함), COC₍₁₋₂₎알킬 (COCH₃ 포함) 또는 SCH₃로 임의로 치환되고;

[0047] R⁷은 H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬CF₃, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, SCH₃, CH₂NA^{1,2}, CH₂OC₍₂₋₃₎알킬NA^{1,2}, NA^{1,2}, C(O)NA^{1,2}, N(CH₃)C₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2}, OC₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2}, OC₍₁₋₄₎알킬, OCH₂-(1-메틸)-이미다졸-2-일, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이며; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴은 1개의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;

[0048] A¹은 H 또는 C₍₁₋₄₎알킬이고;

[0049] A²는 H, C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OC₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OH, C(O)C₍₁₋₄₎알킬 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이거나; A¹ 및 A²는 이들이 부착된 질소와 함께,



[0051] R_a는 H, OC₍₁₋₄₎알킬, CH₂OH, NH(CH₃)₂, N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F 또는 OH이고;

[0052] R_b는 H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎알킬, C(O)C₍₁₋₄₎알킬 (C(O)CH₃ 포함), SO₂C₍₁₋₄₎알킬, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-사이클로프로필, 폐닐, CH₂-폐닐 또는 C₍₃₋₆₎사이클로알킬이며;

[0053] R⁸은 H, CH₃, OCH₃ 또는 F이고;

[0054] R⁹은 H 또는 F이다.

[0055] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0056] R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로파라닐, 폐닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 폐닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 및 피라졸릴은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬 (C(O)CH₃ 포함), C(O)NH₂, C₍₁₋₄₎알킬 (CH₃ 및 CH₂CH₃ 포함), CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₃ 포함), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ (N(CH₃)₂ 포함), -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬 (SCH₃ 포함), OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎알킬 (CO₂C(CH₃)₃ 포함), OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, OCH₃ 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;

[0057] R²는 1-메틸 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₂₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기, 또는 SCH₃ 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드는 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 피라졸릴은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;

[0058] R³는 H, OH, OCH₃ 또는 NH₂이며;

[0059] R⁴는 H 또는 F이고;

[0060] R⁵는 H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎알킬 (SCH₃ 포함), OC₍₁₋₄₎알킬 (OC₍₁₋₃₎알킬 포함) OH, C₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎알킬) (NH(C₍₁₋₂₎알킬) 포함), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ (N(C₍₁₋₂₎알킬)₂ 포함) 또는 4-하이드록시-피페리디닐이며;

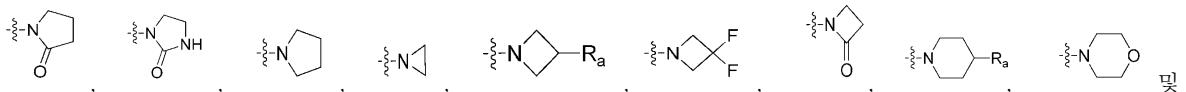
[0061] R⁶는 폐닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 폐닐 또는 피리딜은 OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, CONH₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOCH₃ 또는 COCH₃로 임의로 치환되고;

[0062] R⁷은 H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬CF₃ (OCH₂CF₃ 포함), OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₂CH₂OCH₃ 포함), CF₃, SCH₃, NA^{1,2}, C(O)NA^{1,2} (C(O)NHCH₃ 포함), N(CH₃)C₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2} (N(CH₃)CH₂CH₂NA^{1,2} 포함), OC₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2} (OCH₂CH₂NA^{1,2} 포함), OC₍₁₋₄₎알킬 (OC₍₁₋₃₎알킬 포함), OCH₂-1-메틸-이미다졸-2-일, 이미다졸릴, 푸릴, 피라졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐이며; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴은 1개의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;

[0063] A¹은 H 또는 C₍₁₋₄₎알킬이며;

[0064] A²는 H, C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OC₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OH, C(O)C₍₁₋₄₎알킬 (C(O)C₍₁₋₂₎알킬 포함) 또는 OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₃

포함)이거나; A¹ 및 A²는 이들이 부착된 질소와 함께,



[0065] 및
로 이루어진 군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

[0066] R_a는 H, F, OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₃ 포함) 또는 OH이고;

[0067] R_b는 C₍₁₋₄₎알킬 (CH₃ 포함), C(O)CH₃ 또는 폐닐이며;

[0068] R⁸은 H, CH₃, OCH₃ 또는 F이고;

[0069] R⁹은 H 또는 F이다.

[0070] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0071] R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 폐닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 폐닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 및 피라졸릴은 SO₂CH₃, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, N(CH₃)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SCH₃, OH, CO₂H, CO₂C(CH₃)₃ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, OCH₃ 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;

[0072] R²는 1-메틸-1,2,3-트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다질, 피라진-2-일, 아이속사졸릴, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₂₎알킬-피페리디닐, 티아졸-5-일, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸-5-일 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸-5-일 (1-에틸 이미다졸-5-일 및 1-메틸 이미다졸-5-일 포함)이고; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸-5-일 (1-메틸 이미다졸-5-일 포함)은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기, 또는 SCH₃ 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드는 C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸-5-일 및 아이속사졸릴은 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 피라졸-4-일은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;

[0073] R³는 H, OH, OCH₃ 또는 NH₂이며;

[0074] R⁴는 H 또는 F이고;

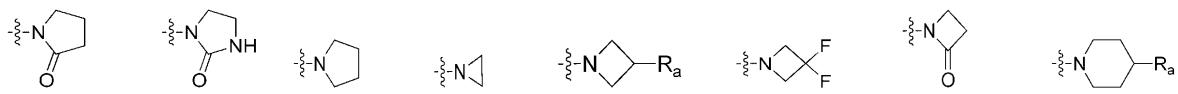
[0075] R⁵는 H, Cl, -CN, CF₃, SCH₃, OC₍₁₋₃₎알킬 (OCH₃ 포함), OH, C₍₁₋₄₎알킬 (CH₃ 포함), N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₂₎알킬), N(C₍₁₋₂₎알킬)₂ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이며;

[0076] R⁶는 피리딜, 폐닐, 벤조티오페닐 또는 티오페닐이고; 여기서, 상기 피리딜 또는 폐닐은 OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, 이미다졸-1-일, 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, CH₃, OCH₃, Cl, F 또는 -CN으로 임의로 치환되며;

[0077] R^7 은 H, Cl, -CN, $C_{(1-4)}$ 알킬 ($C_{(1-3)}$ 알킬 포함), OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3 , SCH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$, $OCH_2CH_2NA^1A^2$, $OC_{(1-3)}$ 알킬, $OCH_2-(1-\text{메틸})-\text{o}[\text{미다졸}-2-\text{일}]$, 이미다졸-2-일, 푸르-2-일, 피라졸-4-일, 피리드-3-일 또는 피리미딘-5-일이고; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴은 1개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0078] A^1 은 H 또는 $C_{(1-4)}$ 알킬이고;

[0079] A^2 는 H, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬OH, $C(O)C_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



[0080] 및 R_b 로 이루어진 군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

[0081] R_a 는 H, F, OCH_3 또는 OH이고;

[0082] R_b 는 CH_3 또는 폐닐이며;

[0083] R^8 은 H, CH_3 , OCH_3 또는 F이고;

[0084] R^9 은 H 또는 F이다.

[0085] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0086] R^1 은 이미다졸릴, 피리미디닐, 트라이아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 폐닐 또는 옥사졸릴이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 이미다졸릴 및 폐닐은 SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl, F, -CN, OCH_3 , - CF_3 또는 $N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환되며; Cl, OCH_3 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 이하의 추가의 기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0087] R^2 는 1-메틸-1,2-3트라이아졸-5-일, 피리드-3-일, 1-메틸 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, N-아세틸-피페리딘-4-일, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일, N-Boc-아제티딘-3-일, 1,2-다이메틸 이미다졸-5-일 또는 1-메틸 이미다졸-5-일이고;

[0088] R^3 은 OH 또는 NH_2 이며;

[0089] R^4 는 H이고;

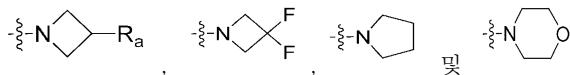
[0090] R^5 은 H, Cl, -CN, CF_3 , CH_3 , OH, $N(CH_3)OCH_3$ 또는 OCH_3 이며;

[0091] R^6 는 피리딜, 폐닐, 벤조티오페닐 또는 티오페닐이고; 여기서, 상기 피리딜 또는 폐닐은 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, CF_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F 또는 -CN으로 임의로 치환되며;

[0092] R^7 은 Cl, -CN, CF_3 , $C_{(1-4)}$ 알킬, NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$, $OCH_2CH_2OCH_3$, 1-메틸 이미다졸-2-일, 1-메틸 피라졸-4-일 또는 $OC_{(1-2)}$ 알킬이고;

[0093] A^1 은 $C_{(1-2)}$ 알킬이며;

[0094] A^2 는 $C_{(1-2)}$ 알킬, $CH_2CH_2OCH_3$ 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



[0095]로 이루어진 군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있고;

[0096] R_a 는 OH , OCH_3 , F 또는 H 이며;

[0097] R^8 은 H , CH_3 , OCH_3 또는 F 이고;

[0098] R^9 은 H 이다.

[0099] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0100] R^1 은 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 폐닐 또는 옥사졸릴이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 이미다졸릴 및 폐닐은 $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl , $-CN$, OCH_3 또는 $N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환되며; Cl , OCH_3 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 이하의 추가의 기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0101] R^2 는 1-메틸-1,2,3-트라이아졸-5-일, 피리드-3-일, 1-메틸 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, N -아세틸-피페리딘-4-일, 1,2-다이메틸 이미다졸-5-일 또는 1-메틸 이미다졸-5-일이고;

[0102] R^3 은 OH 이며;

[0103] R^4 는 H 이고;

[0104] R^5 는 H , Cl , $-CN$, CF_3 , CH_3 또는 OCH_3 이며;

[0105] R^6 는 폐닐, 티오펜-2-일 또는 벤조티오펜-2-일이고; 여기서, 상기 폐닐은 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl , F , CF_3 또는 $-CN$ 으로 임의로 치환되며;

[0106] R^7 은 Cl , $-CN$, CH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$ 또는 $OC_{(1-2)}$ 알킬이고;

[0107] A^1 은 $C_{(1-2)}$ 알킬이며;

[0108] A^2 는 $C_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께, 인 환을 형성하고;

[0109] R^8 은 H , CH_3 , OCH_3 또는 F 이며;

[0110] R^9 은 H 이다.

[0111] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N -(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0112] R^1 은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N -옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 쿠나졸리닐, 신놀리닐, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 폐닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 티아디아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피리딜, 피리딜 N -옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 쿠나졸리닐, 신놀리닐, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 이미다졸릴, 폐닐, 티오페

닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐 및 피라졸릴은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬, C(O)NH₂, C(O)NHC₍₁₋₂₎알킬, C(O)N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎알킬, NH₂O₂C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, C(O)CF₃, SO₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHC₍₁₋₂₎알킬, SO₂N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, C(O)NHSO₂CH₃ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, C₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피롤릴 및 티아졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아다이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 C(O)NHC₍₁₋₂₎알킬, C(O)N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, NHC(O)C₍₁₋₄₎알킬, NH₂O₂C₍₁₋₄₎알킬, C(O)CF₃, SO₂CF₃, SO₂NHC₍₁₋₂₎알킬, SO₂N(C₍₁₋₂₎알킬)₂, C(O)NHSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃ (-(CH₂)₃OCH₃ 포함), SC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₄₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며;

[0113] R²는 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴, 티아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 이미다졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다질 및 피라지닐은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 또는 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아다이아졸릴 및 옥사다이아졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬로 임의로 치환되고; 상기 피라졸릴은 3개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;

[0114] R³는 H, OH, OCH₃ 또는 NH₂이고;

[0115] R⁴는 H 또는 F이며;

[0116] R⁵는 H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬, OH, C₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎알킬), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이고;

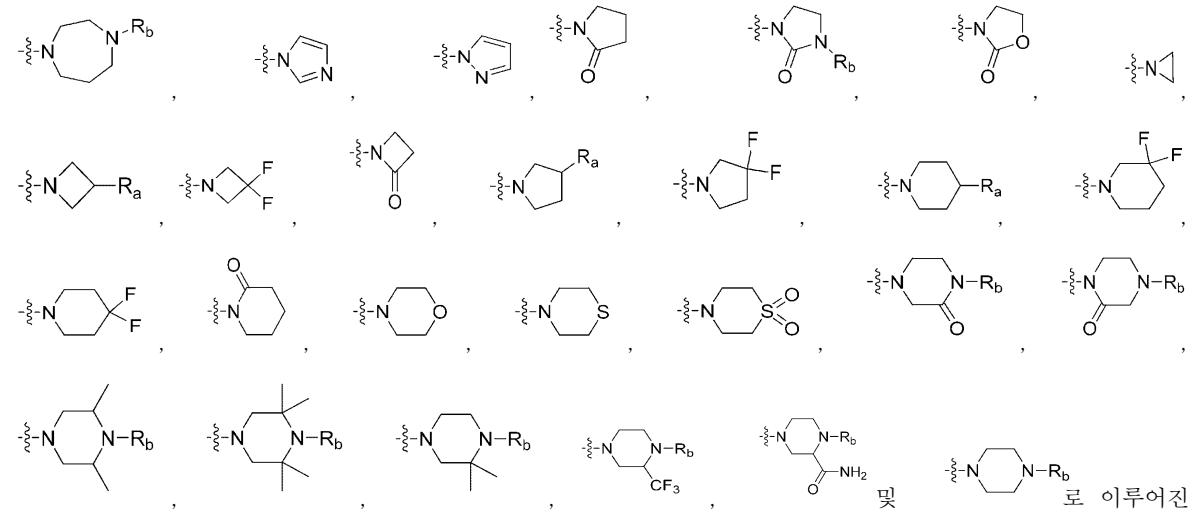
[0117] R⁶는 폐닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐은 Cl, F, CH₃, SCH₃, OC₍₁₋₄₎알킬, -CN, CONH₂, SO₂NH₂ 또는 SO₂CH₃로 임의로 치환되고; 상기 폐닐 또는 피리딜은 OCF₃, SO₂C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CHF₂, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, C₍₁₋₄₎알킬, C₍₃₋₄₎사이클로알킬, OC₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCO₍₁₋₂₎알킬, COC₍₁₋₂₎알킬, SCH₃, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, NH₂, NHC₍₁₋₂₎알킬 또는 OCH₂CF₃로 2회 이하로 임의로 치환되며; 여기서, 각 임의의 치환기의 선택은 독립적이고; 상기 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 CH₃로 임의로 치환되며;

[0118] R⁷은 H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₂OOC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, SCH₃, C₍₁₋₄₎알킬NA^{1,2} (CH₂NA^{1,2}² 포함), CH₂OC₍₂₋₃₎알킬NA^{1,2}, NA^{1,2}, C(O)NA^{1,2}, CH₂NHC₍₂₋₃₎알킬NA^{1,2}, CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎알킬NA^{1,2}, NHC₍₂₋₃₎알킬NA^{1,2}, N(CH₃)C₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2}, OC₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2}, OC₍₁₋₄₎알킬, OCH₂-(1-메틸)-이미다졸-2-일, 폐닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이고; 여기서, 상기 폐닐, 티오페닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 및 피리미디닐은 F, Cl, CH₃, CF₃ 및 OCH₃로 이루어진 군으로부

터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

[0119] A¹은 H 또는 C₍₁₋₄₎알킬이고;

[0120] A²는 H, C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OC₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OH, C(O)C₍₁₋₄₎알킬 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이거나; A¹ 및 A²는 이들이 부착된 질소와 함께,



군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있으며;

[0122] R_a는 H, OC₍₁₋₄₎알킬, CH₂OH, NH(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CF₃, SO₂CH₃ 또는 OH이고;

[0123] R_b는 H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎알킬, C(O)C₍₁₋₄₎알킬, SO₂C₍₁₋₄₎알킬, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-사이클로프로필, 페닐, CH₂-페닐 또는 C₍₃₋₆₎사이클로알킬이며;

[0124] R⁸은 H, C₍₁₋₃₎알킬(CH₃ 포함), OC₍₁₋₃₎알킬(OCH₃ 포함), CF₃, NH₂, NHCH₃, -CN 또는 F이고;

[0125] R⁹은 H 또는 F이다.

[0126] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0127] R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로파라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서 상기 피페리디닐, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 퀴놀리닐은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬, C(O)NH₂, C₍₁₋₄₎알킬, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, N(C₍₁₋₄₎알킬)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OH, CO₂H, CO₂C₍₁₋₄₎알킬, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, C₍₁₋₂₎알킬(CH₃ 포함), SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬(OCH₃ 포함), CF₃, -CN 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피롤릴 및 티아졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₂OC₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬(CH₃ 포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜 N-옥사이드는 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬, (CH₂)₂OC₃, -(CH₂)₃OCH₃ 포함), SC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₄₎알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개

이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고;

[0128] R^2 는 1-메틸 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸릴, 피리미디닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₃₎알킬-피페리디닐 (N-C₍₁₋₂₎알킬-피페리디닐 포함), 티아졸릴, 피리다질, 피라지닐, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이며; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴은 C₍₁₋₂₎알킬 (CH₃ 포함), SCH₃, OC₍₁₋₂₎알킬, CF₃, -CN, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드는 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬 (OCH₃ 포함), (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬 (CH₃ 포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OC₍₁₋₂₎알킬, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl 및 C₍₁₋₂₎알킬 (CH₃ 포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸 피라졸릴은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;

[0129] R^3 은 H, OH, OCH₃ 또는 NH₂이고;

[0130] R^4 는 H 또는 F이며;

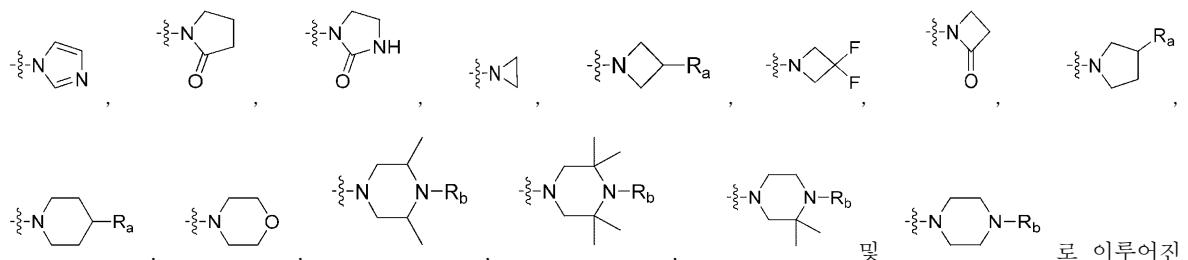
[0131] R^5 는 H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬, OH, C₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎알킬), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ 또는 4-하이드록시-피페리디닐이고;

[0132] R^6 는 페닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이며; 여기서, 상기 페닐 또는 피리딜은 OCF₃, SO₂C₍₁₋₄₎알킬 (SO₂CH₃ 포함), CF₃, CHF₂, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, C₍₁₋₄₎알킬 (CH₃ 포함), C₍₃₋₄₎사이클로알킬, OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₃ 포함), N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCO₍₁₋₂₎알킬 (NHCOCH₃ 포함), COC₍₁₋₂₎알킬 (COCH₃ 포함) 또는 SCH₃로 임의로 치환되고;

[0133] R^7 은 H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬CF₃, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎알킬, CF₃, SCH₃, CH₂NA^{1,2}, CH₂OC₍₂₋₃₎알킬NA^{1,2}, NA^{1,2}, C(O)NA^{1,2}, N(CH₃)C₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2}, OC₍₂₋₄₎알킬NA^{1,2}, OC₍₁₋₄₎알킬, OCH₂-(1-메틸)-이미다졸-2-일, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피라지닐 또는 피리미디닐이며; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴은 1개의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;

[0134] A^1 은 H 또는 C₍₁₋₄₎알킬이며;

[0135] A^2 는 H, C₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OC₍₁₋₄₎알킬, C₍₁₋₄₎알킬OH, C(O)C₍₁₋₄₎알킬 또는 OC₍₁₋₄₎알킬이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,

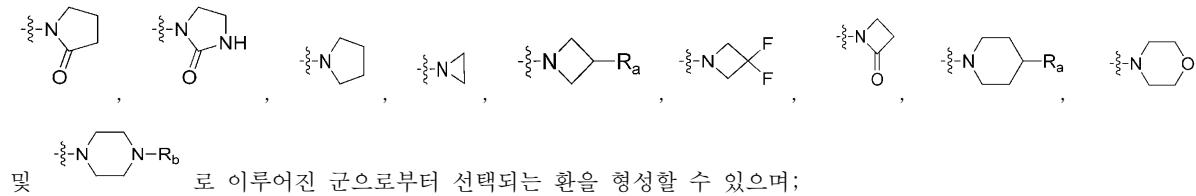


군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있고;

[0137] R_a 는 H, OC₍₁₋₄₎알킬, CH₂OH, NH(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F 또는 OH이며;

- [0138] R_b는 H, CO₂C(CH₃)₃, C₍₁₋₄₎알킬, C(O)C₍₁₋₄₎알킬 (C(O)CH₃ 포함), SO₂C₍₁₋₄₎알킬, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-사이클로프로필, 페닐, CH₂-페닐 또는 C₍₃₋₆₎사이클로알킬이고;
- [0139] R⁸은 H, CH₃, OCH₃ 또는 F이며;
- [0140] R⁹은 H 또는 F이다.
- [0141] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,
- [0142] R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다질, 피페리디닐, 테트라하이드로파라닐, 페닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 피리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 페닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 및 피라졸릴은 C(O)C₍₁₋₄₎알킬 (C(O)CH₃ 포함), C(O)NH₂, C₍₁₋₄₎알킬 (CH₃ 및 CH₂CH₃ 포함), CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₃ 포함), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ (N(CH₃)₂ 포함), -(CH₂)₃OCH₃, SC₍₁₋₄₎알킬 (SCH₃ 포함), OH, CO₂H, CO₂C(CH₃)₃ 포함), OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂ 또는 OCH₂OCH₃로 임의로 치환되며; Cl, OCH₃ 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;
- [0143] R²는 1-메틸 트라이아졸릴, 피리딜, 피리딜-N-옥사이드, 1-메틸 피라졸릴, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, N-아세틸 피페리디닐, 1-H-피페리디닐, N-Boc-피페리디닐, N-C₍₁₋₂₎알킬-피페리디닐, 티아졸릴, 피리다질, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸릴 또는 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴이고; 여기서, 상기 1-C₍₁₋₂₎알킬 이미다졸릴은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기, 또는 SCH₃ 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 피리딜 및 피리딜-N-옥사이드는 SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl 및 CH₃로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸릴, 옥사졸릴 및 아이속사졸릴은 2개 이하의 CH₃ 기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 피라졸릴은 2개 이하의 추가의 CH₃ 기로 임의로 치환되고;
- [0144] R³는 H, OH, OCH₃ 또는 NH₂이며;
- [0145] R⁴는 H 또는 F이고;
- [0146] R⁵는 H, Cl, -CN, CF₃, SC₍₁₋₄₎알킬 (SCH₃ 포함), OC₍₁₋₄₎알킬 (OC₍₁₋₃₎알킬 포함) OH, C₍₁₋₄₎알킬, N(CH₃)OCH₃, NH(C₍₁₋₄₎알킬) (NH(C₍₁₋₂₎알킬) 포함), N(C₍₁₋₄₎알킬)₂ (N(C₍₁₋₂₎알킬)₂ 포함) 또는 4-하이드록시-피페리디닐이며;
- [0147] R⁶는 페닐, 피리딜, 벤조티오페닐, 티오페닐, 피리미디닐, 피리다질 또는 피라지닐이고; 여기서, 상기 페닐 또는 피리딜은 OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, CONH₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOCH₃ 또는 COCH₃로 임의로 치환되며;
- [0148] R⁷은 H, Cl, -CN, C₍₁₋₄₎알킬, OC₍₁₋₄₎알킬CF₃ (OCH₂CF₃ 포함), OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎알킬 (OCH₂CH₂OCH₃ 포함), CF₃, SCH₃, NA¹A², C(O)NA¹A² (C(O)NHCH₃ 포함), N(CH₃)C₍₂₋₄₎알킬NA¹A² (N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A² 포함), OC₍₂₋₄₎알킬NA¹A² (OCH₂CH₂NA¹A² 포함), OC₍₁₋₄₎알킬 (OC₍₁₋₃₎알킬 포함), OCH₂-(1-메틸)-이미다졸-2-일, 이미다졸릴, 푸릴, 피라졸릴, 피리딜 또는 피리미디닐이고; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴은 1개의 CH₃ 기로 임의로 치환되며;
- [0149] A¹은 H 또는 C₍₁₋₄₎알킬이고;

[0150] A^2 는 H, $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $OC_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬OH, $C(O)C_{(1-4)}$ 알킬 ($C(O)C_{(1-2)}$ 알킬 포함) 또는 $OC_{(1-4)}$ 알킬 (OCH_3 포함)이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



[0152] R_a 는 H, F, $OC_{(1-4)}$ 알킬 (OCH_3 포함) 또는 OH이고;

[0153] R_b 는 $C_{(1-4)}$ 알킬 (CH_3 포함), $C(O)CH_3$ 또는 폐닐이며;

[0154] R^8 은 H, CH_3 , OCH_3 또는 F이고;

[0155] R^9 은 H 또는 F이다.

[0156] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2,5-트라이메틸-1H-이미다졸-4-일)메탄올, N-(2-((3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-4-하이드록시퀴놀린-2-일)옥시)에틸)아세트아미드 및 (3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(4-메틸파페라진-1-일)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 제외한 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0157] R^1 은 폐릴, 폐라졸릴, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 폐리딜, 폐리딜 N-옥사이드, 폐라지닐, 폐리미디닐, 폐리다질, 폐페리디닐, 테트라하이드로파라닐, 폐닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 또는 퀴놀리닐이고; 여기서, 상기 폐페리디닐, 폐리딜, 폐리딜 N-옥사이드, 이미다졸릴, 폐닐, 티오페닐, 벤즈옥사졸릴 및 폐라졸릴은 SO_2CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)NH_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Cl, F, -CN, OCH_3 , $N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, SCH_3 , OH, CO_2H , $CO_2C(CH_3)_3$ 또는 OCH_2OCH_3 로 임의로 치환되며; Cl, OCH_3 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 추가의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0158] R^2 는 1-메틸-1,2,3-트라이아졸릴, 폐리딜, 폐리딜-N-옥사이드, 1-메틸 폐라졸-4-일, 폐리미딘-5-일, 폐리다질, 폐라진-2-일, 아이속사졸릴, N-아세틸 폐페리디닐, 1-H-폐페리디닐, N-Boc-폐페리디닐, N- $C_{(1-2)}$ 알킬-폐페리디닐, 티아졸-5-일, 1-(3-메톡시프로필)-이미다졸-5-일 또는 1- $C_{(1-2)}$ 알킬 이미다졸-5-일 (1-에틸 이미다졸-5-일 및 1-메틸 이미다졸-5-일 포함)이고; 여기서, 상기 1- $C_{(1-2)}$ 알킬 이미다졸-5-일 (1-메틸 이미다졸-5-일 포함)은 2개 이하의 추가의 CH_3 기, 또는 SCH_3 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 치환기로 임의로 치환되며; 상기 폐리딜 및 폐리딜 N-옥사이드는 $C(O)NH_2$, -CN, OCH_3 , CF_3 , Cl 및 CH_3 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기로 임의로 치환되고; 상기 티아졸-5-일 및 아이속사졸릴은 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되며; 상기 1-메틸 폐라졸-4-일은 2개 이하의 추가의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

[0159] R^3 은 H, OH, OCH_3 또는 NH_2 이며;

[0160] R^4 는 H 또는 F이며;

[0161] R^5 는 H, Cl, -CN, CF_3 , SCH_3 , $OC_{(1-3)}$ 알킬 (OCH_3 포함), OH, $C_{(1-4)}$ 알킬 (CH_3 포함), $N(CH_3)OCH_3$, $NH(C_{(1-2)})$ 알킬, $N(C_{(1-2)})_2$ 또는 4-하이드록시-폐페리디닐이고;

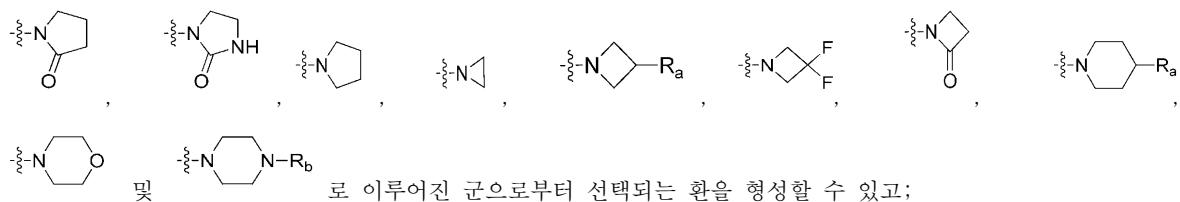
[0162] R^6 은 폐리딜, 폐닐, 벤조티오페닐 또는 티오페닐이며; 여기서, 상기 폐리딜 또는 폐닐은 OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 ,

CHF_2 , 이미다졸-1-일, 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, CH_3 , OCH_3 , Cl , F 또는 $-\text{CN}$ 으로 임의로 치환되고;

[0163] R^7 은 H , Cl , $-\text{CN}$, $C_{(1-4)}$ 알킬 ($C_{(1-3)}$ 알킬 포함), OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CF_3 , SCH_3 , $\text{NA}^{1,2}$, C(O)NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^{1,2}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^{1,2}$, $\text{OC}_{(1-3)}$ 알킬, $\text{OCH}_2-(1\text{-메틸})-\text{이미다졸-2-일}$, 이미다졸-2-일, 푸르-2-일, 피라졸-4-일, 피리드-3-일 또는 피리미딘-5-일이며; 여기서, 상기 이미다졸릴 또는 피라졸릴은 1개의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

[0164] A^1 은 H 또는 $C_{(1-4)}$ 알킬이며;

[0165] A^2 는 H , $C_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 $\text{OC}_{(1-4)}$ 알킬, $C_{(1-4)}$ 알킬 OH , $\text{C(O)C}_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



[0167] R_a 는 H , F , OCH_3 또는 OH 이며;

[0168] R_b 는 CH_3 또는 폐닐이고;

[0169] R^8 은 H , CH_3 , OCH_3 또는 F 이며;

[0170] R^9 은 H 또는 F 이다.

[0171] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0172] R^1 은 이미다졸릴, 피리미디닐, 트라이아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 폐닐 또는 옥사졸릴이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 이미다졸릴 및 폐닐은 SO_2CH_3 , C(O)CH_3 , CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-\text{CN}$, OCH_3 또는 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 임의로 치환되며; Cl , OCH_3 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 이하의 추가의 기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0173] R^2 는 1-메틸-1,2-3트라이아졸-5-일, 피리드-3-일, 1-메틸 피라졸-4-일, 티아졸-5-일, N-아세틸-피페리딘-4-일, 1,2-다이메틸 이미다졸-5-일 또는 1-메틸 이미다졸-5-일이고;

[0174] R^3 은 OH 이며;

[0175] R^4 는 H 이고;

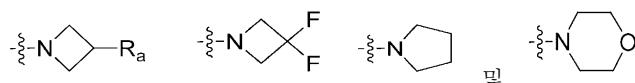
[0176] R^5 는 H , Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , CH_3 , OH , $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 또는 OCH_3 이며;

[0177] R^6 는 피리딜, 폐닐, 벤조티오페닐 또는 티오페닐이고; 여기서, 상기 피리딜 또는 폐닐은 피라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, CF_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl , F 또는 $-\text{CN}$ 으로 임의로 치환되며;

[0178] R^7 은 Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , $C_{(1-4)}$ 알킬, $\text{NA}^{1,2}$, C(O)NHCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 1-메틸 이미다졸-2-일, 1-메틸 피라졸-4-일 또는 $\text{OC}_{(1-2)}$ 알킬이고;

[0179] A^1 은 $C_{(1-2)}$ 알킬이며;

[0180] A^2 는 $C_{(1-2)}$ 알킬, $CH_2CH_2OCH_3$ 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



및

로

이루어진 군으로부터 선택되는 환을 형성할 수 있고;

[0182] R_a 는 OH , OCH_3 , F 이며;

[0183] R^8 은 H , CH_3 , OCH_3 또는 F 이고;

[0184] R^9 은 H 이다.

[0185] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0186] R^1 은 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피페리디닐, 폐닐 또는 옥사졸릴이고; 여기서, 상기 피페리디닐, 피리딜, 이미다졸릴 및 폐닐은 $C(O)CH_3$, CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-CN$, OCH_3 또는 $N(CH_3)_2$ 로 임의로 치환되며; Cl , OCH_3 및 CH_3 로부터 독립적으로 선택되는 1개 이하의 추가의 기로 임의로 치환되고; 상기 트라이아졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴은 1 또는 2개의 CH_3 기로 임의로 치환되며;

[0187] R^2 는 1-메틸-1,2,3-트라이아졸-5-일, 피리드-3-일, 1-메틸 폐라졸-4-일, 티아졸-5-일, N -아세틸-피페리딘-4-일, 1,2-다이메틸 이미다졸-5-일 또는 1-메틸 이미다졸-5-일이고;

[0188] R^3 은 OH 이며;

[0189] R^4 는 H 이고;

[0190] R^5 는 H , Cl , $-CN$, CF_3 , CH_3 또는 OCH_3 이며;

[0191] R^6 는 폐닐, 티오펜-2-일 또는 벤조티오펜-2-일이고; 여기서, 상기 폐닐은 폐라졸-1-일, 1,2,4-트라이아졸-1-일, OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl , F , CF_3 또는 $-CN$ 으로 임의로 치환되며;

[0192] R^7 은 Cl , $-CN$, CH_3 , NA^1A^2 , $C(O)NHCH_3$ 또는 $OC_{(1-2)}$ 알킬이고;

[0193] A^1 은 $C_{(1-2)}$ 알킬이며;

[0194] A^2 는 $C_{(1-2)}$ 알킬 또는 OCH_3 이거나; A^1 및 A^2 는 이들이 부착된 질소와 함께,



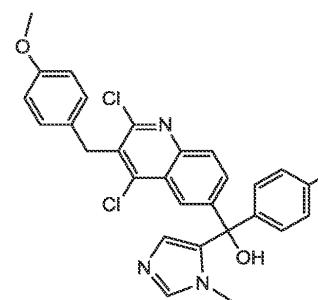
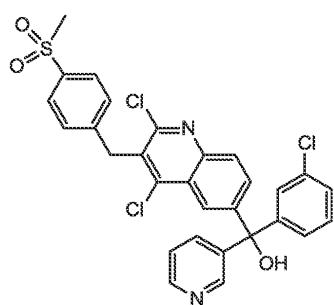
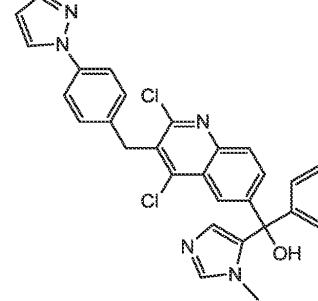
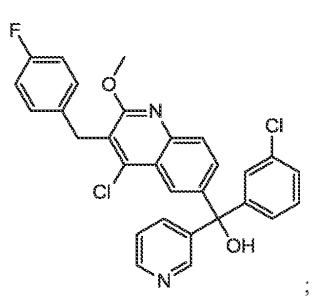
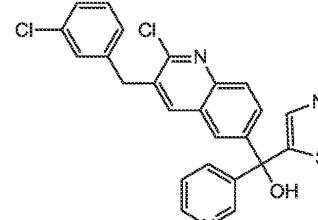
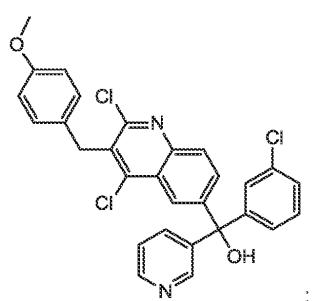
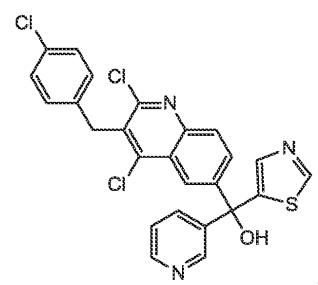
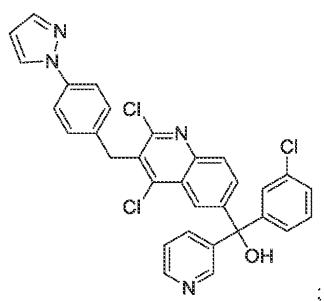
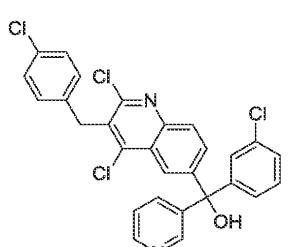
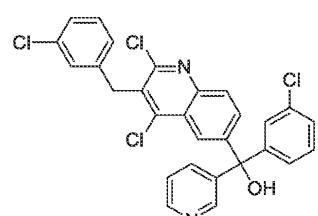
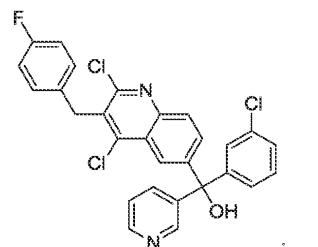
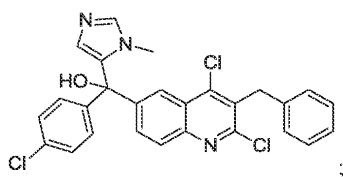
인

환을 형성할 수 있고;

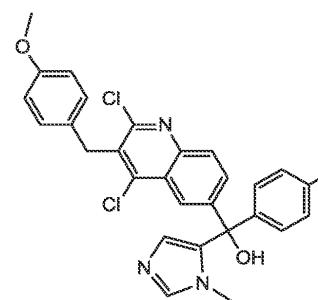
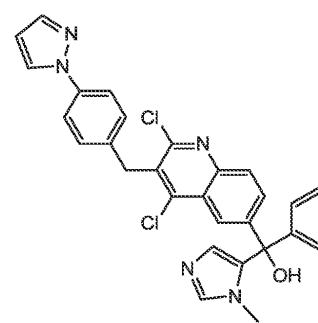
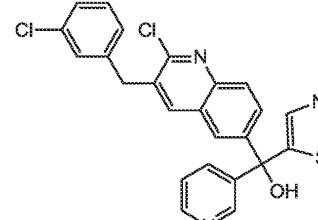
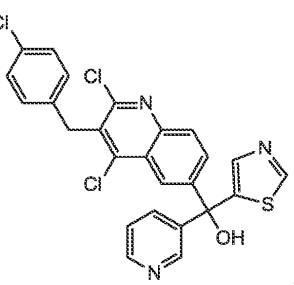
[0195] R^8 은 H , CH_3 , OCH_3 또는 F 이며;

[0196] R^9 은 H 이다.

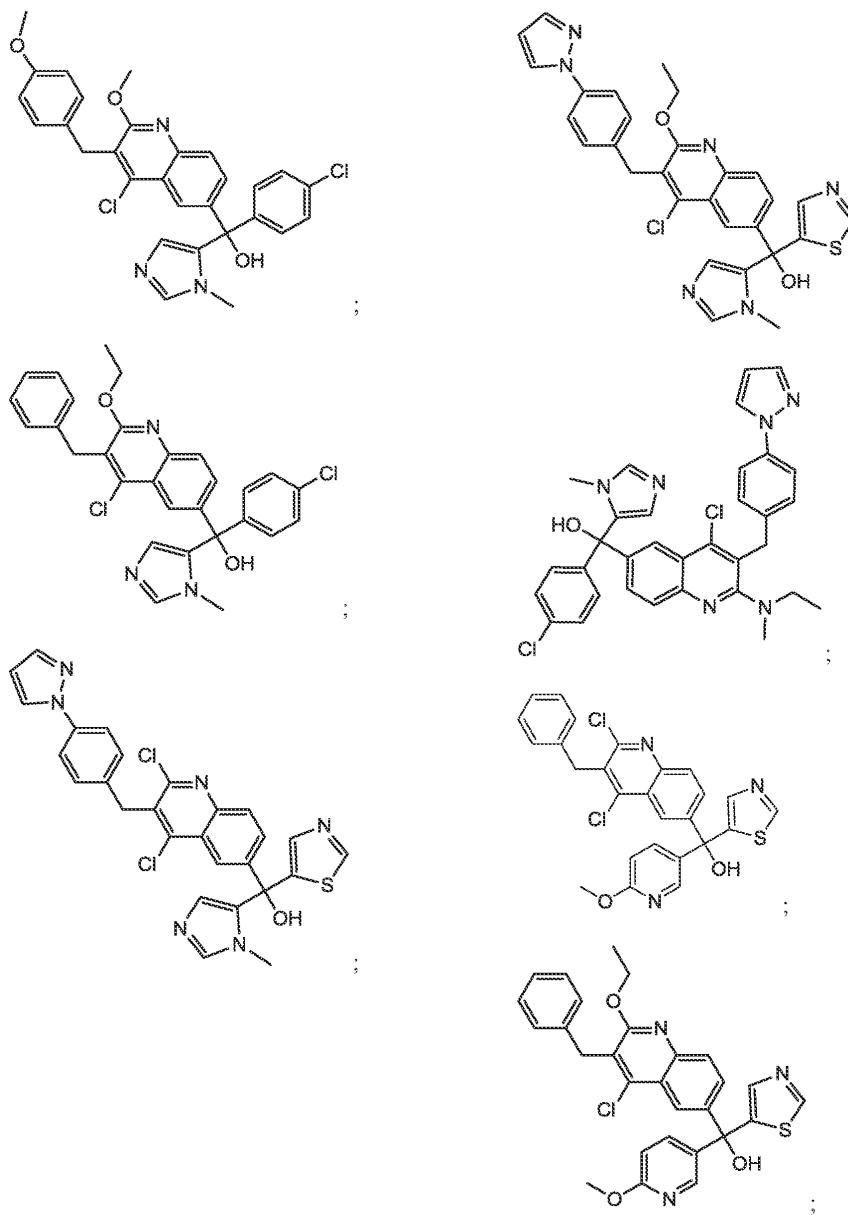
[0197] 본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



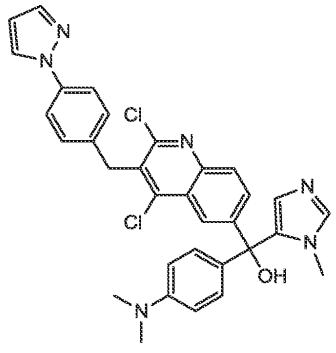
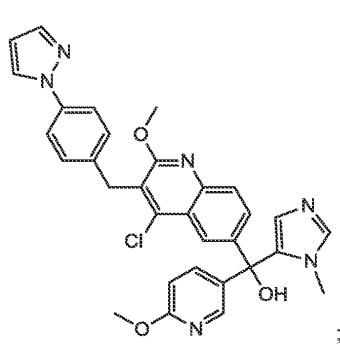
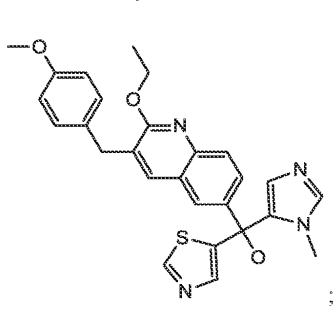
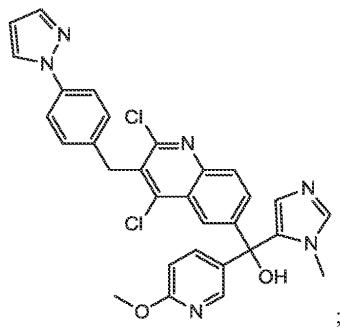
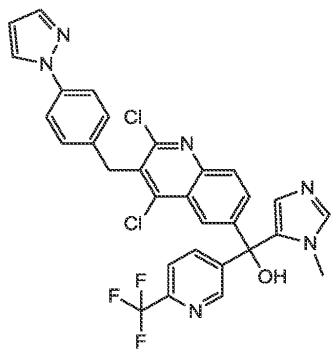
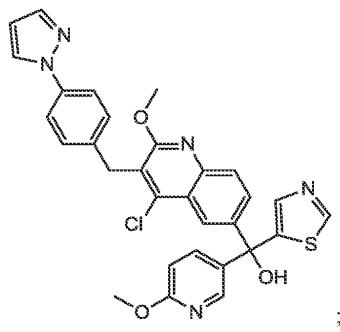
[0198]



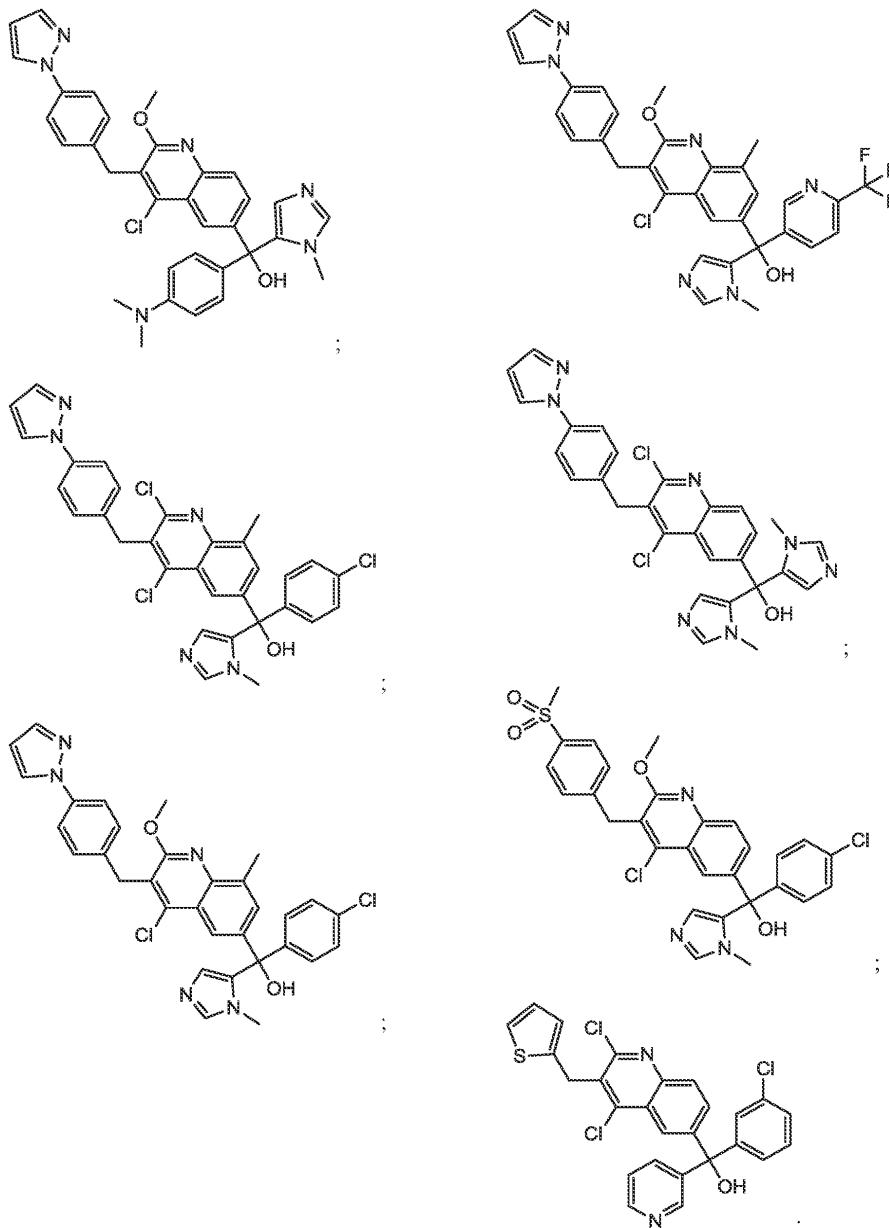
[0199]



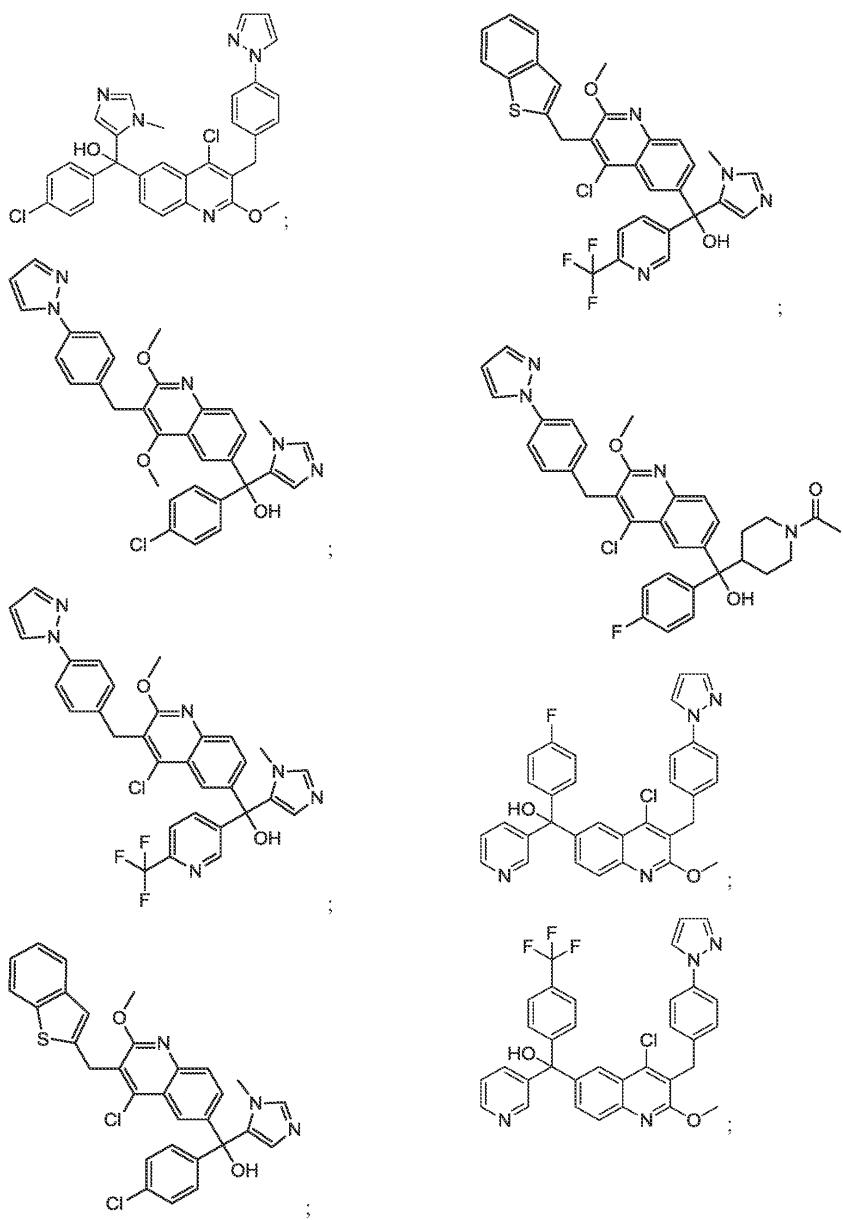
[0200]



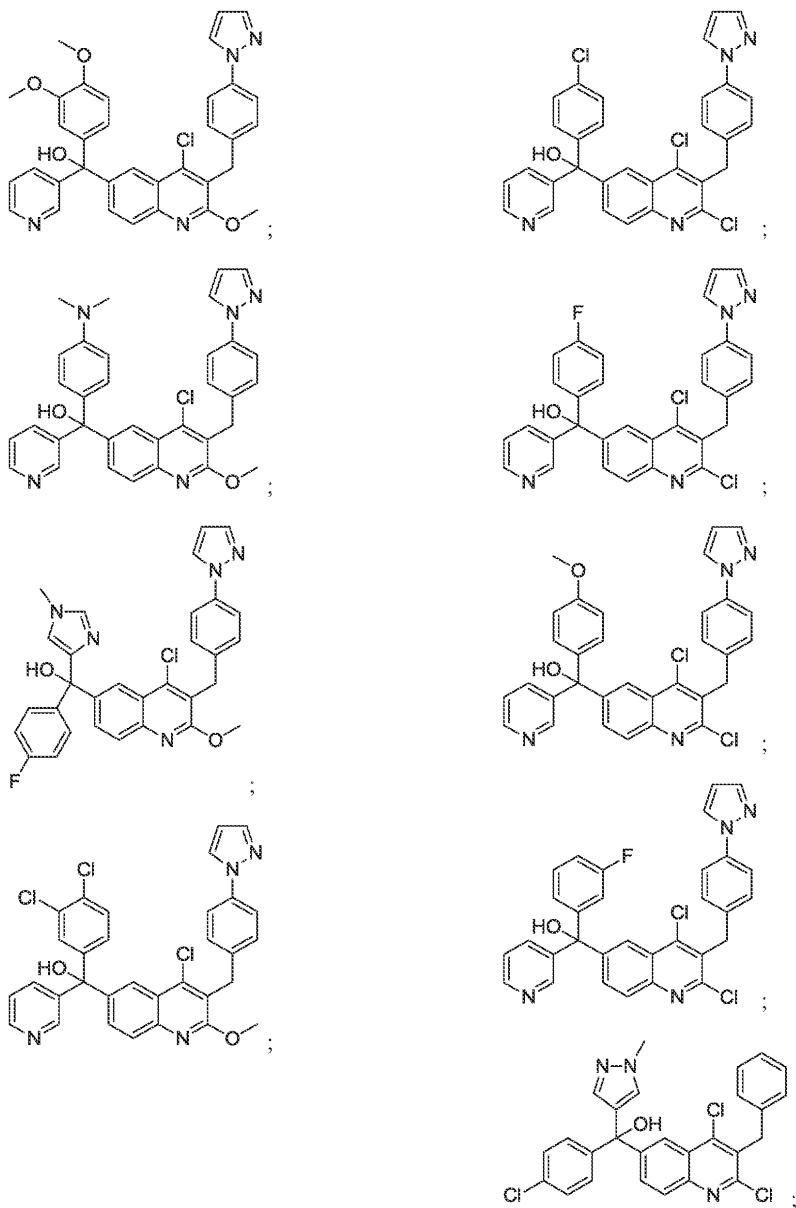
[0201]



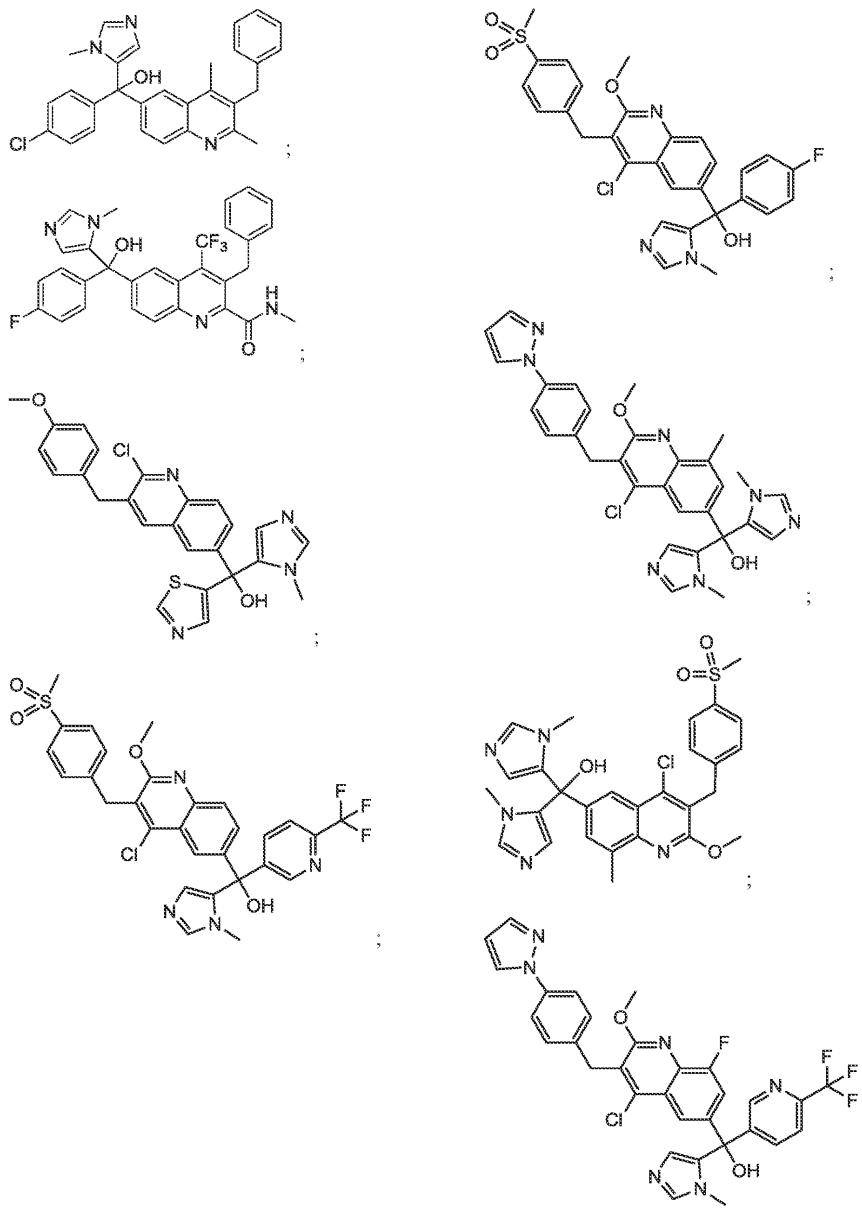
[0202]



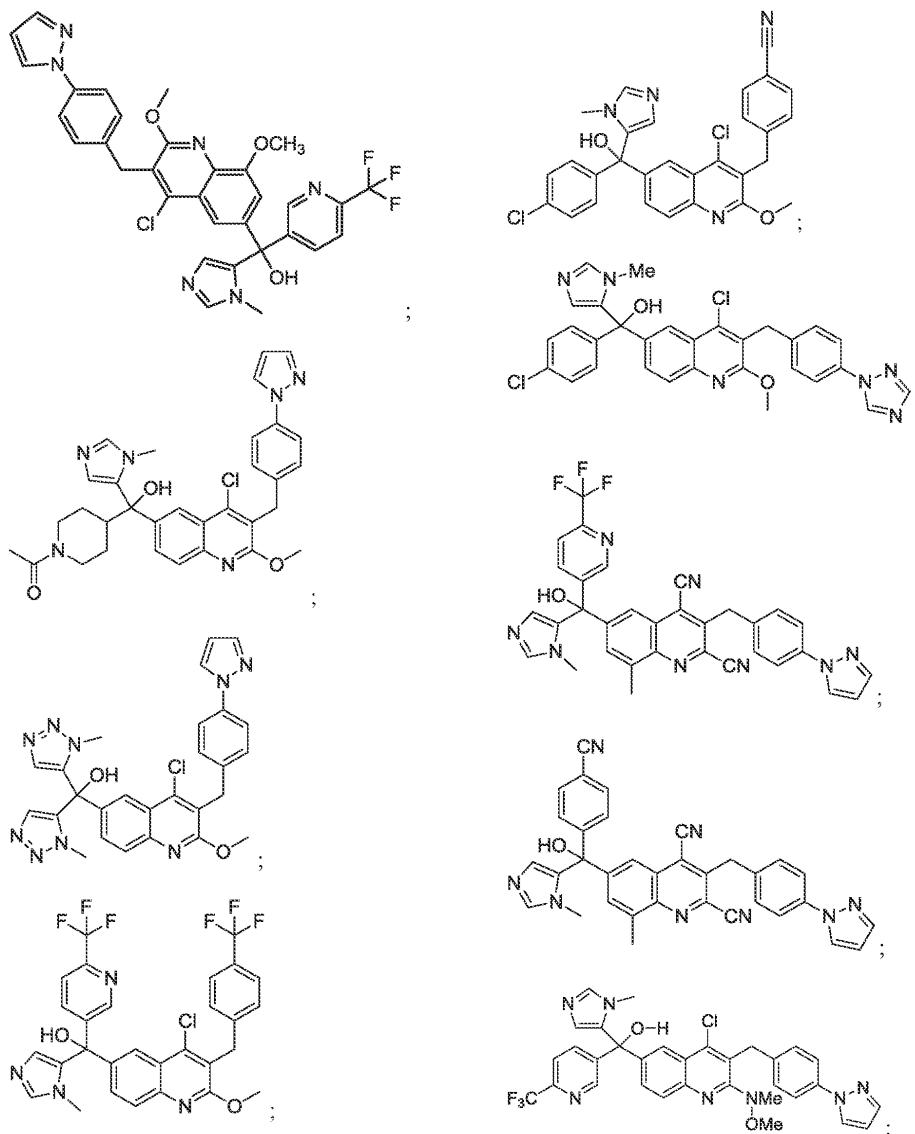
[0203]



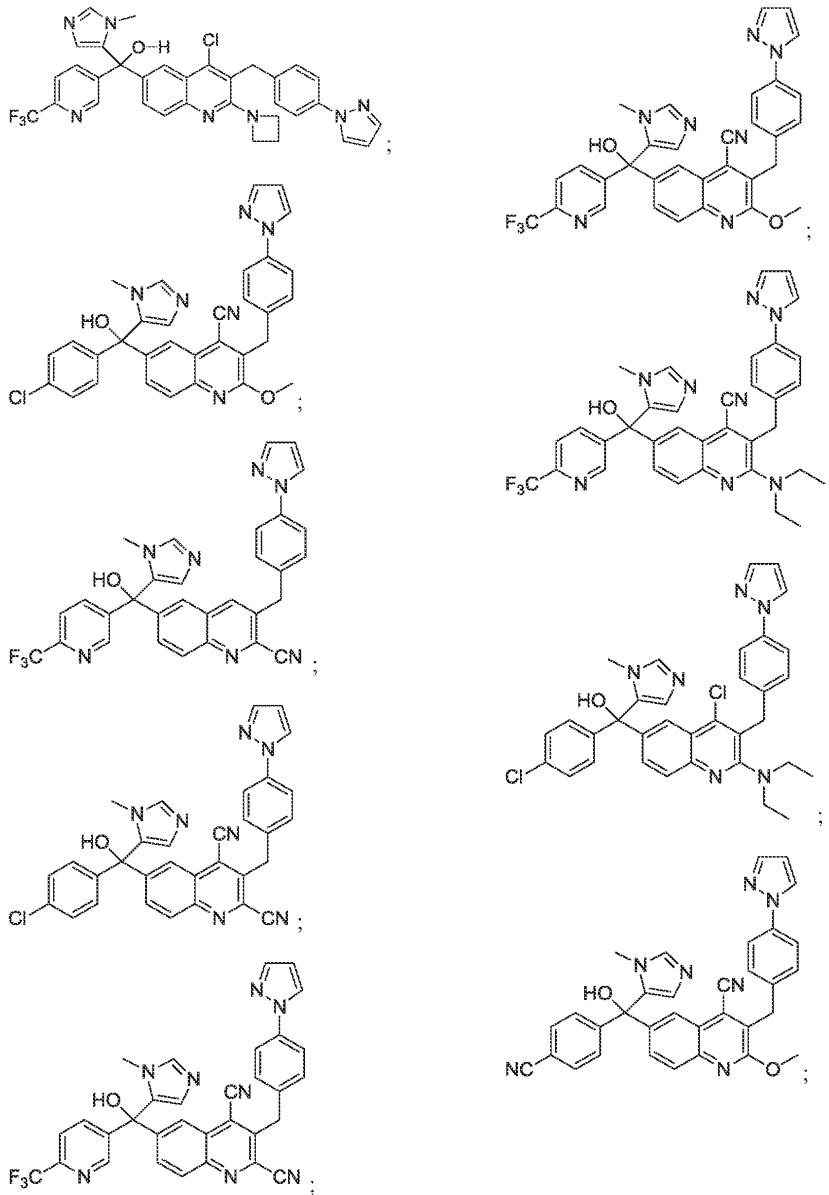
[0204]



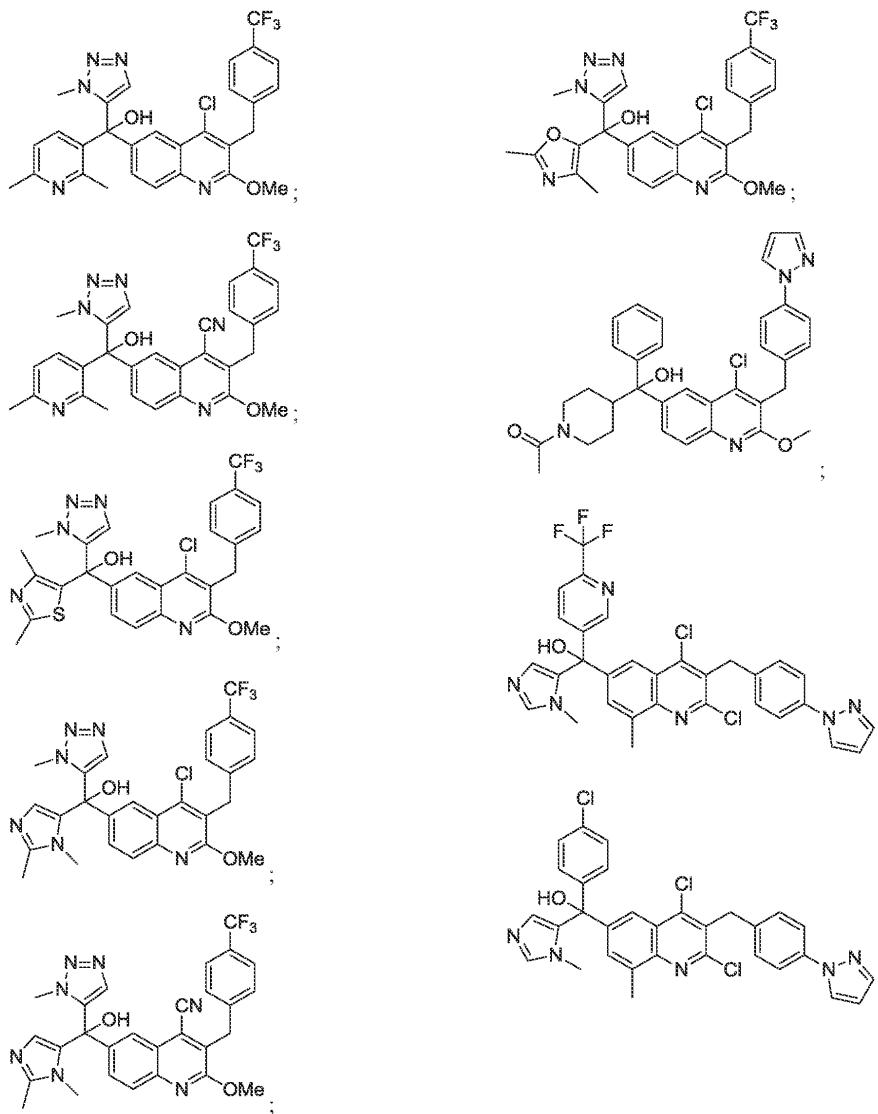
[0205]



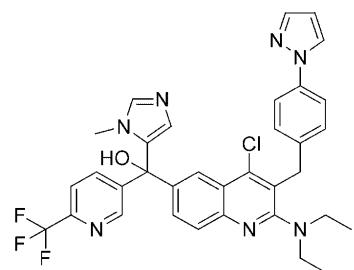
[0206]



[0207]

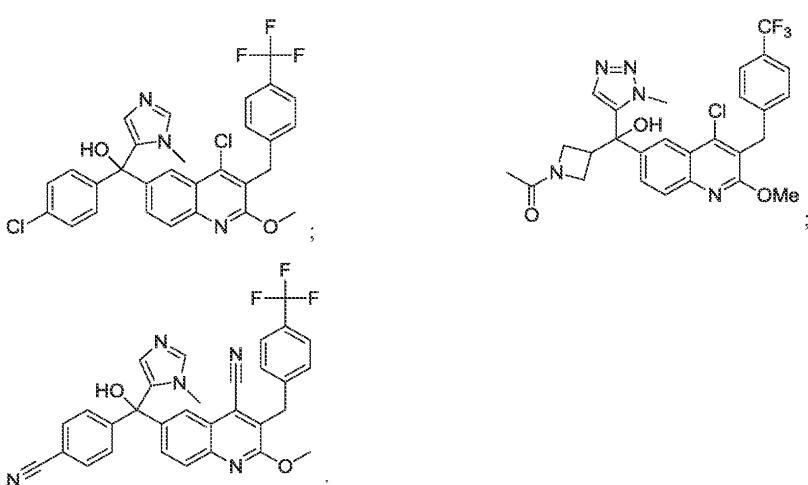
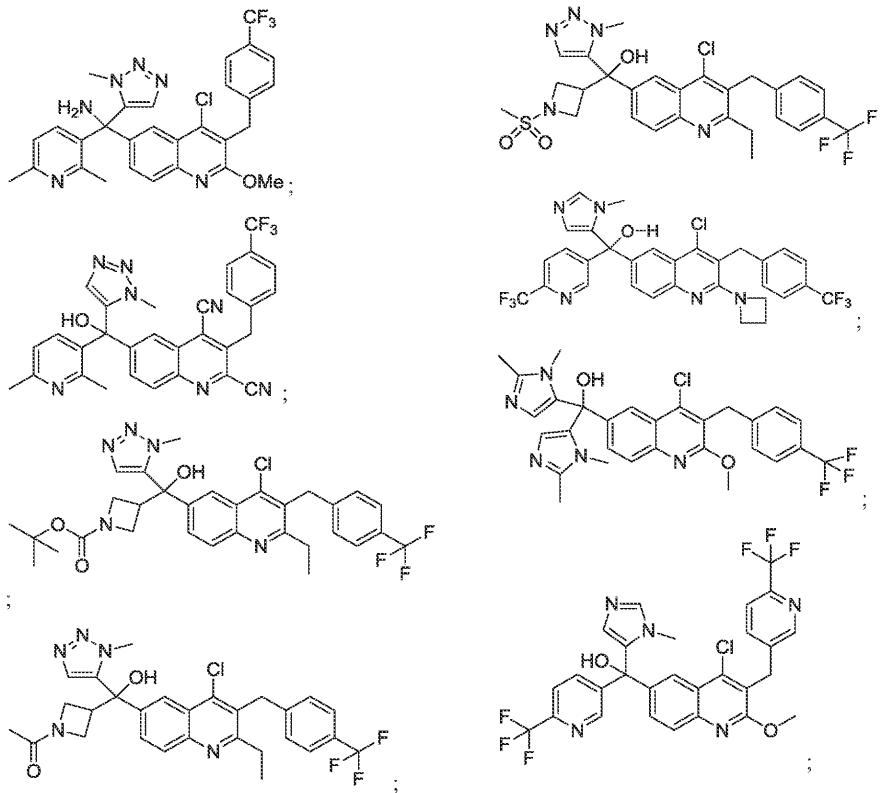


[0208]



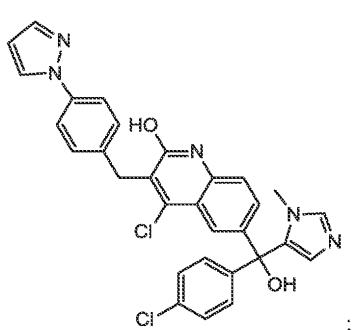
[0209]

본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0213] 본 발명의 다른 실시형태는 상술한 2개의 실시 형태의 조합 전체이다.

[0214] 본 발명의 다른 실시형태는

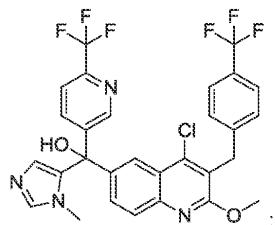
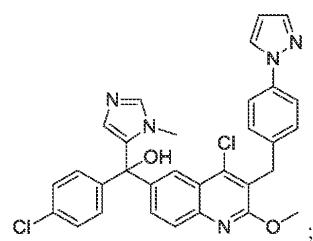
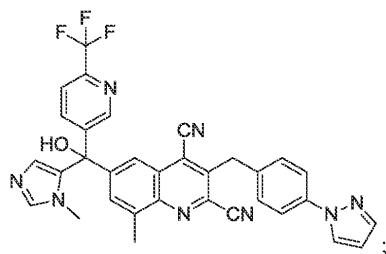
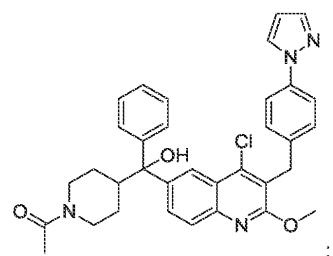
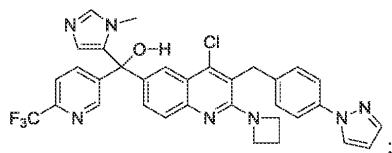
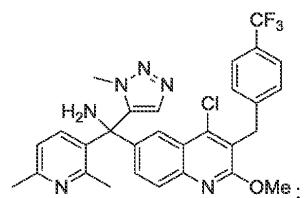
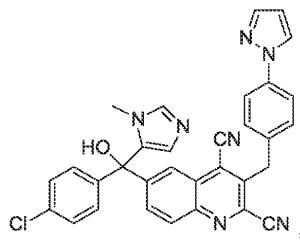
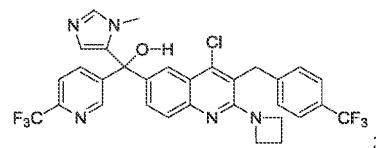
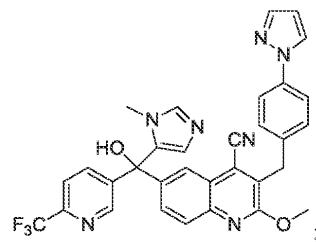
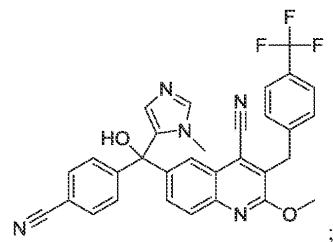


[0216]

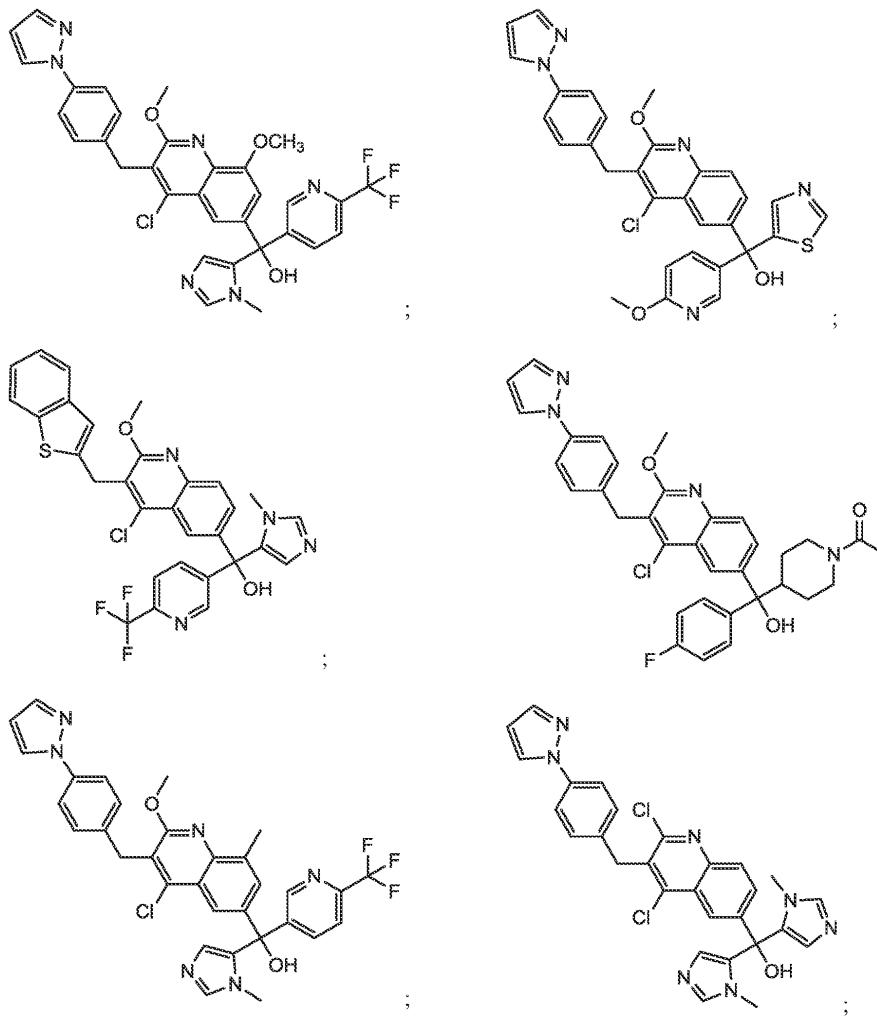
및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0217]

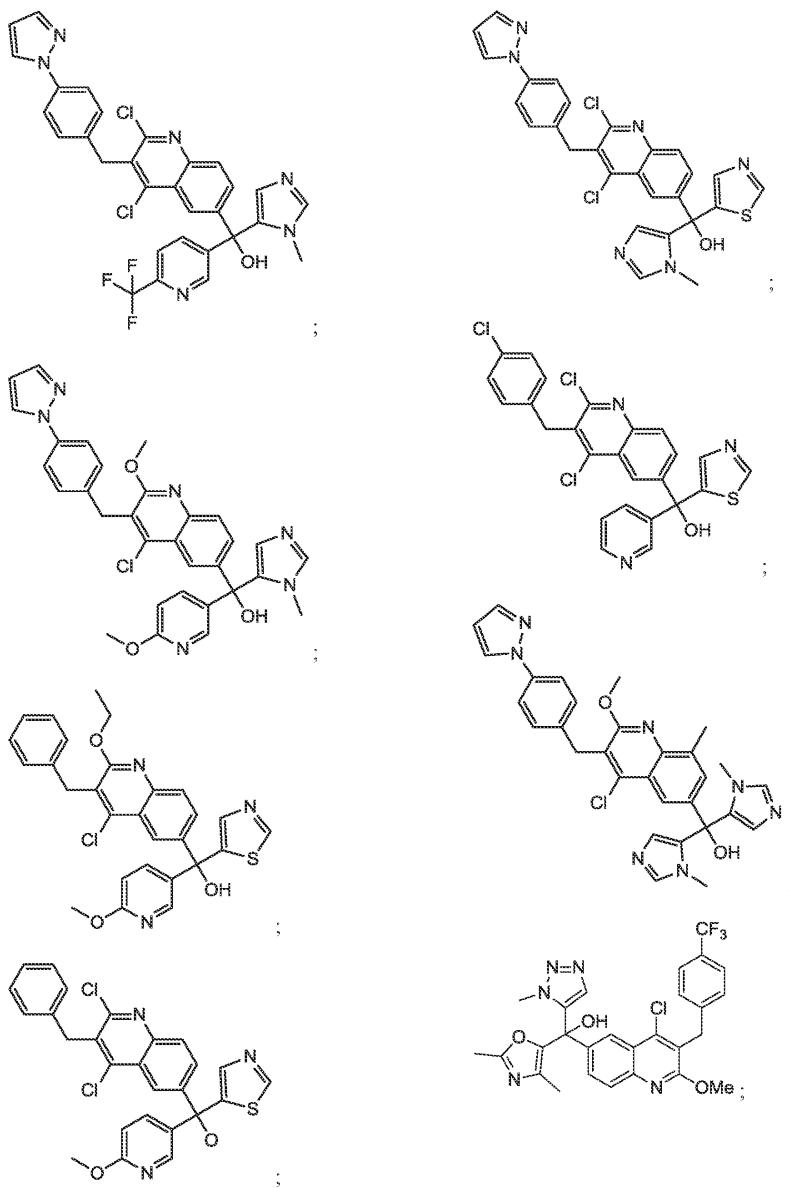
본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



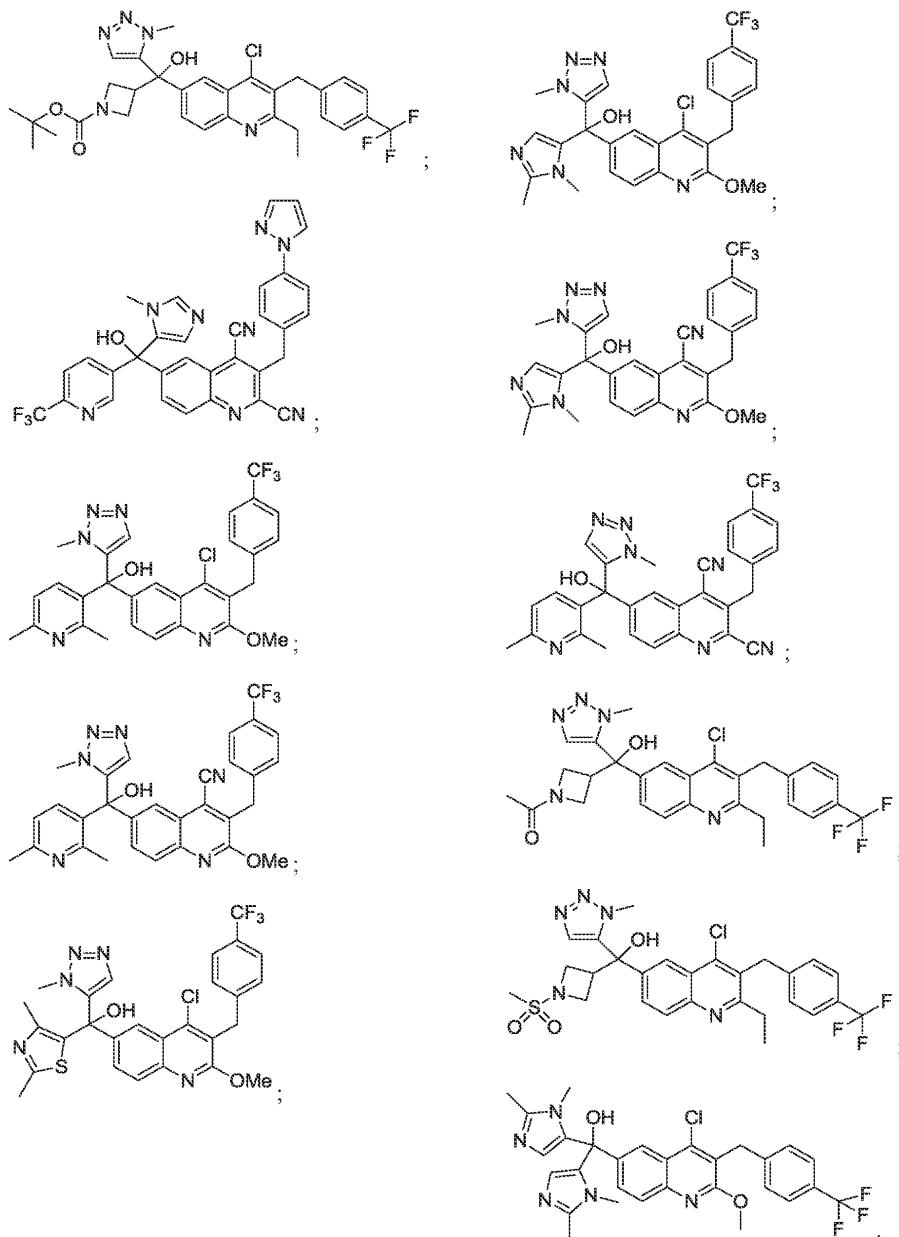
[0218]



[0219]

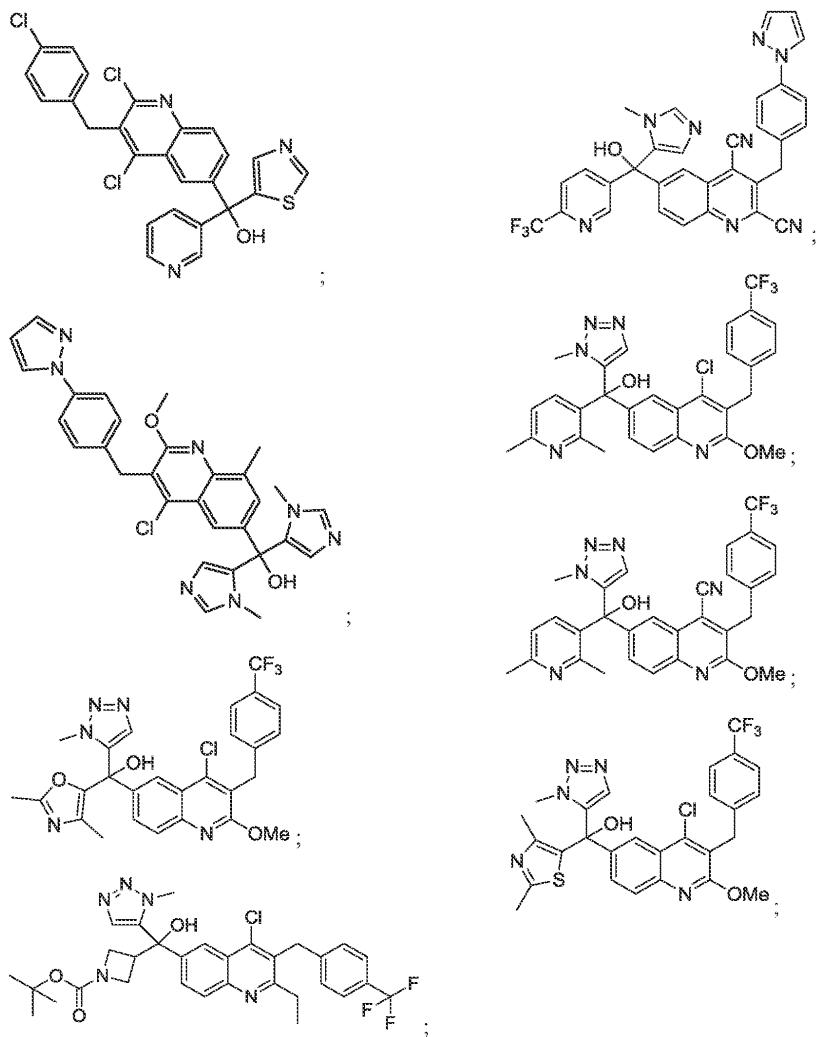


[0220]

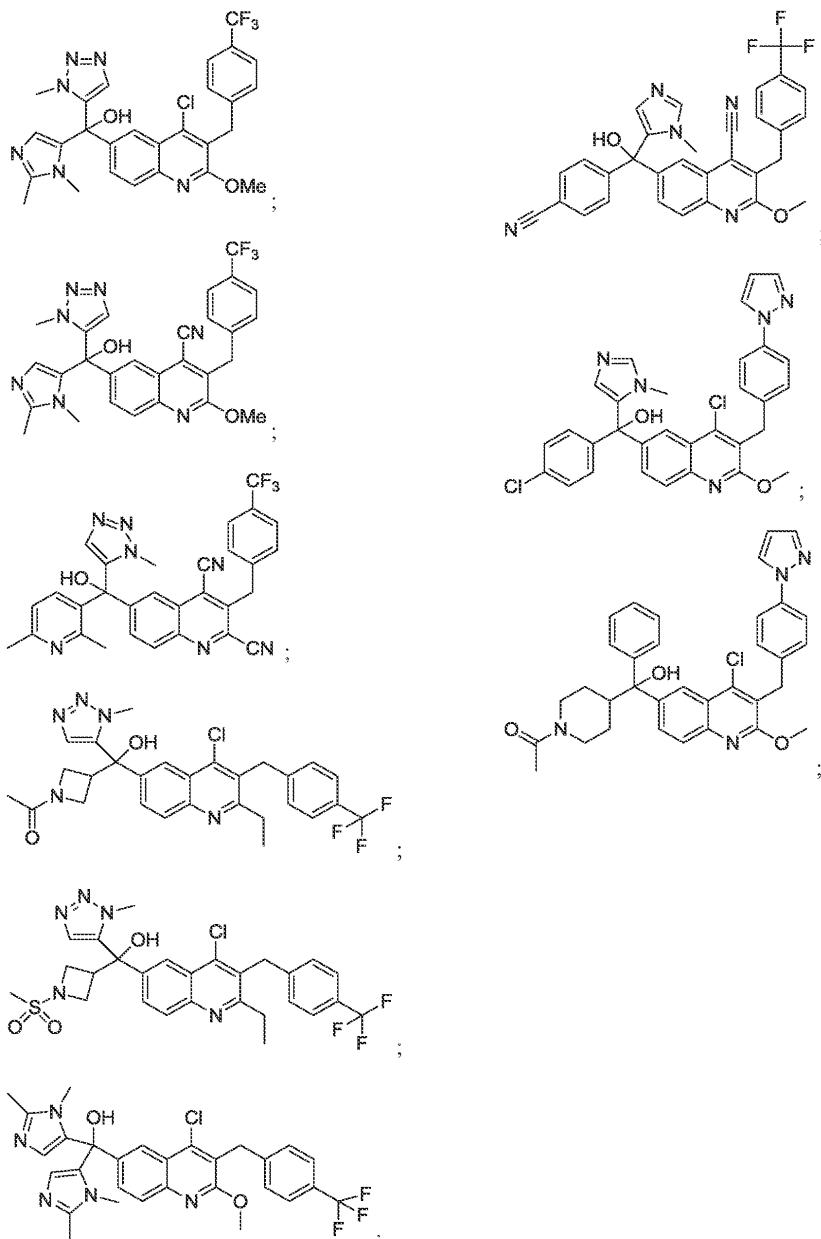


[0221]

본 발명의 다른 실시형태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0223]



[0224]

[0225] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에서,

[0226]

R^1 은 폐닐, 피리딜, 1-메틸-이미다졸-5-일, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일, 2,4-다이메틸-옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 상기 폐닐은 $-CN$ 또는 Cl 로 임의로 치환되며; 상기 피리딜은 2개 이하의 CH_3 기 또는 1개의 CF_3 기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴은 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

[0227]

R^2 는 N -아세틸 피페리디닐, N -아세틸-아제티딘-3-일, N -메틸설포닐-아제티딘-3-일, N -Boc-아제티딘-3-일, 피리딜, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일 또는 1-메틸-이미다졸-5-일이며, 여기서 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며;

[0228]

R^3 은 OH 이고;

[0229]

R^4 는 H 이며;

[0230] R^5 는 Cl, -CN 또는 OCH_3 이고;

[0231] R^6 는 페닐이며; 여기서, 상기 페닐은 피라졸릴, Cl 또는 CF_3 로 치환되고;

[0232] R^7 은 Cl, -CN, CH_2CH_3 또는 OCH_3 이며;

[0233] R^8 은 H 또는 CH_3 이고;

[0234] R^9 은 H이다.

[0235] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0236] R^1 은 페닐, 피리딜, 1-메틸-이미다졸-5-일, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일, 2,4-다이메틸-옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 상기 페닐은 -CN 또는 Cl로 임의로 치환되며; 상기 피리딜은 2개 이하의 CH_3 기 또는 1개의 CF_3 기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴은 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

[0237] R^2 는 피리딜, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일 또는 1-메틸-이미다졸-5-일이고, 여기서 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며;

[0238] R^3 은 OH이고;

[0239] R^4 는 H이며;

[0240] R^5 는 Cl, -CN 또는 OCH_3 이고;

[0241] R^6 는 페닐이며; 여기서, 상기 페닐은 피라졸릴, Cl 또는 CF_3 로 치환되고;

[0242] R^7 은 Cl, -CN, CH_2CH_3 또는 OCH_3 이며;

[0243] R^8 은 H 또는 CH_3 이고;

[0244] R^9 은 H이다.

[0245] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,

[0246] R^1 은 페닐, 피리딜, 1-메틸-이미다졸-5-일, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일, 2,4-다이메틸-옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 상기 페닐은 -CN 또는 Cl로 임의로 치환되며; 상기 피리딜은 2개 이하의 CH_3 기 또는 1개의 CF_3 기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴은 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되고;

[0247] R^2 는 피리딜, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일 또는 1-메틸-이미다졸-5-일이고, 여기서 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며;

[0248] R^3 은 OH이고;

[0249] R^4 는 H이며;

[0250] R^5 는 Cl, -CN 또는 OCH_3 이고;

[0251] R^6 는 페닐이며; 여기서, 상기 페닐은 피라졸릴, Cl 또는 CF_3 로 치환되고;

- [0252] R^7 은 Cl, -CN, 또는 CH_2CH_3 이며;
- [0253] R^8 은 H 또는 CH_3 이고;
- [0254] R^9 은 H이다.
- [0255] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,
- [0256] R^1 은 폐닐, 피리딜, 1-메틸-이미다졸-5-일, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일, 2,4-다이메틸-옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 상기 폐닐은 -CN 또는 Cl로 임의로 치환되며; 상기 피리딜은 2개 이하의 CH_3 기 또는 1개의 CF_3 기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴은 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되고;
- [0257] R^2 는 N-아세틸 피페리디닐, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일 또는 N-Boc-아제티딘-3-일이며;
- [0258] R^3 은 OH이고;
- [0259] R^4 는 H이며;
- [0260] R^5 는 Cl, -CN 또는 OCH_3 이고;
- [0261] R^6 는 폐닐이며; 여기서, 상기 폐닐은 피라졸릴, Cl 또는 CF_3 로 치환되고;
- [0262] R^7 은 Cl, -CN 또는 CH_2CH_3 이며;
- [0263] R^8 은 H 또는 CH_3 이고;
- [0264] R^9 은 H이다.
- [0265] 본 발명의 다른 실시형태 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에서,
- [0266] R^1 은 폐닐, 피리딜, 1-메틸-이미다졸-5-일, 1-메틸-1,2,3트라이아졸-5-일, 2,4-다이메틸-옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 여기서 상기 폐닐은 -CN 또는 Cl로 임의로 치환되며; 상기 피리딜은 2개 이하의 CH_3 기 또는 1개의 CF_3 기로 임의로 치환되고; 상기 1-메틸-이미다졸-5-일은 추가의 메틸기로 임의로 치환되며; 상기 티아졸릴은 2개 이하의 CH_3 기로 임의로 치환되고;
- [0267] R^2 는 N-아세틸 피페리디닐, N-아세틸-아제티딘-3-일, N-메틸설포닐-아제티딘-3-일 또는 N-Boc-아제티딘-3-일이며;
- [0268] R^3 은 OH이고;
- [0269] R^4 는 H이며;
- [0270] R^5 는 Cl, -CN 또는 OCH_3 이고;
- [0271] R^6 는 폐닐이며; 여기서, 상기 폐닐은 피라졸릴, Cl 또는 CF_3 로 치환되고;
- [0272] R^7 은 Cl, -CN, CH_2CH_3 또는 OCH_3 이며;
- [0273] R^8 은 H 또는 CH_3 이고;

[0274] R^9 은 H이다.

[0275] 본 발명의 다른 실시 형태는 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0276] 본 발명은 또한 ROR_{Yt} 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, ROR_{Yt} 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환을 예방, 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0277] 본 발명은 안과 질환, 포도막염, 죽상 동맥경화증, 류머티스성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 신염, 기관 동종이식거부, 폐섬유증, 낭포성 섬유증, 신부전, 당뇨병 및 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 망막염, 당뇨병성 미세 혈관병증, 결핵, 만성 폐쇄성 폐질환, 사코이드증, 침습성 포도상구균감염증 (*invasive staphylococca*), 백내장 수술 후 염증, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 만성 두드러기, 전신 홍반 루푸스, 천식, 알러지성 천식, 스테로이드 내성 천식, 호중구성 천식, 치주 질환, 치주염, 치은염, 잇몸 질환, 화장성 심근병증, 심근경색, 심근염, 만성 심부전, 혈관 협착, 재협착, 재관류 장애, 사구체신염, 고형 종양 및 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 악성 골수종, 호지킨병, 및 방광, 유방, 자궁 경부, 결장, 폐, 전립선 또는 위의 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 예방하거나 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0278] 본 발명은 류머티스성 관절염, 건선, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병 및 궤양성 대장염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0279] 본 발명은 류머티스성 관절염, 건선, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병 및 궤양성 대장염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0280] 본 발명은 류머티스성 관절염, 건선, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 호중구성 천식, 스테로이드 내성 천식, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스 및 궤양성 대장염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0281] 본 발명은 류머티스성 관절염 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0282] 본 발명은 류머티스성 관절염 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 조성물 또는 약제를 하나 이상의 항염증제 또는 면역억제제와의 병용 요법으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에서 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0283] 본 발명은 류머티스성 관절염인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0284] 본 발명은 건선인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0285] 본 발명은 만성 폐쇄성 폐질환인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0286] 본 발명은 건선성 관절염인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치

료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0287] 본 발명은 강직성 척추염인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0288] 본 발명은 크론병인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0289] 본 발명은 궤양성 대장염인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0290] 본 발명은 호중구성 천식인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0291] 본 발명은 스테로이드 내성 천식인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0292] 본 발명은 다발성 경화증인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0293] 본 발명은 전신 홍반 루푸스인 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0294] 본 발명은 또한 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여함으로써 포유동물에서 ROR γ t 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0295] 본 발명은 염증성 장질환, 류마티스성 관절염, 건선, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 호중구성 천식, 스테로이드 내성 천식, 다발성 경화증 및 전신 홍반 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되는 증후군, 장애 또는 질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 증후군, 장애 또는 질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0296] 본 발명은 크론병인 염증성 장질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 염증성 장질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

[0297] 본 발명은 궤양성 대장염인 염증성 장질환의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 염증성 장질환을 치료하거나 개선시키는 방법을 제공한다.

정의

[0299] 본 발명의 방법과 관련해서 용어 "투여하는"은, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 사용함으로써, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 증후군, 장애 또는 질환을 치료적으로 또는 예방적으로, 예방하거나, 치료하거나 개선시키는 방법을 의미한다. 이러한 방법은 유효량의 상기 화합물, 화합물 형태, 조성물 또는 약제를 치료 과정 중에 다른 시간에 또는 배합 형태로 동시에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법은 모든 공지된 치료상 처치 요법을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0300] 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되어 있고, ROR γ t 이상 발현 또는 ROR γ t 과발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환이 발병할 위험이 있는(발병하기 쉬운) 동물, 전형적으로 포유동물, 전형적으로 인간일 수 있는 환자, 또는 ROR γ t 이상 발현 또는 ROR γ t 과발현과 관련된 증후군, 장애 또는 질환을 수반하는 염증 상태를 앓고 있는 환자를 말한다.

[0301] 용어 "유효량"이란 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의가 추구하고 있는 치료 중인 증후군, 장애 또는 질환의 증상을 예방하거나, 치료하거나 개선시키는 것을 포함하는, 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0302] 본 명세서에 사용되는 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물, 및 특정량의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0303] 용어 "알킬"은 달리 나타내지 않으면, 12개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자의 선형 및 분지쇄 라디칼을 말하며, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 헥실, 아이소헥실, 헵틸, 옥틸, 2,2,4-트라이메틸펜틸, 노닐, 테실, 운데실 및 도데실을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 알킬기는 1개의 OCH_3 , 1개의 OH 또는 2개 이하의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있다.

[0304] 용어 " $\text{C}_{(a-b)}$ " (여기서, a 및 b 는 탄소 원자의 지정된 수를 말하는 정수임)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 사이클로알킬 라디칼, 또는 알킬이 a 내지 b 개의 탄소 원자를 포함하는 접두사 어근으로 나타나는 라디칼의 알킬 부분을 말한다. 예를 들어, $\text{C}_{(1-4)}$ 는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 포함하는 라디칼을 나타낸다.

[0305] 용어 "사이클로알킬"은 단일 고리 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 포화 또는 부분 불포화 단환식 또는 이환식 탄화수소 고리 라디칼을 의미한다. 전형적인 사이클로알킬 라디칼은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 추가의 예에는 $\text{C}_{(3-6)}$ 사이클로알킬, $\text{C}_{(5-8)}$ 사이클로알킬, 데카하이드로나프탈레닐 및 2,3,4,5,6,7-헥사하이드로-1H-인데닐이 포함된다. 사이클로알킬기는 1개의 OCH_3 , 1개의 OH 또는 2개 이하의 불소 원자로 임의로 치환될 수 있다.

[0306] 본 명세서에 사용되는 용어 "티오페닐"은 하기 구조를 갖는 분자로부터 수소 원자를 제거하여 형성된 라디칼을



설명하기 위한 것이다:

약제학적으로 허용가능한 염

[0307] 약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 염에는, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에테테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아사닐레이트, 헥실레소시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말례에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈اكت루로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트 및 트라이에티오다이드가 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 유기 또는 무기 산에는 또한, 요오드화수소산, 과염소산, 황산, 인산, 프로피온산, 글리콜산, 메탄설퐧산, 하이드록시에탄설퐧산, 옥살산, 2-나프탈렌설퐧산, p-톨루엔설퐧산, 사이클로헥산설퐧산, 사카린산 또는 트라이플루오로아세트산이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0308] 약제학적으로 허용가능한 염기성/양이온성 염에는, 알루미늄, 2-아미노-2-하이드록시메틸-프로판-1,3-다이올(트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트로메탄 또는 "트리스 (TRIS)"로도 알려져 있음), 암모니아, 벤자린, t-부틸아민, 칼슘, 칼슘 글루코네이트, 수산화칼슘, 클로로프로카인, 콜린, 콜린 바이카르보네이트, 콜린 클로라이드, 사이클로헥실아민, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 리튬, LiOMe, L-라이신, 마그네슘, 메글루민, NH_3 , NH_4OH , N-메틸-D-글루카민, 피페리딘, 칼륨, 칼륨-t-부톡사이드, 수산화칼륨(수성), 프로카인, 퀴닌, 나트륨, 탄산나트륨, 나트륨-2-에틸헥사노에이트, 수산화나트륨, 트라이에탄올아민 또는 아연이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

사용 방법

[0309] 본 발명은 ROR γ t 매개 염증성 증후군, 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제를 투여하는 것을 포함하는, ROR γ t 매개 염증성 증후군, 장애

또는 질환을 예방하거나, 치료하거나 개선시키는 방법에 관한 것이다.

[0312] ROR_{y t}가 ROR_y의 N-말단 아이소형이므로, ROR_{y t}의 조절제인 본 발명의 화합물도 ROR_y의 조절제일 것으로 인식된다. 따라서, "ROR_{y t} 조절제"의 메카니즘 설명은 ROR_y 조절제도 포함하는 것으로 의도된다.

[0313] ROR_{y t} 조절제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량 또는 1일 분할 용량으로, 약 0.5 mg 내지 약 10 g, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 5 g의 용량 범위 내의 유효량으로 투여될 수 있다. 투여되는 용량은 투여 경로, 수용자의 건강, 체중 및 연령, 치료 빈도, 및 병용 및 비관련 치료의 여부와 같은 인자들에 의해 영향을 받을 것이다.

[0314] 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 치료적 유효량은 원하는 효과에 따라 변할 것임이 당업자에게 명백하다. 따라서, 투여될 최적 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 강도 및 병상의 진행 정도에 따라 변할 것이다. 또한, 대상 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료될 특정 대상과 관련된 인자에 의해, 용량을 적절한 치료 레벨로 조정하는 것이 필요하게 될 것이다. 따라서, 상기 용량은 평균적인 경우의 예이다. 물론 더 많거나 더 적은 용량 범위가 유익한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 그러한 경우도 본 발명의 범주 내이다.

[0315] 화학식 I의 화합물은 임의의 공지의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예시적인 담체는 임의의 적절한 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제, 및 등장제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 또한 제형의 성분일 수 있는 예시적 부형제는 충전제, 결합제, 봉해제 및 윤활제를 포함한다.

[0316] 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 통상적인 비독성 염 또는 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성되는 사차 암모늄염을 포함한다. 그러한 산부가염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 시트레이트, 캄포레이트, 도데실설페이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 설페이트 및 타르트레이트를 포함한다. 염기 염은 암모늄염, 나트륨 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 다이사이클로헥실아미노 염과 같은 유기 염기와의 염 및 아르기닌과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소 함유 기는 예를 들어, 알킬 할라이드로 사차화될 수 있다.

[0317] 본 발명의 약제학적 조성물은 그들의 의도한 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예로는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 구강 (buccal) 또는 안구 경로에 의한 투여가 포함된다. 대안적으로 또는 동시에, 경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적절한 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액, 예를 들어, 수용성 염, 산성 용액, 알칼리성 용액, 텍스트로오스-물 용액, 등장성 탄수화물 용액 및 사이클로텍스트린 포접 복합체를 포함한다.

[0318] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 화합물과 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체를 본 발명의 임의의 화합물과 혼합함으로써 제조되는 약제학적 조성물을 포함한다.

다형체 및 용매화물

[0320] 더욱이, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다형체 또는 무정형 결정질 형태를 가질 수 있으며, 이들은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 화합물은 예를 들어, 물(즉, 수화물) 또는 통상적인 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 결합을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합과 관련된다. 경우에 따라서는, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 포함될 경우, 분리될 수 있을 것이다. 용어 "용매화물"은 용액상 및 분리가능한 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다. 적절한 용매화물의 비한정적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다.

[0321] 본 발명은 본 발명의 화합물의 다형체 및 용매화물을 그의 범주 내에 포함하고자 한다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 본 발명의 화합물, 또는 이의 다형체 또는 용매화물을 사용하여 본 명세서에 기재된 중후군, 장애 또는 질환을 치료, 개선 또는 예방하는 수단을 포함할 것이며, 이는 구체적으로 개시되어 있지 않지만 본 발명의 범주 내에 명백히 포함될 것이다.

[0322] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 약제로서 사용되는 화학식 I에 기재된 화합물에 관한 것이다.

[0323] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 ROR_{y t} 활성 상승 또는 이상 활성과 관련된 질환의 치료용 약제의 제조에 관한

화학식 I에 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0324] 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물을 그 범주 내에 포함한다. 일반적으로, 그러한 전구약물은 생체 내에서, 요구되는 화합물로 용이하게 전환가능한 화합물의 작용성 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 명확히 개시된 화합물을 이용하거나 명확히 개시되지 않았으나 환자에게 투여 후 생체 내에서 명시된 화합물로 전환되는 화합물을 이용하는, 기술된 다양한 질병의 치료를 포함할 것이다. 적절한 전구약물 유도체의 선택과 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

[0325] 게다가, 본 발명의 범위 내에서, 임의의 원소는 특히 화학식 (I)의 화합물과 관련하여 언급된 경우, 천연 존재 비 또는 동위원소 농축된 형태로 천연 또는 합성적으로 제조된 상기 원소의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 이의 범위 내에 ^1H , ^2H (D) 및 ^3H (T)를 포함한다. 유사하게는, 탄소 및 산소에 대한 언급은 각각 이들의 범위 내에, ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 와, ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다. 동위원소는 방사성 또는 비방사성일 수 있다. 화학식 (I)의 방사성 표지 화합물은 ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br 및 ^{82}Br 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 방사성 동위원소는 ^3H , ^{11}C 및 ^{18}F 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0326] 일부의 본 발명의 화합물은 회전장애 이성질체로서 존재할 수 있다. 회전장애 이성질체는 단일 결합을 중심으로 한 부자유 회전에 의해 생긴 입체 이성질체이며, 여기서 회전에 대한 입체 스트레인 장벽이 형태 이성질체를 분리할 수 있도록 충분히 높다. 모든 이러한 형태 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0327] 본 발명에 따른 화합물이 적어도 1개의 입체 중심을 가지는 경우, 이는 그에 따라 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0328] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법에 의해 입체 이성질체의 혼합물을 생성하는 경우, 이들 이성질체는 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미체로 제조되거나, 개별 거울상 이성질체는 에난티오톤이적 합성(enantiospecific synthesis) 또는 분활(resolution)에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 표준 기술, 예를 들어, (-)-다이-p-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-다이-p-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학 활성 산을 이용한 염 형성과, 이어서 분별 결정 및 유리 염기의 재생에 의한 부분입체 이성질체 쌍의 생성에 의해 그들의 구성성분 거울상 이성질체로 분할될 수 있다. 화합물은 부분입체 이성질체 에스테르 또는 아미드의 생성, 이어서 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의하여 분할될 수도 있다. 대안적으로, 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 화합물을 분할할 수 있다.

[0329] 본 발명의 화합물의 제조 방법 중 임의의 방법 중에, 임의의 관심 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973]; 및 문헌[T. W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기재된 것과 같은 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0330] 약어

[0331] 하기 약어가 본 명세서 및 본 출원서에 사용될 수 있다.

Å	옹스트롬
Ac	아세틸
Ac ₂ O	무수 아세트산
Boc	tert-부틸옥시카르보닐
BHT	부틸화 하이드록시톨루엔
br	브로드
Bu	부틸
n-BuLi	n-부틸 리튬
d	더블릿
dba	다이벤질리텐아세톤
DCM	다이클로로에탄
데스-마틴 페리오디난 (Dess-Martin periodinane)	1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-다이하이드로-1,2-벤즈아이오독솔-3-(IH)-온
DMA	다이메틸아세트아미드
DMF	N,N-다이메틸포름아미드
DMSO	다이메틸 캠폰사이드
dppf	(다이페닐포스피노)페로센
이튼 시약(Eaton's Reagent)	메탄설휘산 중의 7.7 wt% 오산화인 용액
EDCI	N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드
EtMgBr	에틸마그네슘 브로마이드
ESI	전기분무 이온화(electrospray ionization)
Et	에틸
Et ₂ O	다이에틸 에테르
EtOAc	아세트산에틸
EtOH	에틸 알코올
Et ₂ SiCl	클로로트라이에틸실란
HATU	O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
Hz	헤르تز
iPr, i-Pr, iPr ₂ , 또는 t-Pr	아이소프로필
i-PrOH	아이소프로필 알코올
KHMDS	포타슘 해사메틸다이실라잔
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분석
LDA	리튬 다이아이소프로필 아민
m	멀티플랫
M	몰 농도(몰/리터)
Me	메틸
멜드럼산(Meldrum's acid)	2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온
MeOH	메탄올
MHz	메가헤르츠
min	분
mL	밀리리터
MTBE	에틸 삼차 부틸 에테르
nBu, n-Bu, nBu 또는 n-Bu	노르말 부틸
NaO <i>i</i> Pr	나트륨 아이소프로록사이드
nm	나노미터
NMR	핵 자기 공명
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)
Pd ₂ (dba) ₃	트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)
Ph	페닐
ppm	백만분율
Pr	프로필
q	콰르텟
RP-HPLC	역상 고압 액체 크로마토그래피
s	싱글릿
TEA	트라이에틸아민
TEMPO	(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-1-일)옥시다닐
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박막 크로마토그래피
UV	자외선
X-Phos	2-다이아이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필비이페닐

[0332]

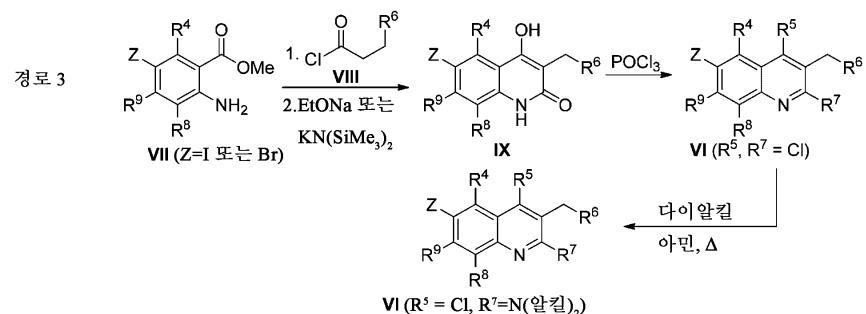
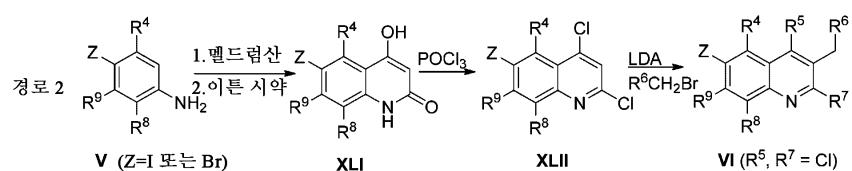
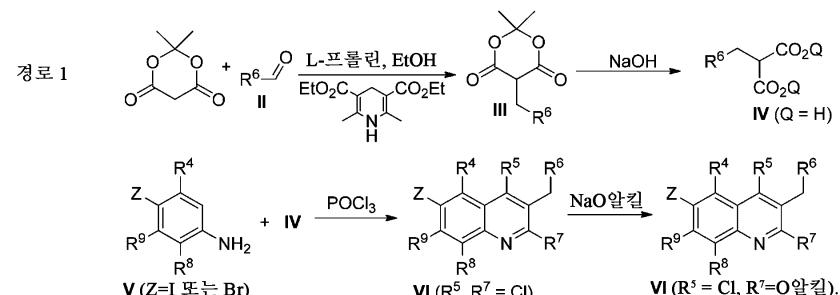
일반적인 반응 도식:

[0334] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 당업자에게 공지된 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있다. 하기 반응 도식은 단지 본 발명의 실시예를 나타내고자 하는 것으로, 본 발명을 제한하는 것으로 의미되지 않는다.

[0335] 반응 도식 1은 다양한 방법 (경로 1 내지 5)에 의한 화학식 VI의 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린의 제법을 설명 한다. 경로 1에 예시된 바와 같이, 2-치환된 말론산 IV ($Q = H$)는 문헌 [D. B. Ramachary et al., *Tetrahedron Letters* 47 (2006) 651–656]에 기재된 바와 같이 방향족 알테히드를 멜드럼산 또는 다이알킬 말로네이트를 첨가하고, 이어서 마이크로파 조건 하에서의 염기 수용액 가수분해에 의해 또는 100 내지 115°C의 온도로 가열함으로써, 또는 실온 내지 100°C의 범위의 온도에서 수중에서의 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산으로 처리하여 제조될 수 있다. 할로아닐린 V ($Z = Br$ 또는 I)는 80 내지 120°C의 온도에서 옥시염화인 중의 말론산 IV ($Q = H$)와 축합하여, 6-할로퀴놀린 VI (여기서, R^5 및 R^7 은 Cl이다)을 얻을 수 있다. 2,4-다이클로퀴놀린 VI의 2-Cl과 나트륨 알콕사이드의 치환 반응은 알코올 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 아이소프로

판을 중에서 또는 비극성 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 고온에서 행하여 (Alan Osborne et.al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1993) 181 – 184 and *J. Chem. Research (S)*, 2002, 4), 치환된 퀴놀린 VI (여기서, R⁵는 Cl이고, R⁷은 0알킬이다)을 얻을 수 있다. 대안적으로, 경로 2에 나타낸 바와 같이, 할로아닐린 V는 문현 [W.T. Gao, et. al., *Synthetic Communications* 40 (2010) 732]에 기재된 바와 같이, 원 포트 (one pot)에서 직접 멜드럼산으로 처리하고, 이어서 이튼 시약의 존재 하에 가열하여, 4-하이드록시-2(1H)-퀴놀리논 XLI를 생성할 수 있다. 상술한 바와 같이 일단 옥시염화인으로 처리하면, 얻어진 2,4-다이클로로퀴놀린 XLII는 강염기, 예컨대 리튬 다이아이소프로필아미드로 탈양성자화한 다음에, 치환된 브롬화벤질에 첨가되어, 중간체 퀴놀린 VI (여기서, R⁵ 및 R⁷은 클로로이다)을 얻을 수 있다. 경로 3에서, 메틸 2-아미노-5-할로벤조에이트 VII은 염기, 예컨대 트라이에틸아민의 존재 하에 산염화물 VIII로 아실화를 행하여 아미드 중간체를 생성할 수 있으며, 추가로 염기, 예컨대 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아미드로 처리하여, 6-할로-4-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 IX를 얻을 수 있다. 하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 IX의 2,4-다이클로로퀴놀린 VI로의 전환은 고온에서 옥시염화인 중에서 행해질 수 있다. 2,4-다이클로로퀴놀린 VI의 C1과 이치환된 아민, 예컨대 NHMe₂, NHEt₂ 또는 NHMeEt의 치환 반응은 고온 극성 용매, 예컨대 MeOH, EtOH 또는 DMF 중에서 행하여, 2-N(알킬)₂퀴놀린 VI (여기서, R⁷은 N(알킬)₂이다)을 얻을 수 있다. 경로 4에서, 아미드 XI는 적절한 커플링제, 예컨대 EDCI 또는 HATU 및 염기, 예컨대 Et₃N의 존재 하에 아닐린 V 및 산 X으로부터 생성될 수 있다. 국제 특허 출원 공개 제 WO2007014940호에 기재된 바와 같이, 빌스마이어-해크 (Vilsmeier-Haack) 조건 (POCl₃/DMF) 하에서의 원위치 (*in situ*) 포르밀화에 이어서, 가열하여 고리화를 촉진시켜, 2-클로로퀴놀린 VI (여기서, R⁵는 H이고, R⁷은 Cl이다)을 얻을 수 있다.

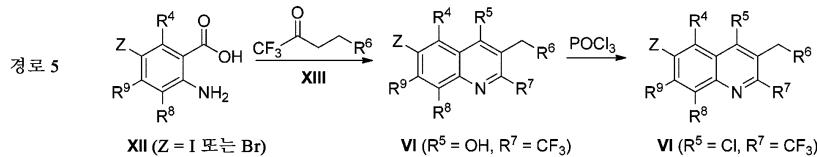
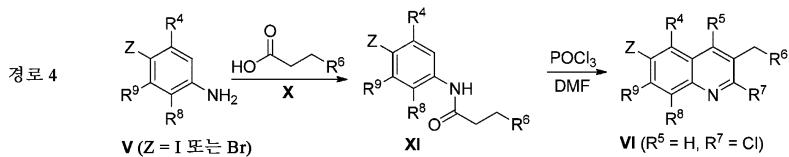
[0336] [반응 도식 1]



[0337]

[0338]

[반응 도식 1] 계속

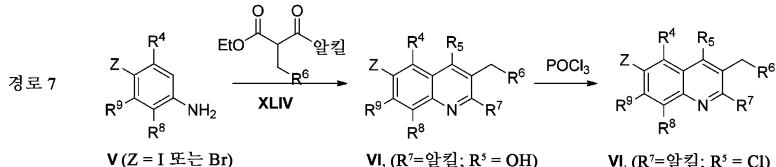
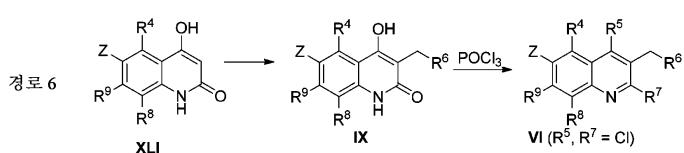


[0339]

[0340]

R^7 이 트라이플루오로메틸인 화학식 VI의 화합물은 경로 5에 기재된 바와 같이, 2-카르복시아닐린 XII로부터 출발하여 제조될 수 있다. 2-아미노벤조산 XII로의 1,1,1-트라이플루오로-4-아릴부탄-2-온 XIII의 원 포트 첨가 및 고온에서의 이튼 시약을 이용한 고리화에 의해, 4-하이드록시-2-트라이플루오로메틸퀴놀린 VI (여기서, R^5 는 OH 이고, R^7 은 CF_3 이다)을 얻는다. 그 다음에, 하이드록실기는 옥시염화인 중에서의 가열 시에 클로로로 전환되어, 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린 VI (여기서, R^5 는 Cl 이고, R^7 은 CF_3 이다)을 얻을 수 있을 것이다.

[0341]



[0342]

[0343]

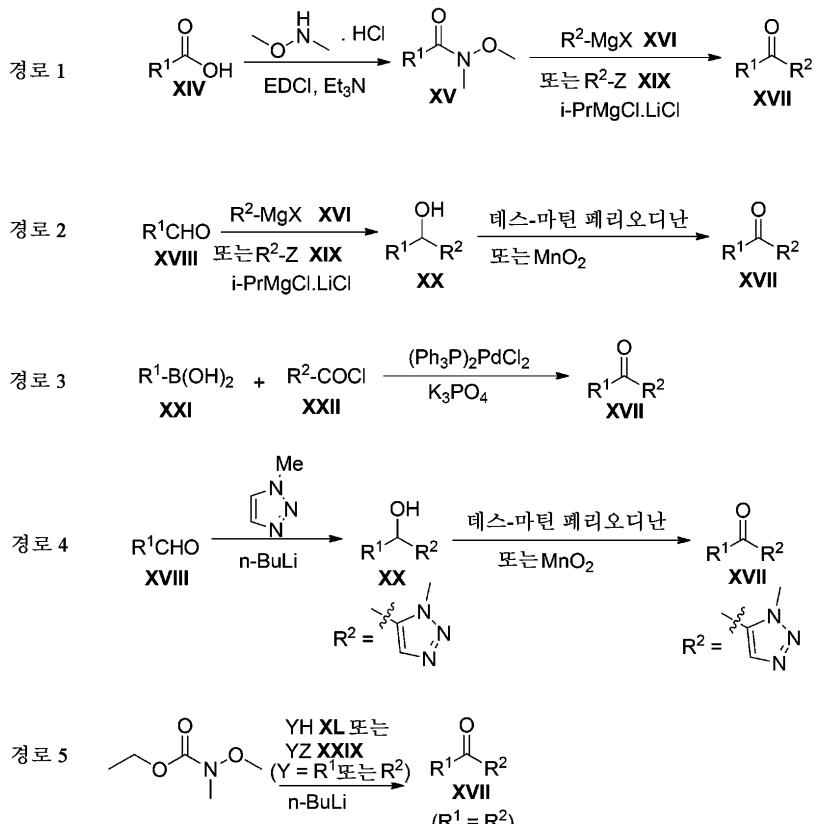
경로 6에 나타낸 바와 같이, 화학식 VI의 화합물은 4-하이드록시-2($1H$)-퀴놀리논 XLI로부터 한츠슈 (Hantzsch) 에스테르, 예컨대 다이에틸 2,6-다이메틸-1,4-다이하이드로페리딘-3,5-다이카르복실레이트의 존재 하에 에탄올 및 페리딘과 같은 용매 중에서 화학식 R^6CHO 의 치환된 알데히드와 축합에 의해 2,4-다이하이드록시퀴놀린 IX를 얻음으로써 제조될 수 있다. 상술한 바와 같이 추가로 옥시염화인으로 처리함으로써, 화학식 VI (여기서, R^5 및 R^7 이 클로로이다)의 퀴놀린을 얻을 수 있다.

[0344]

화학식 VI (여기서, R^7 이 알킬이다)의 화합물은 경로 7에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 XLIV의 중간체는 수소화나트륨과 같은 염기에 의한 β -케토 에스테르, 예컨대 에틸 3-옥소부타노에이트 또는 에틸 3-옥소펜타노에이트의 탈양성자화, 이어서 치환된 할로겐화알킬, 예컨대 R^6CH_2Br 또는 R^6CH_2I 에 의한 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 산, 예컨대 파라-톨루엔설�onium (PTSA)의 존재 하에 용매로서 톨루엔 중에서의 4-할로아닐린 (V)과의 축합과 물의 동시 제거에 이어서, 고온에서의 분자내 고리화에 의해 4-하이드록시 퀴놀린 VI (여기서, R^5 는 OH 이고, R^7 은 알킬이다)이 얻어진다. 그 다음에 하이드록실기는 옥시염화인을 사용하여 아세토니트릴 중에서 가열하면서 클로로기로 전환되어, 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린 VI (여기서, R^5 는 Cl 이고, R^7 은 알킬이다)을 얻을 수 있다.

[0345]

[반응 도식 2]



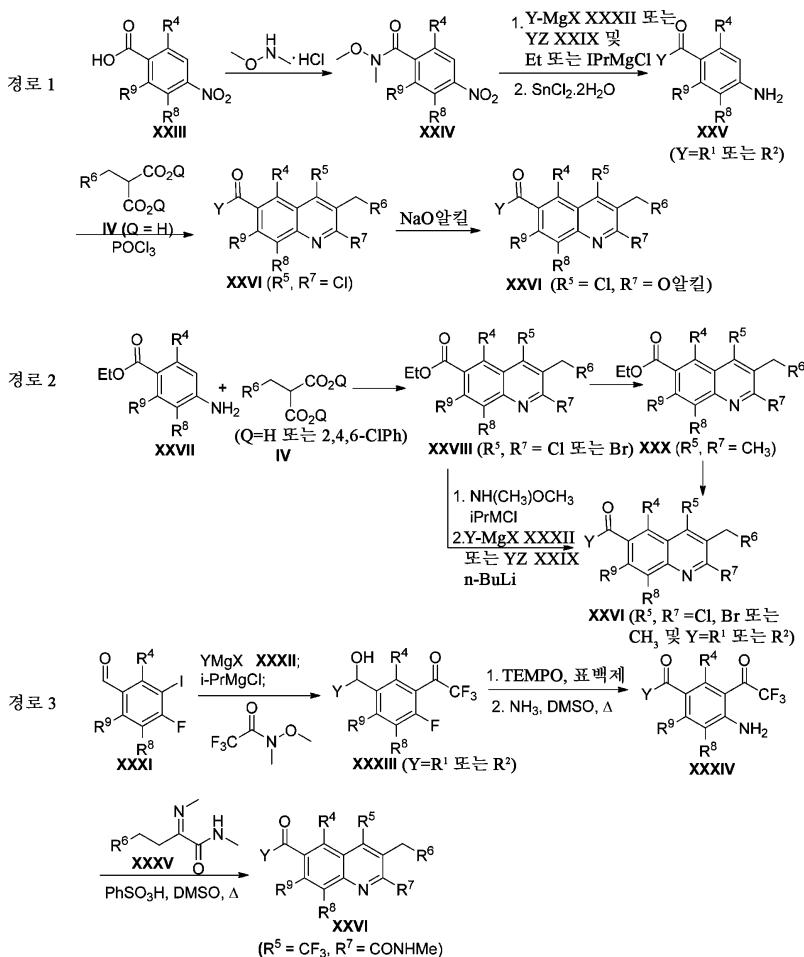
[0346]

[0347]

반응 도식 2는 화학식 XVII의 아릴 케톤에 대한 합성 경로 (경로 1 내지 5)를 요약한다. 경로 1에서, 바인렙 (Weinreb) 아미드 XV는 카르복실산 XIV 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드로부터 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 휘니그 염기 (Hunig's base) 및 커플링 시약, 예컨대 EDCI의 존재 하에 제조될 수 있다. 아미드 XV는 추가로 THF 또는 디이클로로메탄 중에서, 상업적으로 얻어지거나, R²Z XIX (Z = Br 또는 I)를 유기 금속 시약, 예컨대 i-PrMgCl 또는 EtMgCl로 처리하여 예비 형성될 수 있는 그리너르 시약, 예컨대 R²MgX (X는 Br 또는 Cl이다) XVI으로 처리되어, 케톤 XVII (여기서, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같다)을 얻을 수 있다. 경로 2에 나타낸 바와 같이, 알데히드 XVIII은 또한 경로 1에 기재된 바와 같이, 그리너르 시약으로 처리하여, 중간체 알코올 XX를 얻을 수 있다. 적절한 용매, 예컨대 1,4-다이옥산 또는 테트라하이드로푸란 중에서 고온에서의 테스-마틴 폐리오디난 또는 MnO₂에 의한 후속 산화에 의해, 케톤 XVII를 얻을 수 있다. 고 비점 비극성 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 염기로서의 K₃PO₄ 및 촉매로서의 (Ph₃P)₂PdCl₂를 사용한 아릴보론산 XXI과 산염화물 XXII의 팔라듐 촉매 크로스 커플링을 이용한 경로 3을 사용하여, 케톤 XVII를 얻을 수도 있다. 경로 4에서, 아릴 케톤 XVII (여기서, R²는 트라이아졸릴이다)은 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조된 1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸을 n-부틸리튬으로 처리하고, 이어서 알데히드 XVIII과의 반응에 의해 알코올 XX를 얻어, 테스-마틴 폐리오디난 또는 MnO₂에 의해 산화를 행하여 제조될 수 있다. 경로 5는 대칭 케톤 XVII (여기서, R¹ 및 R²는 동일하다)의 제법을 예시한다. 예시된 바와 같이, 산성 양성자 XL (Y = R¹ 또는 R²)를 포함하는 아릴기 또는 헤테로아릴기는 0 내지 -78°C의 온도에서 바람직한 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란에 가용화된 다음에, 에틸 메톡시(메틸)카르바메이트에 과량으로 첨가된 때에 강염기, 예컨대 n-부틸리튬의 존재 하에 탈양성자화되어, 아릴 케톤 XVII (여기서, R¹ 및 R²는 동일하다)을 얻을 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드 XXIX는 또한 상술한 바와 같이 에틸 메톡시(메틸)카르바메이트에 과량으로 첨가하기 전에 n-부틸리튬을 사용하여 리튬/ 할로겐 교환을 통해 리튬 치환되어, 대칭 케톤 XVII를 얻을 수 있다.

[0348]

[반응 도식 3]



[0349]

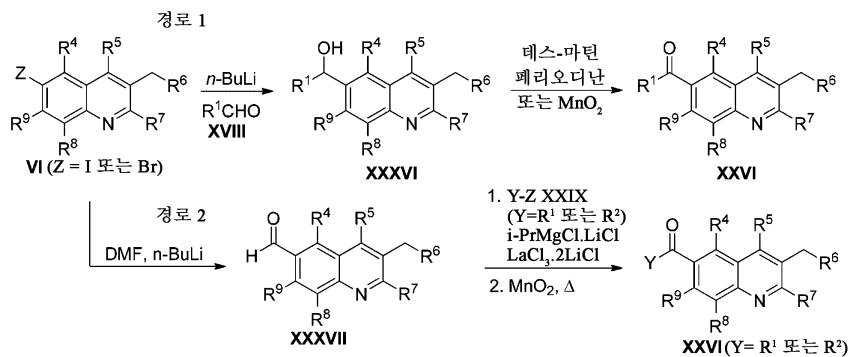
[0350]

반응 도식 3은 R^1 또는 R^2 를 도입하여, 화학식 XXVI의 케토퀴놀린을 생성하는데 사용되는 방법의 예를 나타낸다 (경로 1 내지 3). 경로 1에 나타낸 바와 같이, 바인랩 아미드 XXIV는 주위 온도에서 염소화 용매 중에서 커플링 시약, 예를 들어 EDCI 및 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 휘니그 염기의 존재 하에 4-니트로벤조산 XXIII 및 N,O-다이메틸아이드록실아민 하이드로클로라이드로부터 제조될 수 있다. 케토아닐린 XXV는 0°C 내지 주위 온도에서 바인랩 아미드 XXIV와 그리나르 시약, 예컨대 YMgX XXXII (X는 브로마이드 또는 클로라이드이고, Y는 R^1 또는 R^2 이다), 또는 YZ XXIX (Z = Br 또는 I이고, Y는 R^1 또는 R^2 이다)와 유기 금속 시약, 예컨대 EtMgCl 또는 iPrMgCl를 배합하여 예비 형성되는 그리나르 시약의 반응에 의해 케톤 작용기를 도입하고, 이어서 환류 온도에서 극성 용매, 예컨대 에탄올 또는 THF 중에서 적절한 환원제, 예컨대 SnCl₂·2H₂O를 사용하여 니트로기를 환원 시킴으로써 2단계로 제조될 수 있다. 그 다음에 케토아닐린 XXV는 고온에서 옥시염화인 중에서 말론산 IV로 처리되어, 케토퀴놀린 XXVI (여기서, R^5 및 R^7 은 Cl이고, Y는 R^1 또는 R^2 이다)를 얻을 수 있다. 2-Cl 기는 고온에서 적절한 고온 알코올 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 아이소프로판을 또는 비극성 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 NaO알킬로 치환되어, 퀴놀린 XXVI (여기서, R⁵는 Cl이고, R⁷은 O알킬이다)를 얻을 수 있다. 대안적으로, 경로 2에 예시된 바와 같이, 에틸 4-아미노벤조에이트 XXVII는 고온에서 옥시염화인 중에서 말론산 IV ($Q = H$) 와 축합하거나 마이크로웨이브에서 고온에서 활성화 말론산 에스테르, 예컨대 비스(2,4,6-트라이클로로페닐)2-벤질 말로네이트 ($Q = 2,4,6$ -트라이클로로페닐)로 처리하고, 이어서 포스포릴 트라이브로마이드 또는 옥시염화인 중에서 가열하여, 고리화 퀴놀린 XXVIII (여기서, R^5 및 R^7 은 Cl 또는 Br이다)을 얻을 수 있다 (경로 2). 2,4-다이브로모퀴놀린 XXVIII은 추가로 스스키 (Suzuki) 반응 조건 하에 트라이메틸보록신으로 처리하여, 2,4-다이메틸퀴놀린 XXX를 얻을 수 있다. 퀴놀린 XXVIII 및 XXX의 에틸에스테르는 그 다음에, 상술한 바와 같이 아릴 마그네슘 브로마이드 또는 클로라이드 YMgX XXXII (Y = R^1 또는 R^2)를 첨가하기 전에 N,O-다이메틸아이드록실

아민 하이드로클로라이드 및 아이소프로필마그네슘 클로라이드를 사용하여 바인랩 아미드로 전환되거나, -78 내지 0°C에서 직접 아릴 할라이드 XXIX ($Z = \text{Br}$ 또는 I 이고, $Y = \text{R}^1$ 또는 R^2 이다) 및 n -부틸리튬으로 처리하여, 케토퀴놀린 XXVI (여기서, R^5 및 R^7 은 Cl , Br 또는 CH_3 이고, $Y = \text{R}^1$ 또는 R^2 이며, 상기에서 정의된 바와 같다)을 얻을 수 있다.

[0351] 경로 3에서, 알데히드 XXXI와 그리냐르 시약, 예컨대 YMGX XXXII (X 는 브로마이드 또는 클로라이드이고, Y 는 R^1 또는 R^2 이다)에 이어서, $i\text{-PrMgCl}$ 로 처리하고, 2,2,2-트라이플루오로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드를 첨가한 원포트 반응에 의해, 하이드록실 화합물 XXXIII을 얻는다. 하이드록실기는 예를 들어, 표백제 및 TEMPO를 사용하여 산화될 수 있다. 그 다음에 플루오로 치환은 고온 DMSO 중에서의 암모니아로 달성되어, 아닐린 XXXIV를 얻을 수 있다. 벤젠설폰산의 존재 하에, 고온 DMSO 중에서의 아닐린 XXXIV와 N-메틸-2-(메틸이미노)-4-아릴부탄 아미드 XXXV의 축합에 의해, 케토퀴놀린 XXVI (여기서, R^5 는 CF_3 이고, R^7 은 CONHMe 이며, Y 는 R^1 또는 R^2 이고, 상기에서 정의된 바와 같다)을 얻는다.

[반응 도식 4]

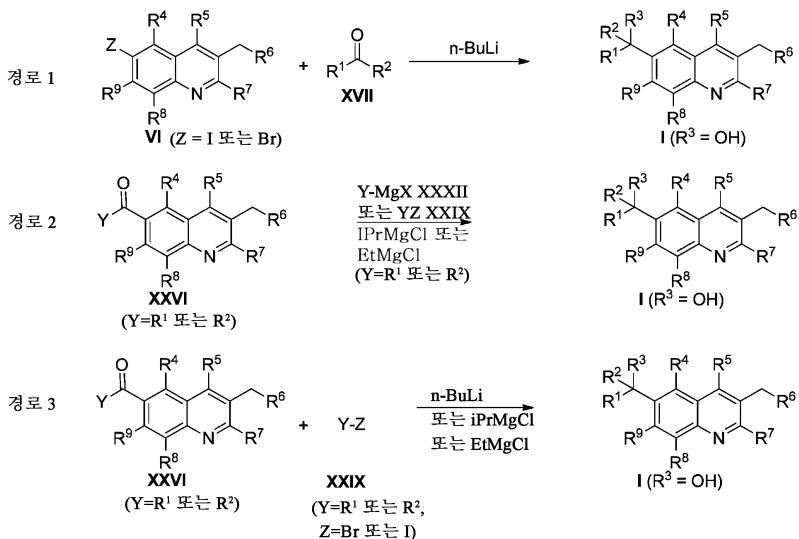


[0353]

[0354] 중간체 케토퀴놀린 XXVI의 합성은 또한 반응 도식 4에 나타낸 화학적 경로를 통해 달성될 수 있다. 경로 1에서, 0 내지 -78°C의 온도에서 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린 VI을 $n\text{-BuLi}$ 으로 처리한 후에, 알데히드 XVIII를 첨가하여, 이차 알코올 퀴놀린 XXXVI를 얻는다. 케토퀴놀린 XXVI으로의 최종 산화는 상술한 바와 같이 데스-마틴 페리오디난 또는 MnO_2 으로 달성될 수 있다. 대안적으로, 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린 VI은 -78°C에서 $n\text{-BuLi}$ 로 처리된 다음에, DMF로 켄칭되어, 퀴놀린 카르복스알데히드 XXXVII를 얻을 수 있다. 그 다음에 케토퀴놀린 XXVI (여기서, Y 는 R^1 또는 R^2 이다)은 알데히드 XXXVII를 아릴 할라이드 XXIX ($Y = \text{R}^1$ 또는 R^2 이고, $Z = \text{Br}$ 또는 I 이다)와 $i\text{-PrMgCl}.LiCl$ 의 반응 혼합물에 첨가한 다음에, MnO_2 로 산화에 의한 2단계 과정으로 얻어질 수 있다 (경로 2).

[0355]

[반응 도식 5]

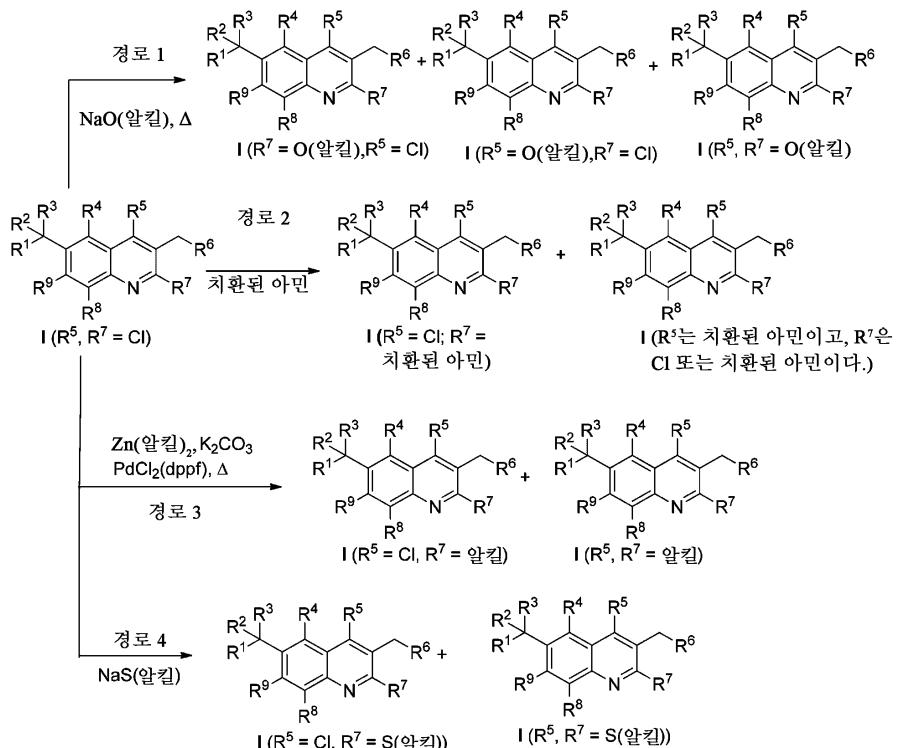


[0356]

[0357] 반응 도식 5는 화학식 I의 화합물을 제조하는 사용될 수 있는 합성 방법을 예시한다 (경로 1 내지 3). 경로 1에 예시된 바와 같이, 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서의 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린 VI의 혼합물은 -78°C에서 케톤 XVII과 미리 혼합한 다음에, BuLi가 첨가될 수 있거나, 케톤 XVII를 첨가하기 전에 -78°C에서 BuLi으로 미리 처리하여, 화학식 I (여기서, R³는 OH이다)의 삼차 알코올을 얻을 수 있다.

[0358] 경로 2는 케토퀴놀린 XXVI (Y는 R¹ 또는 R²이다)을, 시판용이거나 상술한 바와 같이 아릴 할라이드 XXIX와 에틸 또는 아이소프로필 마그네슘 클로라이드의 할로겐-금속 교환에 의해 제조될 수 있는 그리너트 시약 XXXII으로 처리한 화학식 I의 삼차 알코올의 생성을 예시한다. 유사하게는, 경로 3에 나타낸 바와 같이, 유기 금속 시약, 예컨대 n-BuLi를 -78°C 내지 주위 온도에서 바람직한 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 중에서 아릴 할라이드 XXIX에 첨가한 후에, 퀴놀린 케톤 XXVI를 첨가하여, 화학식 I (여기서, R³는 OH이고, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같다)의 삼차 알코올을 얻을 수 있다.

[0359] [반응 도식 6]

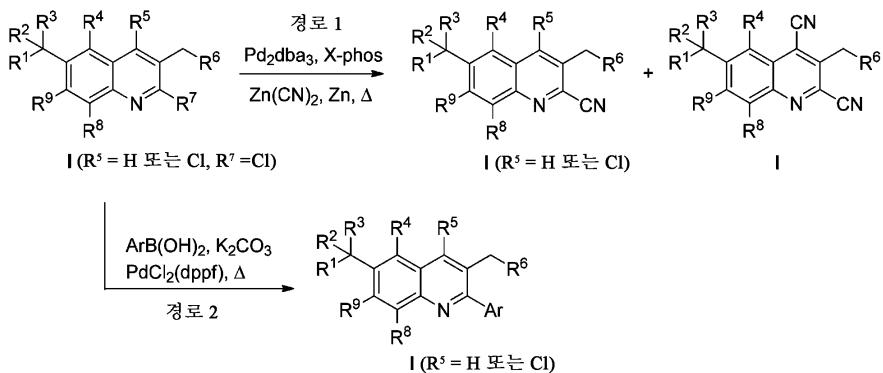


[0360]

반응 도식 6은 R^7 또는 R^5 , 또는 R^5 및 R^7 위치의 염소가 질소, 산소, 황 또는 알킬기로 치환되는 화학식 I의 화합물을 합성하는데 사용되는 방법을 예시합니다. 경로 1 및 4에서, 2,4-다이클로로퀴놀린 I (R^5 및 R^7 은 Cl이다)과, 고온에서 적절한 용매, 예컨대 MeOH, EtOH, *i*-PrOH 또는 DMF 중에서의 $NaO(\text{알킬})$, $NaS(\text{알킬})$, 예컨대 NaOMe, NaSMe, NaOEt 또는 NaO*i*Pr, 또는 비극성 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에서의 치환된 하이드록시 시약, 예컨대 2-메톡시에탄올의 친핵성 치환에 의해, 화학식 I (여기서, R^5 는 Cl이고, R^7 은 O(알킬), $O(CH_2)_2OCH_3$ 또는 S(알킬)이다)의 화합물 및 화학식 I (여기서, R^5 및 R^7 은 O(알킬) 또는 S(알킬)이다)의 화합물을 얻는다. 마찬가지로, 극성 용매, 예컨대 MeOH, EtOH 또는 Et_2NCHO , 또는 DMF 중에서의 2,4-다이클로로퀴놀린 I (R^5 및 R^7 은 Cl이다)과 일차 또는 이차 알킬 아민, 헤테로사이클릭 아민, 또는 N,O-다이메틸하이드록실아민의 친핵성 치환에 의해, 화학식 I (경로 2) (여기서, R^5 는 NH(알킬), $N(\text{알킬})_2$, $N(CH_3)OCH_3$ 또는 Cl이고, R^7 은 NH(알킬), $N(\text{알킬})_2$, $N(CH_3)OCH_3$, $NA^{1,2}$, $NHC_{(2-3)}\text{알킬}NA^{1,2}$ 또는 $N(CH_3)C_{(2-4)}\text{알킬}NA^{1,2}$ (여기서, A^1 및 A^2 는 상기에서 정의된 바와 같다)이다)의 퀴놀린을 얻는다. 환상 아미드는 부흐발트 (Buchwald) 팔라듐 촉매 커플링 조건을 이용하여 도입하여, 화학식 I (여기서, R^7 은 아제티딘-2-온 또는 피롤리딘-2-온과 같은 고리이다)의 화합물을 얻을 수 있다. 퀴놀린 I (R^5 및 R^7 은 Cl이다)의 위치 2 및 4의 염소의 알킬기로의 치환은 K_2CO_3 및 팔라듐 촉매, 예컨대 $PdCl_2(\text{dpdpf})$ 의 존재 하에서 $Zn(\text{알킬})_2$ 를 사용하여 행하여, 화학식 I의 2-알킬 및 2,4-다이알킬퀴놀린을 얻을 수 있다 (경로 3).

[0362]

[반응 도식 7]



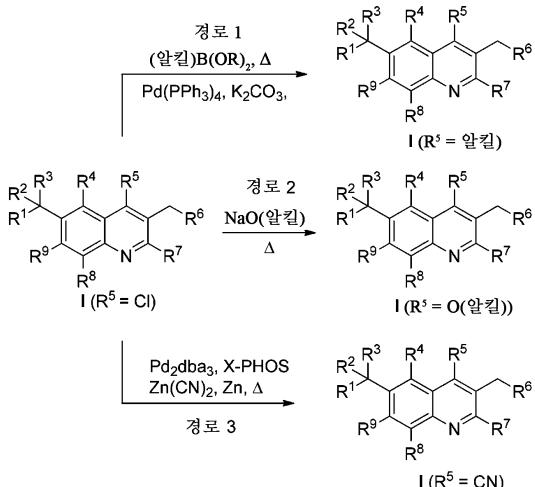
[0363]

[0364]

화학식 I (여기서, R⁵는 H 또는 Cl이고, R⁷은 CN 또는 아릴이다)의 화합물에 대한 합성 경로는 반응 도식 7에 예시된다. 경로 1에서, 고온에서 Zn, 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd₂dba₃, 및 리간드, 예컨대 dppf 또는 X-phos의 존재 하에서 Zn(CN)₂에 의한 2,4-다이클로로퀴놀린 I의 시안화에 의해, 화학식 I의 2-CN 및 2,4-다이CN 퀴놀린을 얻을 수 있다. 2,4-다이클로로퀴놀린 I은 또한 팔라듐 촉매, 예컨대 PdCl₂(dppf)를 사용하여, ArB(OH)₂ 또는 ArB(OR)₂와 스스키 팔라듐 촉매 크로스 커플링 반응을 행하여, 화학식 I (여기서, R⁷은 페닐, 치환된 페닐, 및 5원 또는 6원 헤테로아릴, 예컨대 푸란, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 피롤, 피라졸 또는 이미다졸이다)의 화합물을 얻을 수 있다 (경로 2).

[0365]

[반응 도식 8]



[0366]

[0367]

반응 도식 8에 예시된 바와 같이, R⁵ 만이 염소인 반응 도식 6 및 7에서 제조된 화학식 I의 화합물은 또한 스스키 반응 조건 하에 알킬보론산 또는 에스테르 (경로 1)로 처리하거나, 나트륨 알콕사이드 (경로 2)로 처리하거나, 상술한 조건을 이용하여 시안화아연 (경로 3)으로 처리하여 치환되어, 화학식 I (여기서, R⁵는 알킬, O(알킬) 또는 CN이고, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같다)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0368]

[반응 도식 9]



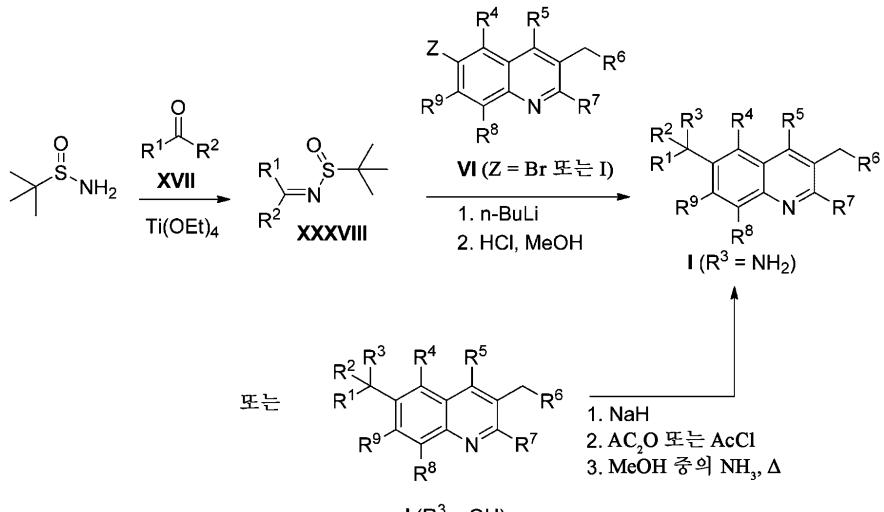
[0369]

[0370]

반응 도식 9에 나타낸 바와 같이, 화학식 I의 삼차 알코올은 염기, 예컨대 NaH로 처리되고, DMF 중에서 MeI로 알킬화되어, 화학식 I (여기서, R³는 OMe이다)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0371]

[반응 도식 10]



[0372]

[0373]

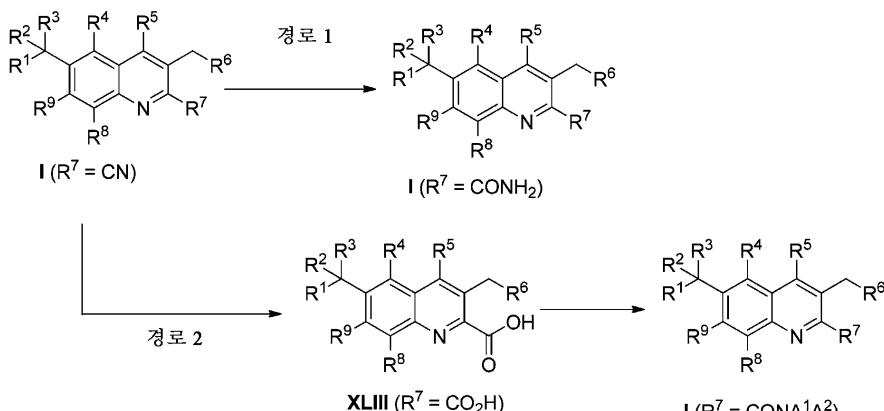
화학식 I (여기서, R³는 NH₂이다)의 화합물에 대한 합성 경로는 반응 도식 10에 예시된다. 케티민 XXXVIII은 환류 THF 중에서 케톤 XVII과 2-메틸프로판-2-설파닐아미드의 Ti(OEt)₄ 매개 축합에 의해 제조될 수 있다. -78°C에서 케티민 XXXVIII과 6-브로모 또는 6-요오도퀴놀린 VI의 반응 혼합물을 n-BuLi를 첨가한 후에, MeOH 중에서 HCl로 tert-부탄설파닐기를 분해하여, 화학식 I의 삼차 아민을 유리시킨다.

[0374]

대안적으로, 화학식 I (여기서, R³는 OH이다)의 화합물은 수소화나트륨으로 처리한 후에, 무수 아세트산 또는 염화아세틸을 첨가하고, 실온에서 24 내지 72시간에 걸쳐서 교반하여, R³가 OAc인 중간체 아세테이트를 얻을 수 있다. 그 다음에 아세테이트를 메탄올 중의 암모니아 용액과 배합하고, 60 내지 85°C로 가열하여, 화학식 I (여기서, R³는 NH₂이다)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0375]

[반응 도식 11]



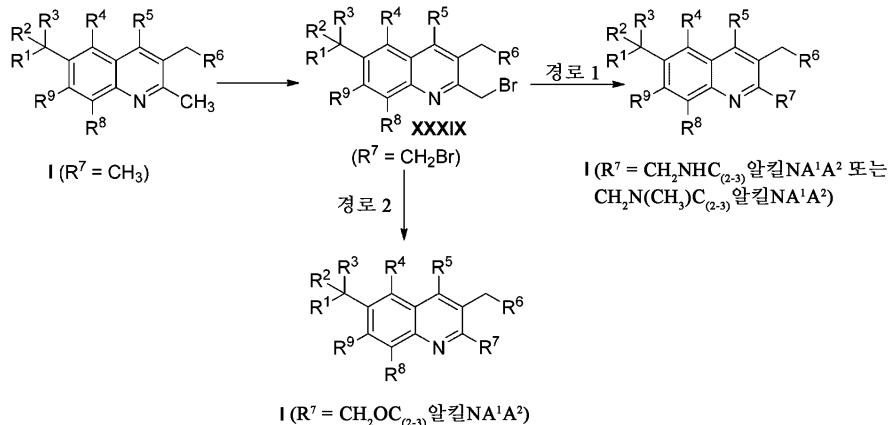
[0376]

[0377]

반응 도식 11에 나타낸 바와 같이, 화학식 I (여기서, R⁷은 CN이다)의 퀴놀린은 탄산나트륨 및 과산화수소로 처리하여 US20080188521에 기재된 바와 같이 가수분해되어, 화학식 I (여기서, R⁷은 CONH₂이다)의 화합물을 얻을 수 있거나 (경로 1), HCl과 같은 강산으로 처리하여 CN을 카르복실산 XLIII로 전환할 수 있다 (경로 2). 일단 생성된 산은 추가로 트라이에틸아민 또는 휘니그 염기와 같은 염기의 존재 하에서 적절한 커플링 시약, 예컨대

EDCI 또는 HATU를 사용하여 치환된 아민에 커플링되어, 화학식 I (여기서, R⁷은 CONA¹A²이다)의 화합물을 얻을 수 있다.

[반응 도식 12]



[0379]

[0380]

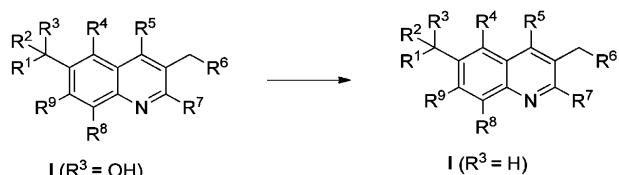
화학식 I (여기서, R⁷은 아미노알킬아미노메틸렌 또는 아미노알콕시메틸렌이다)의 화합물의 합성은 반응 도식 12에 나타낸 바와 같이, 2-메틸퀴놀린으로부터 제조될 수 있다. 화학식 I의 2-메틸퀴놀린의 브롬화는 국제 특허 출원 공개 제WO2010151740호에 기재된 바와 같이, 고온에서 아세트산 중에서의 N-브로모석신아미드로 행하여, 메틸브로마이드 중간체 XXXIX를 얻을 수 있다. 당업계에 공지된 절차를 이용한 염기성 조건 하에서의 브로마이드의 친핵성 치환에 의해, 화학식 I (여기서, R⁷은 -CH₂NHC₍₂₋₃₎알킬NA¹A² 또는 -CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎알킬NA¹A² (경로 1), 또는 CH₂OC₍₂₋₃₎알킬NA¹A² (경로 2)이고, A¹ 및 A²는 상기에서 정의된 바와 같다)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0381]

화학식 I (여기서, R¹, R² 또는 R⁶는 피리딜이다)의 화합물은 주위 온도 내지 40°C에서 염소화 용매 중에서 m-클로로페벤조산으로 처리하여, 화학식 I의 피리딜-N-옥사이드를 생성할 수 있다.

[0382]

[반응 도식 13]

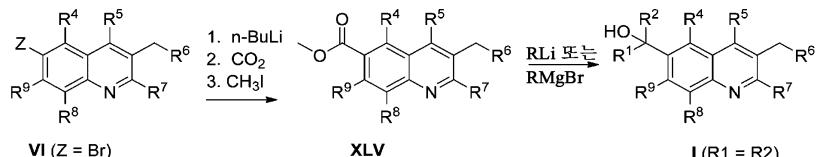


[0383]

반응 도식 13에 나타낸 바와 같이, 화학식 I (여기서, R³는 H이다)의 화합물은 실온에서 또는 가열하면서 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 화학식 I (여기서, R³는 OH이다)의 화합물을 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산으로 처리하여 제조될 수 있다 (국제 특허 출원 공개 제WO2009091735호).

[0385]

[반응 도식 14]



[0386]

화학식 I (여기서, R¹ 및 R²는 동일하다)의 화합물은 또한 반응 도식 14에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 출발 물질인 6-브로모퀴놀린은 US4710507 A1, 1987에 기재된 바와 같이, 부틸 리튬으로 처리되고, 이산화탄소로 켄칭된 다음에, 요오드화메틸로 처리되어, 중간체 퀴놀린 메틸에스테르 XLV를 얻을 수 있다. 추가로, 염화란탄의 존재 또는 부재 하에서 메틸 에스테르를 과량의 R¹Li, R²Li, R¹MgBr 또는 R²MgBr로 처리하여, 화학식 I의 대

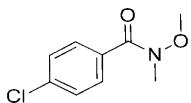
청 화합물을 얻을 수 있다.

[0388] **실시예**

[0389] 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 실시예는 단지 본 발명의 실시예를 나타내고자 하는 것으로, 본 발명을 제한하는 것으로 의미되지 않는다.

[0390] **중간체 1: 단계 a**

[0391] **4-클로로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드**

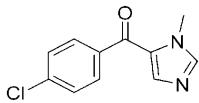


[0392]

[0393] 피리딘 (27.6 mL, 343 mmol)을 DCM (400 mL) 중의 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (16.7 g, 172 mmol)에 첨가하였다. 그 다음에 4-클로로벤조일 클로라이드 (20 mL, 156 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 제거하여, DCM으로 세정하였다. 여과액을 1 N HCl 수용액, 이어서 물로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na2SO4), 여과하여, 농축시켜, 무색 액체로서의 조(crude) 표제 화합물을 얻어, 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

[0394] **중간체 1: 단계 b**

[0395] **(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온**

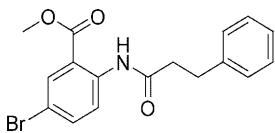


[0396]

[0397] 에틸마그네슘 브로마이드 (다이에틸 에테르 중의 3.0 M, 21.5 mL, 64.4 mmol)를 질소 분위기 하에 빙욕에서 몇 분간에 걸쳐서 시린지를 통해 THF (100 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸 (10.4 g, 64.4 mmol)의 투명한 무색 용액에 첨가하였다. 첨가 시에 백색 침전물이 생성되었다. 혼합물을 빙욕으로부터 제거하여, 20분간 교반한 다음에, 4-클로로-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드 (10.7 g, 53.6 mmol, 중간체 1: 단계 a)의 첨가 전에 빙욕에서 다시 냉각시켰다. 얻어진 백색 혼탁액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH4Cl 수용액을 첨가하여 켄칭 (quenching)하고, 물로 희석하였다. 혼합물을 부분적으로 농축시켜, THF를 제거하고, DCM으로 희석하였다. 혼합물을 1 N HCl 수용액으로 pH 1로 산성화한 다음에, 포화 NaHCO3 수용액으로 중화하였다. 상을 분리하여, 수상을 추가로 DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 수세한 다음에, 건조시키고 (Na2SO4), 여과하여, 농축시켜, 백색 고체를 얻었다. 조생성물을 EtOAc:헵탄 (1:1, 150 mL)의 혼합물로 트리튜레이션 (trituration)하였다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 헵탄으로 세정하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0398] **중간체 2: 단계 a**

[0399] **메틸 5-브로모-2-(3-페닐프로파노이드)벤조에이트**



[0400]

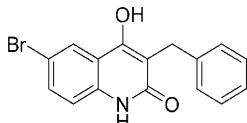
[0401] 100-mL 등근 바닥 플라스크에, 다이클로로메탄 (50 mL) 중의 메틸 2-아미노-5-브로모벤조에이트 (5.0 g, 21.73 mmol), 트라이에틸아민 (4.39 g, 43.38 mmol), 3-페닐프로파노일 클로라이드 (3.67 g, 21.76 mmol)의 용액을 주입하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 물 50 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄 3×50 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (2:1)를 사용하여 실리카 젤 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0402]

중간체 2: 단계 b

[0403]

3-벤질-6-브로모-4-하이드록시-1,2-다이하이드로퀴놀린-2-온



[0404]

[0405]

질소의 불활성 분위기로 펴징하여 유지된 50-mL 등근 바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-(3-페닐프로판아미드)벤조에이트 (2.8 g, 7.8 mmol, 중간체 2: 단계 a), KHMDS (47 mL, 톨루엔 중의 15%)의 용액을 주입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 메탄올 2 mL 및 HCl 수용액 (1M) 10 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 2×100 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 아세트산에틸로 재결정하여 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0406]

중간체 2: 단계 c

[0407]

3-벤질-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린



[0408]

[0409]

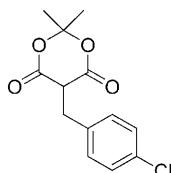
100-mL 등근 바닥 플라스크에, POCl_3 (20 mL) 중의 3-벤질-6-브로모-4-하이드록시-1,2-다이하이드로퀴놀린-2-온 (2.9 g, 8.78 mmol, 중간체 2: 단계 b)의 용액을 주입하였다. 얻어진 용액을 110°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 물/얼음 50 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 용액의 pH 값을 암모니아수로 7 내지 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 3×50 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르 (2:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0410]

중간체 3: 단계 a

[0411]

5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온



[0412]

[0413]

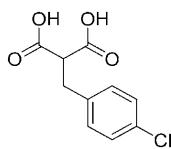
프롤린 (0.165 g, 1.42 mmol)을 EtOH (10 mL) 중의 4-클로로벤즈알데히드 (1.00 g, 7.11 mmol) 및 멜드럼산 (1.03 g, 7.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하여, 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-페리딘다이카르복실레이트 (1.80 g, 7.11 mmol)를 첨가하였다. 3시간 동안 연속 교반하여, EtOH를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 i-PrOH로 회석하고 여과하여, 백색 고체로서의 원하는 화합물을 얻었다.

[0414]

중간체 3: 단계 b

[0415]

2-(4-클로로벤질)말론산

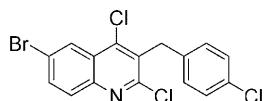


[0416]

[0417] 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (1.50 g, 5.58 mmol, 중간체 3: 단계 a)과 3 M NaOH 수용액 (16 mL)의 용액을 75 W의 마이크로웨이브에서 20분간 120°C로 가열하였다. 수성 혼합물을 EtOAc (1x)로 추출한 다음에, 진한 HCl 수용액으로 pH 1로 산성화하여, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 H₂O, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0418] 중간체 3: 단계 c

[0419] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린

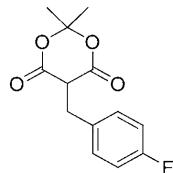


[0420]

[0421] POCl₃ (4.72 mL, 50.7 mmol) 중의 2-(4-클로로벤질)말론산 (1.16 g, 5.07 mmol, 중간체 3: 단계 b)과 4-브로모아닐린 (0.872 g, 5.07 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 80°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 증발시켜, 과량의 POCl₃를 제거하였다. 잔류물을 빙 H₂O에 부어, pH 8 내지 9의 NH₄OH 수용액으로 처리하였다. 수성 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 H₂O, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 증발시켰다. 표제 화합물을 Et₂O로 침전시키고, 여과에 의해 수집하여, 건조시켜, 담황색 고체를 얻었다.

[0422] 중간체 4: 단계 a

[0423] 5-(4-플루오로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온

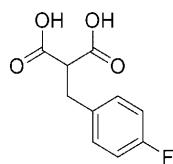


[0424]

[0425] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 이용하여, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 4-플루오로벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다.

[0426] 중간체 4: 단계 b

[0427] 2-(4-플루오로벤질)말론산

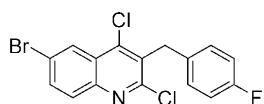


[0428]

[0429] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a) 대신에 5-(4-플루오로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 4: 단계 a)을 사용하고, 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0430] 중간체 4: 단계 c

[0431] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-플루오로벤질)퀴놀린

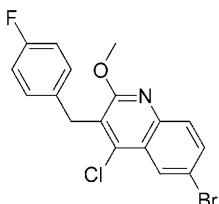


[0432]

[0433] 표제 화합물을 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b) 대신에 2-(4-플루오로벤질)말론산 (중간체 4: 단계 b)을 사용하고, 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0434] 중간체 4: 단계 d

[0435] 6-브로모-4-클로로-3-(4-플루오로벤질)-2-메톡시퀴놀린

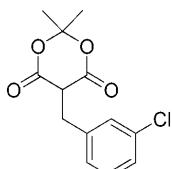


[0436]

[0437] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-플루오로벤질)퀴놀린 (0.350 g, 0.909 mmol, 중간체 4: 단계 c)와 메탄올 중의 0.5 M 나트륨 메톡사이드 용액 (9.09 mL, 4.55 mmol)의 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수에 부어, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 실리카 겔 ($\text{Heptane}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)을 사용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0438] 중간체 5: 단계 a

[0439] 5-(3-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온

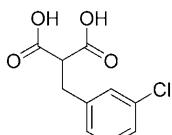


[0440]

[0441] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 이용하여, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 3-클로로벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다.

[0442] 중간체 5: 단계 b

[0443] 2-(3-클로로벤질)말론산

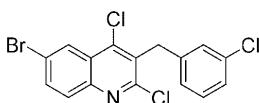


[0444]

[0445] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a) 대신에 5-(3-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 5: 단계 a)을 사용하고, 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0446] 중간체 5: 단계 c

[0447] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(3-클로로벤질)퀴놀린



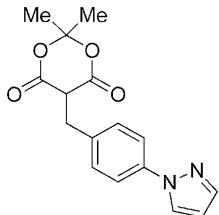
[0448]

[0449] 표제 화합물을 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b) 대신에 2-(3-클로로벤질)말론산 (중간체 5: 단계

b)을 사용하고, 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0450] 중간체 6: 단계 a

[0451] 5-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온

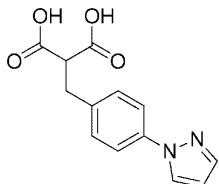


[0452]

실온에서 L-프롤린 (4.07 g, 35.0 mmol)을 에탄올 (996 mL) 중의 4-(1H-피라졸-1-일)벤즈알데히드 (30.0 g, 174 mmol)와 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (25.6 g, 174 mmol)의 반불균일 (semi-heterogeneous) 혼합물에 첨가하였다. 40분 후에, 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘다이카르복실레이트 (44.1 g, 174 mmol)를 한 번에 첨가하고, 이어서 에탄올 (125 mL)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 황색 고체를 얻었다. 아이소프로판올 (300 mL)을 첨가하여, 불균일 혼합물을 30분간 초음파 처리하였다. 혼합물을 여과하여, 필터 케이크를 아이소프로판올로 세정하였다. 고체를 수집하여, 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0454] 중간체 6: 단계 b

[0455] 2-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)말론산

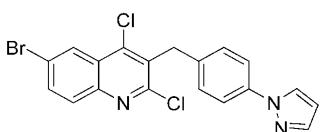


[0456]

5-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (41.4 g, 137 mmol, 중간체 6: 단계 a)과 3 M NaOH 수용액 (300 mL, 900 mmol)의 혼합물을 48시간 동안 110°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (1×100 mL)로 추출한 다음에, 0°C에서 진한 HCl 수용액으로 pH 1로 산성화하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 여과하여, 필터 케이크를 수세하였다. 고체를 수집하여, 40°C에서 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0458] 중간체 6: 단계 c

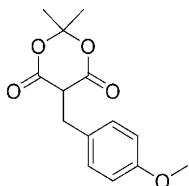
[0459] 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린



[0460]

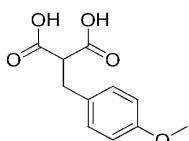
POCl₃ (18 mL) 중의 2-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)말론산 (3.37 g, 19.6 mmol, 중간체 6: 단계 b)과 4-브로모아닐린 (5.10 g, 19.6 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 증발시켜, 과량의 POCl₃를 제거하였다. 잔류물을 빙 H₂O에 부어, pH 8 내지 9의 NH₄OH 수용액으로 처리하였다 (수성 혼합물의 온도를 첨가 시에 차게 유지하였다). 침전물을 수집하고, H₂O로 린스하여, 감압 하에 건조시켰다. 건조시킨 후에, 얻어진 조 담황색 고체를 Et₂O, 이어서 아세토니트릴로 수회 세정하여, 건조시켜, 담황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

- [0462] 중간체 7: 단계 a
[0463] 5-(4-메톡시벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온



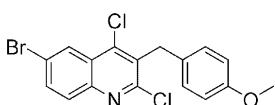
- [0464]
[0465] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 이용하여, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 4-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다.

- [0466] 중간체 7: 단계 b
[0467] 2-(4-메톡시벤질)말론산



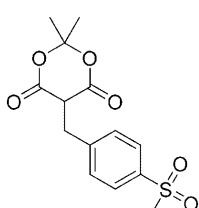
- [0468]
[0469] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a) 대신에 5-(4-메톡시벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 7: 단계 a)을 사용하고, 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

- [0470] 중간체 7: 단계 c
[0471] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린



- [0472]
[0473] 표제 화합물을 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b) 대신에 2-(4-메톡시벤질)말론산 (중간체 7: 단계 b)을 사용하고, 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

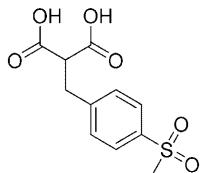
- [0474] 중간체 8: 단계 a
[0475] 5-(4-메틸설포닐벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온



- [0476]
[0477] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 이용하여, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 4-(메틸설포닐)벤즈알데히드를 사용하여 제조하였다.

- [0478] 중간체 8: 단계 b

[0479] 2-(4-메틸설포닐벤질)말론산

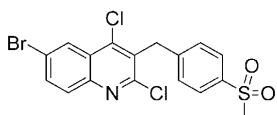


[0480]

표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a) 대신에 5-(4-메틸설포닐벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 8: 단계 a)을 사용하고, 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0482] 중간체 8: 단계 c

[0483] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린

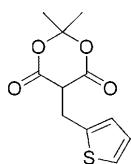


[0484]

표제 화합물을 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b) 대신에 2-(4-메틸설포닐벤질)말론산 (중간체 8: 단계 b)을 사용하고, 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0486] 중간체 9: 단계 a

[0487] 2,2-다이메틸-5-(티오펜-2-일메틸)-1,3-다이옥산-4,6-다이온

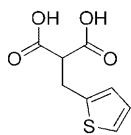


[0488]

표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 이용하여, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 티오펜-2-카르발데히드를 사용하여 제조하였다.

[0490] 중간체 9: 단계 b

[0491] 2-(티오펜-2-일메틸)말론산

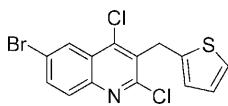


[0492]

표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a) 대신에 2,2-다이메틸-5-(티오펜-2-일메틸)-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 9: 단계 a)을 사용하고, 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0494] 중간체 9: 단계 c

[0495] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(티오펜-2-일메틸)퀴놀린

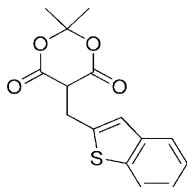


[0496]

[0497] 표제 화합물을 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b) 대신에 2-(티오펜-2-일메틸)말론산 (중간체 9: 단계 b)을 사용하고, 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0498] 중간체 10: 단계 a

[0499] 5-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온

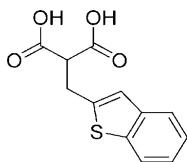


[0500]

[0501] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 이용하여, 4-클로로벤즈알데히드 대신에 벤조[b]티오펜-2-카르발데히드를 사용하여 제조하였다.

[0502] 중간체 10: 단계 b

[0503] 2-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)말론산

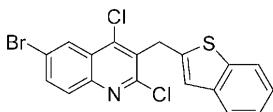


[0504]

[0505] 표제 화합물을 5-(4-클로로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 3: 단계 a) 대신에 5-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (중간체 10: 단계 a)을 사용하고, 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0506] 중간체 10: 단계 c

[0507] 3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린

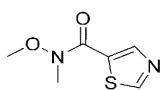


[0508]

[0509] 표제 화합물을 2-(4-클로로벤질)말론산 (중간체 3: 단계 b) 대신에 2-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)말론산 (중간체 10: 단계 b)을 사용하고, 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0510] 중간체 11: 단계 a

[0511] N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드



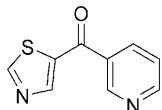
[0512]

[0513] 트라이에틸아민 (2.77 mL, 19.9 mmol)을 CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 시판용 티아졸-5-카르복실산 (1.03 g, 7.98 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.778 g, 7.98 mmol) 및 EDCI (1.83 g, 9.57 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 다음에, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 켄칭하였다. 물 (50 mL), 이어서 추가의 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하여, 충을 분리하였다. CH₂Cl₂ 층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음에, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류 오일을 크로마토그래피

(CH₂Cl₂/EtOAc)로 분석하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0514] 중간체 11: 단계 b

[0515] 피리딘-3-일(티아졸-5-일)메탄온

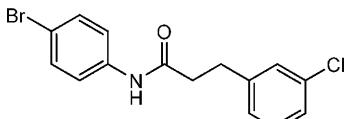


[0516]

-78°C에서 *n*-BuLi 용액 (2.37 mL, 3.80 mmol, 혼산 중의 1.6 M 용액)을 Et₂O (10 mL) 중의 3-브로모피리딘 (0.600 g, 3.80 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가 후에, 추가로 40분간 연속 교반하여, Et₂O (10 mL)에 용해된 N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (0.752 g, 4.37 mmol, 중간체 11: 단계 a)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 10분 교반한 다음에, 0°C로 가온시켜, 1시간 동안 교반하였다. 냉각 용액을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하여, 실온으로 가온시켰다. H₂O를 첨가하여, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc)로 분석하여, 황색 고체 (Et₂O로 침전시켜 감압 하에 건조시킴)로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0518] 중간체 12: 단계 a

[0519] N-(4-브로모페닐)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드

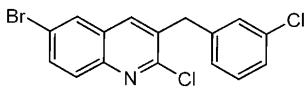


[0520]

트라이에틸아민 (1.01 mL, 7.27 mmol)을 CH₂Cl₂ (20 mL) 중의 4-브로모아닐린 (0.500 g, 2.91 mmol), 3-(3-클로로페닐)프로판산 (0.643 g, 2.91 mmol) 및 EDCI (0.669 g, 3.49 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하였다. 물 (50 mL), 이어서 추가의 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하여, 층을 분리하였다. CH₂Cl₂ 층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음에, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류 오일을 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc)로 분석하여, 솜털같은 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0522] 중간체 12: 단계 b

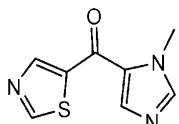
[0523] 6-브로모-2-클로로-3-(3-클로로벤질)퀴놀린



[0524]

옥시염화인(V) (1.69 mL, 18.2 mmol)을 냉각 (빙욕) DMF (0.60 mL, 7.8 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜, N-(4-브로모페닐)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드 (0.879 g, 2.60 mmol, 중간체 12: 단계 a)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80°C 오일욕에서 하룻밤 동안 가열하고, 얼음에 부어, CH₂Cl₂ (2x)로 추출하였다. CH₂Cl₂ 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄)로 분석하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

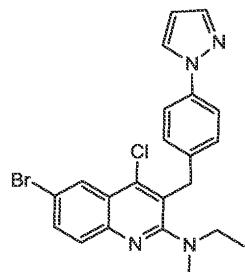
[0526] 중간체 13:

[0527] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온

[0528]

[0529] DCM 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (1.14 g, 7.11 mmol)의 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드 (2.34 mL, 7.11 mmol; 다이에틸 에테르 중의 3.0 M)을 10분간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 담황색 용액을 실온에서 15분간 교반하여, 냉욕에서 0°C로 냉각시켜, DCM (3 mL)에 용해된 N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (1.02 g, 5.92 mmol, 중간체 11: 단계 a)를 적가하였다. 냉각을 제거하여, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 황색 혼탁액에 물, 이어서 중성 pH (pH = 6 내지 7)의 6 M HCl 수용액을 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM으로 추출하여, Na₂SO₄로 건조시켜, 여과하여, 농축시켰다. Et₂O를 첨가하여, 혼합물을 초음파 처리하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여, 건조시켜, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0530] 중간체 14:

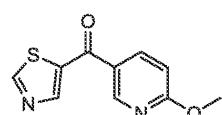
[0531] 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-N-에틸-N-메틸퀴놀린-2-아민

[0532]

[0533] 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c, 0.100 g, 0.231 mmol), N-에틸메틸아민 (1.5 mL) 및 DMF (0.5 mL)의 혼합물을 밀폐관에서 8시간 동안 80°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 증발시켜, 아세토니트릴로 희석하여, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄)로 분석하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0534] 중간체 15:

[0535] (6-메톡시피리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄온

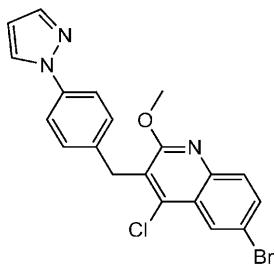


[0536]

[0537] n-BuLi 용액 (1.89 mL, 3.03 mmol, 헥산 중의 1.6 M 용액)을 건조 THF (10 mL) 중의 5-브로모-2-메톡시피리딘 (0.392 mL, 3.03 mmol)의 -78°C 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가 후에, 추가로 40분간 연속 교반하여, THF (10 mL)에 용해된 N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (0.600 g, 3.48 mmol, 중간체 11: 단계 a)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 10분간 교반한 다음에, 0°C로 가온시켜, 1시간 동안 교반하였다. 냉각 용액을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하여, 실온으로 가온시켰다. H₂O를 첨가하여, 충을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 실리카 젤 상에 흡착시켜, 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc)로 분석하여, 생성물을 얻었다. 순수한 백색 고체 표제 화합물을 MeOH로 침전시켜, 여과하여, 감압 하에 건조시켰다.

[0538] 중간체 16:

[0539] 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린

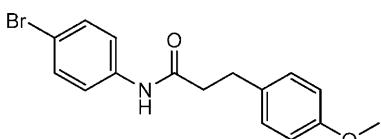


[0540]

[0541] 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (13.0 g, 30.0 mmol, 중간체 6: 단계 c), 나트륨 메톡사이드 (9.73 g, 180 mmol) 및 틀루엔 (120 mL)의 불균일 혼합물을 110°C로 가열하였다. 5.5시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음에, 셀라이트 (Celite)®를 통해 여과하여, 다이클로로메탄으로 린스하였다. 여과액을 농축시켜, 조황색 고체를 얻었다. 조고체를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 처음에는 50% 다이클로로메탄-헥산, 100% 다이클로로메탄으로 그레이딩)로 정제하여, 백색 고체로서의 표적 화합물을 얻었다.

[0542] 중간체 17: 단계 a

[0543] N-(4-브로모페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로판아미드

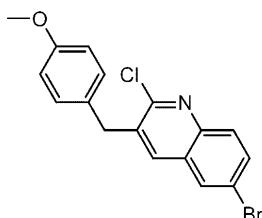


[0544]

[0545] 표제 화합물을 3-(3-클로로페닐)프로판산 대신에 3-(4-메톡시페닐)프로판산을 사용하고, 중간체 12: 단계 a에 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0546] 중간체 17: 단계 b

[0547] 6-브로모-2-클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린

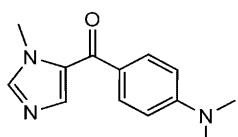


[0548]

[0549] 표제 화합물을 N-(4-브로모페닐)-3-(3-클로로페닐)프로판아미드 (중간체 12: 단계 a) 대신에 N-(4-브로모페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로판아미드 (중간체 17: 단계 a)를 사용하고, 중간체 12: 단계 b의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0550] 중간체 18:

[0551] (4-(다이메틸아미노)페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온

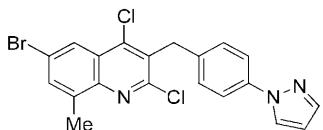


[0552]

[0553] 표제 화합물을 N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 11: 단계 a) 대신에 4-(다이메틸아미노)-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드를 사용하고, (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온 (중간체 13)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0554] 중간체 19: 단계 a

[0555] 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린



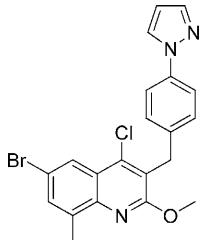
[0556]

옥시염화인 (66.8 mL, 712 mmol) 중의 2-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)말론산 (20.0 g, 71.5 mmol, 중간체 6, 단계 b) 및 4-브로모-2-메틸아닐린 (13.3 g, 71.5 mmol)의 혼합물을 105°C로 가열하였다. 5시간 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 내부 온도가 35°C를 초과하지 않도록 냉각시키면서 물 (600 mL)에 첨가하였다. 내부 온도가 35°C를 초과하지 않도록 포화 암모니아 수용액을 서서히 첨가하여, 혼합물의 pH를 8 내지 9로 조절하였다. 실온에서 30분간 교반한 후에, 혼합물을 여과하여, 고체 물질을 아세토니트릴 (200 mL)에 혼탁시키고, 초음파 처리하여, 여과하였다. 고체 물질을 수집하여, DCM (80 mL)에 혼탁시켜, 초음파 처리하고, 여과하여, 에테르 (40 mL)로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, DCM (40 mL)에 혼탁시켜, 초음파 처리하고, 여과하여, 더욱 많은 원하는 생성물을 얻었다. 분리된 고체 5 g에, DCM (300 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액 (100 mL)을 첨가하여, 혼합물을 분액 깔때기로 옮겨, 층을 분리하였다. DCM 층을 추가로 염수 (100 mL)로 세정하여, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 DCM으로 용리하는 실리카 젤 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 황백색 고체로서의 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린을 얻었다.

[0558]

중간체 19: 단계 b

[0559] 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린



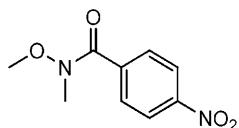
[0560]

표제 화합물을 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c) 대신에 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린 (중간체 19: 단계 a)을 사용하고, 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (중간체 16)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0562]

중간체 20: 단계 a

[0563] N-메톡시-N-메틸-4-니트로벤즈아미드

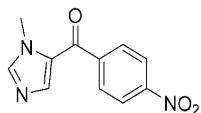


[0564]

표제 화합물을 티아졸-5-카르복실산 대신에 4-니트로벤조산을 사용하고, N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 11: 단계 a)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0566]

중간체 20: 단계 b

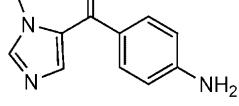
[0567] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(4-나트로페닐)메탄온

[0568]

표제 화합물을 N-메톡시-N-메틸티아졸-5-카르복스아미드 (중간체 11: 단계 a) 대신에 N-메톡시-N-메틸-4-나트로벤즈아미드 (중간체 20: 단계 a)을 사용하고, (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온 (중간체 13)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0570]

중간체 20: 단계 c

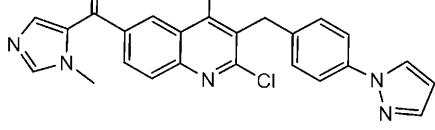
[0571] (4-아미노페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온

[0572]

EtOH (35 mL) 중의 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(4-나트로페닐)메탄온 (1.30 g, 5.62 mmol, 중간체 20, 단계 b)과 염화주석(II) 이수화물 (6.54 g, 28.1 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류 하에 교반하여, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 증발시켜, 대부분의 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 3 M NaOH/얼음 수용액에 부어, EtOAc로 린스하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 다음에, 층을 분리하였다. 수층을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na2SO4), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0574]

중간체 20: 단계 d

[0575] (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온

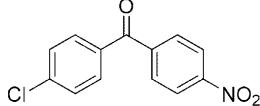
[0576]

POCl3 (3 mL) 중의 (4-아미노페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.160 g, 0.795 mmol, 중간체 20: 단계 c)와 2-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)말론산 (0.207 g, 0.795 mmol, 중간체 6: 단계 b)의 혼합물을 4시간 동안 105 °C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 과량의 POCl3를 제거하였다. 잔류물을 빙 H2O에 부어, pH 8 내지 9의 NH4OH 수용액으로 처리하였다 (수성 혼합물의 온도를 첨가 시에 차게 유지하였다). 수성 혼합물을 DCM (2x)으로 추출하였다. 합한 다이클로로메탄 추출물을 Na2SO4로 건조시켜, 여과하여, 감압 하에 증발 건조시켜, 크로마토그래피 (CH2Cl2 중의 0 내지 5% MeOH)로 분석하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0578]

중간체 21: 단계 a

[0579] (4-클로로페닐)(4-나트로페닐)메탄온



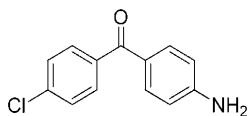
[0580]

톨루엔 (30 mL) 중의 (4-클로로페닐)보론산 (1.50 g, 9.59 mmol), 4-나트로벤조일 클로라이드 (1.78 g, 9.59 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.137 g, 0.192 mmol) 및 K3PO4 (3.34 g, 19.2 mmol)의

혼합물을 국제 특허 출원 공개 제WO 2010/015355호에 기재된 바와 같이 처리하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0582] 중간체 21: 단계 b

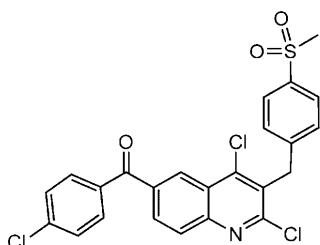
[0583] (4-아미노페닐)(4-클로로페닐)메탄온



[0584] 표제 화합물을 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(4-니트로페닐)메탄온 (중간체 20: 단계 b) 대신에 (4-클로로페닐)(4-니트로페닐)메탄온 (중간체 21: 단계 a)을 사용하고, (4-아미노페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (중간체 20: 단계 c)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0586] 중간체 22: 단계 a

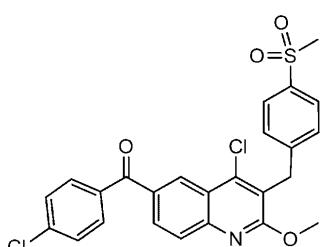
[0587] (4-클로로페닐)(2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)메탄온



[0588] [0589] POCl₃ (4 mL) 중의 (4-아미노페닐)(4-클로로페닐)메탄온 (0.351 g, 1.52 mmol, 중간체 21: 단계 b)과 2-(4-(메틸설포닐)벤질)말론산 (0.413 g, 1.52 mmol, 중간체 8: 단계 b)의 혼합물을 4시간 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 과량의 POCl₃를 제거하였다. 잔류물을 빙 H₂O에 부어, pH 8 내지 9의 NH₄OH 수용액으로 처리하였다 (수성 혼합물의 온도를 첨가 시에 차게 유지하였다). 고체 침전물을 여과에 의해 분리하고, 추가로 H₂O로 린스하여, 건조시켜, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0590] 중간체 22: 단계 b

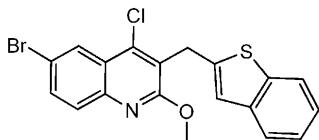
[0591] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온



[0592] [0593] 표제 화합물을 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c) 대신에 (4-클로로페닐)(2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)메탄온 (중간체 22: 단계 a)을 사용하고, 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (중간체 16)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0594] 중간체 23:

[0595] 3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린

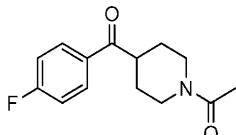


[0596]

[0597] 표제 화합물을 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c) 대신에 3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 10: 단계 c)을 사용하고, 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (중간체 16)의 제조에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다.

[0598] 중간체 24:

[0599] 1-(4-(4-플루오로벤조일)피페리딘-1-일)에탄온

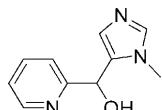


[0600]

[0601] 무수 아세트산 (2.32 g, 24.6 mmol)을 DCM (33 mL) 및 트라이에틸아민 (10.0 mL, 71.8 mmol) 중의 (4-플루오로페닐)(피페리딘-4-일)메탄온 (5.00 g, 20.5 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 후에 빙욕으로부터 제거하여, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 1M K₃PO₄ 수용액 (100 mL), H₂O 의 혼합물에 첨가하고, DCM을 첨가하였다. 층을 분리하여, 수층을 다시 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/EtOAc)로 분석하여, 투명한 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0602] 중간체 25: 단계 a

[0603] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(피리딘-2-일)메탄올

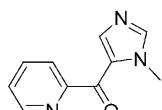


[0604]

[0605] 0°C에서 아이소프로필마그네슘 클로라이드/염화리튬 복합체의 용액 (THF 중의 1.3 M, 19.5 mL, 25.35 mmol)을 건조 THF (130 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (4.12 g, 25.58 mmol)의 용액에 시린지로 적가하였다. 15분 후에, 0°C에서 그리너트 용액을 캐뉼러 삽입을 통해 건조 THF (55 mL) 중의 피콜린알데히드 (2.0 mL, 20.93 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분간 교반한 다음에, 1시간 동안 실온으로 가온시켰다. 그 다음에 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시켜, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 염수와 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0-5% MeOH-DCM)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0606] 중간체 25: 단계 b

[0607] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(피리딘-2-일)메탄온



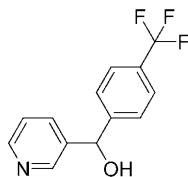
[0608]

[0609] 1,4-다이옥산 (52 mL) 중의 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(피리딘-2-일)메탄온 (1.41 g, 7.45 mmol, 중간체 25: 단계 a)과 이산화망간 (3.24 g, 37.27 mmol)의 불균일 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에

반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, DCM으로 세정하고, 농축시켜, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0610] 중간체 26: 단계 a

[0611] 피리딘-3-일(4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄올



[0612]

[0613] 표제 화합물을 각각, 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸 및 피콜린알데히드 대신에 3-브로모피리딘 및 4-(트라이플루오로메틸)벤즈알데히드를 사용하여, 중간체 25: 단계 a의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0614] 중간체 26: 단계 b

[0615] 피리딘-3-일(4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄온

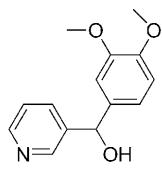


[0616]

[0617] 표제 화합물을 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(피리딘-2-일)메탄올 대신에
피리딘-3-일(4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄올 (중간체 26: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과
유사하게 제조하였다.

[0618] 중간체 27: 단계 a

[0619] (3,4-다이메톡시페닐)(피리딘-3-일)메탄올

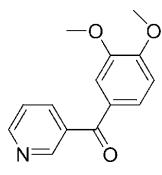


[0620]

[0621] 0°C에서 (3,4-다이메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5 M, 9.5 mL, 4.75 mmol)를 시린지로 건조 THF (20 mL) 중의 니코틴알데히드 (0.88 mL, 9.37 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한 다음에, 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 풀래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-60% EtOAc-헥산)로 정제하여, 갈색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0622] 중간체 27: 단계 b

[0623] (3,4-다이메톡시페닐)(피리딘-3-일)메탄온



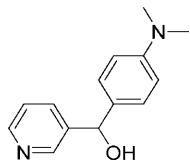
[0624]

[0625] 표제 화합물을 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(피리딘-2-일)메탄올 대신에 (3,4-다이메톡시페닐)(피리딘-3-일)메탄

올 (중간체 27: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0626] 중간체 28: 단계 a

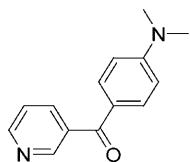
[0627] (4-(다이메틸아미노)페닐)(파리딘-3-일)메탄올



[0628] 표제 화합물을 (3,4-다이메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 대신에 (4-(다이메틸아미노)페닐)마그네슘 브로마이드를 사용하여 중간체 27: 단계 a의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0629] 중간체 28: 단계 b

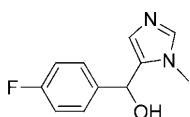
[0630] (4-(다이메틸아미노)페닐)(파리딘-3-일)메탄온



[0631] 표제 화합물을 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(파리딘-2-일)메탄올 대신에 (4-(다이메틸아미노)페닐)(파리딘-3-일)메탄올 (중간체 28: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0632] 중간체 29: 단계 a

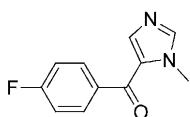
[0633] (4-플루오로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올



[0634] 표제 화합물을 각각, (3,4-다이메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 및 니코틴알데히드 대신에 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 및 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르발데히드를 사용하여 중간체 27: 단계 a의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0635] 중간체 29: 단계 b

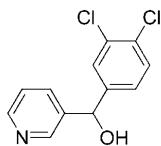
[0636] (4-플루오로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



[0637] 표제 화합물을 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(파리딘-2-일)메탄올 대신에 (4-플루오로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 (중간체 29: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0638] 중간체 30: 단계 a

[0643] (3,4-다이클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄올

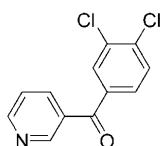


[0644]

[0645] 표제 화합물을 (3,4-다이메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 대신에 (3,4-다이클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 사용하여 중간체 27: 단계 a의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0646] 중간체 30: 단계 b

[0647] (3,4-다이클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄온

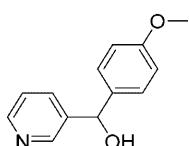


[0648]

[0649] 표제 화합물을 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(파리딘-2-일)메탄올 대신에 3,4-다이클로로페닐(파리딘-3-일)메탄올 (중간체 30: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0650] 중간체 31: 단계 a

[0651] (4-메톡시페닐)(파리딘-3-일)메탄올

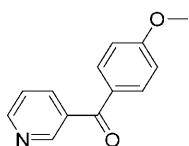


[0652]

[0653] 표제 화합물을 (3,4-다이메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 대신에 (4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드를 사용하여 중간체 27: 단계 a의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0654] 중간체 31: 단계 b

[0655] (4-메톡시페닐)(파리딘-3-일)메탄온

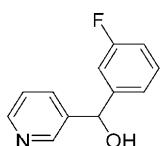


[0656]

[0657] 표제 화합물을 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(파리딘-2-일)메탄올 대신에 (4-메톡시페닐)(파리딘-3-일)메탄올 (중간체 31: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0658] 중간체 32: 단계 a

[0659] (3-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄올



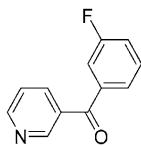
[0660]

[0661] 표제 화합물을 (3,4-다이메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 대신에 (3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드를 사용

하여 중간체 27: 단계 a의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0662] 중간체 32: 단계 b

[0663] (3-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄온

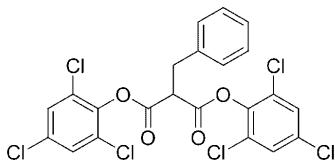


[0664]

표제 화합물을 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(파리딘-2-일)메탄올 대신에 (3-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄올 (중간체 32: 단계 a)을 사용하여 중간체 25: 단계 b의 방법과 유사하게 제조하였다.

[0666] 중간체 33: 단계 a

[0667] 비스(2,4,6-트라이클로로페닐) 2-벤질말로네이트

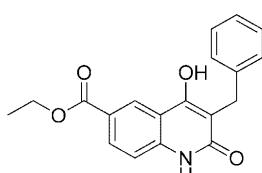


[0668]

2-벤질말론산 (10.0 g, 51.5 mmol), 2,4,6-트라이클로로페놀 (20.3 g, 103 mmol) 및 POCl_3 (12.0 mL, 129 mmol)의 혼합물을 105°C에서 2시간 동안 공기 하에 교반하였다. 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시키고, 150 mL 얼음에 부어, 4:1 에테르/DCM (3×150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (1×400 mL) 및 4 M NaCl 수용액 (1×100 mL)으로 세정하여, 황색 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, < 40°C에서 회전 증발에 의해 농축시켜, 정치 시에 베이지색 고체로 되는 황갈색 결죽한 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0670] 중간체 33: 단계 b

[0671] 에틸 3-벤질-4-하이드록시-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-카르복실레이트

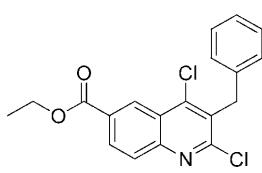


[0672]

에틸 4-아미노벤조에이트 (2.85 g, 17.2 mmol)와 비스(2,4,6-트라이클로로페닐) 2-벤질말로네이트 (11.4 g, 20.7 mmol, 중간체 33: 단계 a)의 혼합물을 15분간 250°C로 마이크로웨이브에서 가열하였다 (바이오티지 (Biotage) 개시제). 그 다음에 반응물을 실온으로 냉각시키고, 얻어진 황갈색 반고체를 에테르 (15 mL)에 분산시켜, 여과하였다. 베이지색 필터 케이크를 에테르 (1×15 mL)로 세정하고, 100°C로 건조시켜, 밝은 베이지색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0674] 중간체 33: 단계 c

[0675] 에틸 3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-카르복실레이트



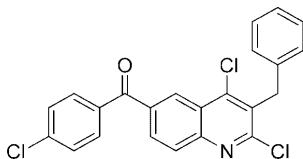
[0676]

POCl_3 (4.29 mL, 46.1 mmol) 중의 에틸 3-벤질-4-하이드록시-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-카르복실레이트

(0.746 g, 2.31 mmol, 중간체 33: 단계 b)의 혼합물을 30분간 환류 하에 (130°C 알루미늄 블록 온도) 교반하였다. 투명한 황색 용액을 실온으로 냉각시키고, 얼음 (50 mL)으로 회석하여, 얼음 상에서 진한 NH₄OH 수용액 (1 × 12 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (2 × 50 mL)으로 추출하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0678] 중간체 33: 단계 d

[0679] (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온

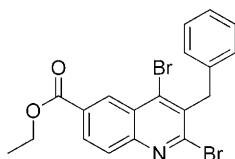


[0680]

[0681] THF (0.8 mL) 중의 1-클로로-4-요오도벤젠 (146 mg, 0.611 mmol)의 용액을 아르곤 하에 THF (1.5 mL) 중의 n-BuLi (헥산 중의 2.59 M, 0.236 mL, 0.611 mmol)의 -72°C 용액에 적가하였다. 얻어진 투명한 황색 용액을 -72 °C에서 25분간 교반한 다음에, THF (0.8 mL) 중의 에틸 3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-카르복실레이트 (200 mg, 0.555 mmol, 중간체 33: 단계 c)의 용액으로 적가 처리하였다. 얻어진 짙은 용액을 -72°C에서 30분간 교반한 다음에, 15분간에 걸쳐서 0°C로 가온시킨 다음에, 5 M NH₄Cl 수용액 (3 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 다이에틸 에테르 (5 mL)로 회석하여, 수층을 에테르 (1 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 잔류물을 얻어, 헵탄 내지 30% EtOAc/헵탄 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 약 1:1 몰 비의 표제 화합물과 회수된 에틸 3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-카르복실레이트를 얻었다.

[0682] 중간체 34: 단계 a

[0683] 에틸 3-벤질-2,4-다이브로모퀴놀린-6-카르복실레이트

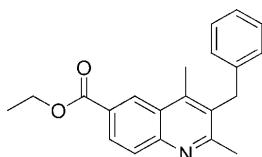


[0684]

[0685] POBr₃ (13.3 g, 46.3 mmol) 중의 에틸 3-벤질-4-하이드록시-2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-6-카르복실레이트 (0.749 g, 2.32 mmol, 중간체 33: 단계 b)의 혼합물을 130°C에서 30분간 교반한 다음에, 실온으로 하룻밤 동안 냉각시켰더니, 이 시점에서 응고되었다. 이것을 50 mL DCM과 50 mL 얼음에 분배하여, 수층을 DCM (1 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 탁한 유기층을 여과하여, 투명한 황색 여과액을 농축시켜, 황색 고체를 얻어, 50 mL 고온 톨루엔으로 트리튜레이션하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 여과하여, 베이지색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0686] 중간체 34: 단계 b

[0687] 에틸 3-벤질-2,4-다이메틸퀴놀린-6-카르복실레이트



[0688]

[0689] 에틸 3-벤질-2,4-다이브로모퀴놀린-6-카르복실레이트 (0.245 g, 0.545 mmol, 중간체 34: 단계 a), 2,4,6-트라이메틸-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난 (0.229 mL, 1.64 mmol) 및 5 M K₂CO₃ 수용액 (0.436 mL, 2.18 mmol)의 혼합물을 Pd(PPh₃)₄ (63 mg, 0.055 mmol) 및 다이옥산 (3 mL)으로 처리하였다. 이것을 15분간 140°C로

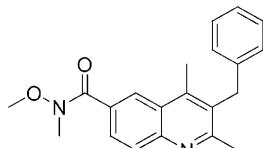
아르곤 하에 마이크로웨이브에서 가열하였다 (바이오티지 개시제). 반응물을 1:1 헵탄/EtOAc (5 mL)로 희석하고, 여과하여, 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 내지 70% EtOAc/헵탄 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 정치 시에 결정화되는 투명한 호박색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0690]

중간체 34: 단계 c

[0691]

3-벤질-N-메톡시-N,2,4-트라이메틸퀴놀린-6-카르복스아미드



[0692]

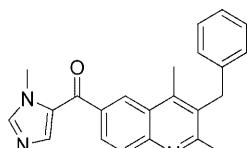
[0693]

$i\text{PrMgCl}$ (THF 중의 2.01 M, 0.43 mL, 0.864 mmol)을 적가하면서, THF (1 mL) 중의 에틸 3-벤질-2,4-다이메틸퀴놀린-6-카르복실레이트 (99.5 mg, 0.312 mmol, 중간체 34: 단계 b)와 N,O-다이메틸하이드록실아민 · HCl (42.2 mg, 0.433 mmol)의 슬러리를 아르곤 하에 0°C에서 교반하였다. 얻어진 짙은 용액을 빙욕이 제거된 동안에 0°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 5 M NH_4Cl 수용액 (4 mL)으로 켄칭하여, EtOAc (2×3 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켜, 잔류물을 헵탄 내지 100% EtOAc 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 호박색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0694]

중간체 34: 단계 d

[0695]

(3-벤질-2,4-다이메틸퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온

[0696]

[0697]

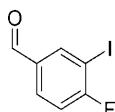
$i\text{PrMgCl}$ (THF 중의 2.01 M, 0.43 mL, 0.864 mmol)을 아르곤 하에 적가하면서, THF (1.5 mL) 중의 5-요오도-1-메틸-1*H*-이미다졸 (197 mg, 0.946 mmol)의 반투명한 용액을 0°C에서 교반하였다. 빙욕을 즉시 제거하여, 백색 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 다음에, 실온에서 THF (0.5 mL) 중의 3-벤질-N-메톡시-N,2,4-트라이메틸퀴놀린-6-카르복스아미드 (71.9 mg, 0.215 mmol, 중간체 34: 단계 c)의 용액에 빠르게 적가하였다. 얻어진 희뿌연 불투명한 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음에, 1 M NaHCO_3 수용액 (6 mL)으로 켄칭하여, EtOAc (2×6 mL)로 추출하였다. 합한 유기층은 LCMS에 의해 표제 화합물과 출발 물질의 혼합물인 것으로 나타났으며, 그리하여 물질을 THF (3x)로부터 농축시키고, 다시 상기 조건에 처하게 하나, 50°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 그 다음에 반응물을 상술한 바와 같이 워크업하여, 잔류물을 헵탄 내지 100% EtOAc 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 1:4 물 비의 표제 화합물 및 N-메틸이미다졸을 얻었다.

[0698]

중간체 35: 단계 a

[0699]

4-플루오로-3-요오도벤즈알데히드



[0700]

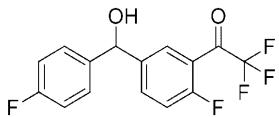
[0701]

Ac_2O (120 mL, 1.27 mol) 중의 NaIO_4 (61.6 g, 288 mmol)의 혼합물을 오버헤드 교반하면서 실온에서 공기 하에 KI (63.8 g, 384 mmol)로 처리하여, 얻어진 황갈색 혼합물을 H_2SO_4 를 20분간에 걸쳐서 적가하면서, 드라이아이스- CH_3CN 욕상에서 교반하여, 내부 온도를 20°C 미만으로 유지하였다. H_2SO_4 첨가 완료 직후에, 암갈색 반응물을 실온 수욕 상에서 5분간 교반한 다음에, 약 30초간에 걸쳐서 한 번에 4-플루오로벤즈알데히드 (59.1 mL, 560

mmol)로, 이어서 BHT (617 mg, 2.8 mmol)로 처리하여, 얻어진 자줏빛을 띤 갈색 반응물을 실온에서 21시간 동안 교반하여, 내부 온도를 30°C 미만으로 유지하고, 약한 빌열이 중단될 때까지 처음 몇 시간 동안 간헐적인 빙욕 교반을 행하였다. 그 다음에 얻어진 담황색 불투명한 슬러리를 빙욕 상에서 교반하고, 1.5분간에 걸쳐서 빠르게 12 N HCl 수용액 (40 mL)으로 적하 처리하였다. 추가로 5분간 교반한 후에, 황색 슬러리를 CHCl₃ (200 mL), BHT (600 mg) 및 빙수 (200 mL)로 처리하여, 5분간 교반하였다. 그 다음에 오렌지색 혼합물을 CHCl₃ (200 mL) 와 물 (800 mL)에 분배하였다. 황색 유기층을 물 (1 × 1 L; pH 약 2) 및 2 M K₂CO₃ 수용액/0.5 M Na₂S₂O₃ 수용액 (1 × 500 mL; pH >11)으로 세정하여, 투명한 황색 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 실온에서 회전 증발에 의해 농축시켜, 황색 고체를 얻었다. 이것을 헵탄 (250 mL)에 용해시키고, 다시 40°C 미만에서 황색 고체로서의 조 표제 화합물로 농축시켰다. 이것을 헵탄 (600 mL) 및 BHT (600 mg)로 재결정하여, 결정성 필터 캐이크를 헵탄 (1 × 80 mL)으로 세정한 후에, 황백색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0702] 중간체 35: 단계 b

[0703] 2,2,2-트라이플루오로-1-(2-플루오로-5-((4-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)페닐)에탄온

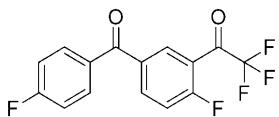


[0704]

[0705] THF (6.4 mL) 중의 4-플루오로-3-요오도벤즈알데히드 (1.00 g, 4.00 mmol, 중간체 35: 단계 a)의 용액을 1.5분간에 걸쳐서 빠르게 적가하면서, THF (3.6 mL) 중의 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (3.64 mL, THF 중의 1.1 M, 4.0 mmol)의 용액을 아르곤 하에 드라이아이스/아세톤욕 상에서 교반한 다음에, 반응물을 실온 수욕으로 즉시 옮겨 5분간 교반하였다. 그 다음에 투명한 거의 무색의 반응물을 드라이아이스/아세톤욕에서 냉각시켜, 2.5분간에 걸쳐서 빠르게 적가하여 iPrMgCl (2.04 mL, THF 중의 2.06 M, 4.20 mmol)로 처리하였다. 황색 반응물을 30분간 교반한 다음에, 약 30초간에 걸쳐서 적가하여 2,2,2-트라이플루오로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드로 처리하였다. 그 다음에 균일한 황색 반응물을 냉각욕에서 즉시 제거하여, 교반하면서 실온으로 가온시켰다. 2.5시간 후에, 암황색 균일한 반응물을 드라이아이스/아세톤욕에서 식히고, 1 M NaH₂PO₄ 수용액 (10 mL)으로 한 번에 켄칭하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, MTBE (1 × 10 mL, 1 × 5 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 5 M NaCl (1 × 3 mL)로 세정하고, 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하고, DCM으로부터 2회 농축시켜, 투명한 황색 오일로서의 조 표제 화합물을 얻었다.

[0706] 중간체 35: 단계 c

[0707] 2,2,2-트라이플루오로-1-(2-플루오로-5-(4-플루오로벤조일)페닐)에탄온

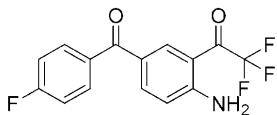


[0708]

[0709] 1 M NaHCO₃ 수용액 (1.27 mL, 1.27 mmol) 중의 KBr 수용액 (43 mg, 0.36 mmol)의 용액을 한 번에 첨가하면서, DCM (7.3 mL) 중의 조 2,2,2-트라이플루오로-1-(2-플루오로-5-((4-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)페닐)에탄온 (1.15 g, 3.64 mmol, 중간체 35: 단계 b)과 TEMPO (18.4 mg, 0.118 mmol)의 균일한 황색 용액을 빙욕 상에서 교반하였다. 그 다음에 NaOCl [4.6 mL, 0.89 M (6.15% w/w 클로록스 (Clorox) 표백제), 4.1 mmol]을 균일한 이중층에 5분간에 걸쳐서 적가하였다. 빙욕 상에서 20분간 교반한 후에, 투명한 황색 유기층을 수집하여, 수층을 DCM (1 × 6 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 5 M NaCl 수용액 (1 × 3 mL)으로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 투명한 황색 오일로서의 조 표제 화합물을 얻었다.

[0710] 중간체 35: 단계 d

[0711] 1-(2-아미노-5-(4-플루오로벤조일)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄온

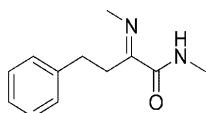


[0712]

[0713] DMSO (1 mL) 중의 조 2,2,2-트라이플루오로-1-(4-플루오로벤조일)페닐)에탄온 (1.09 g, 3.47 mmol, 중간체 35: 단계 c)의 용액을 200 mL 용량의 둥근 바닥 압력 플라스크에서 1분간 NH₃ 가스로 버블링한다음에, 공기 중에 밀폐시켰다. 반응물을 100°C에서 2시간 동안 교반한 다음에, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 MTBE (6 mL)와 1 M NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 분배하고, 수층을 MTBE (2 × 6 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 내지 40% 아세톤/헵탄 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0714] 중간체 35: 단계 e

[0715] N-메틸-2-(메틸아미노)-4-페닐부탄아미드

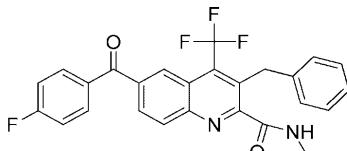


[0716]

[0717] 실온에서 메틸아민 (1.9 mL, EtOH 중의 7.8 M, 15 mmol)을 한 번에 에틸 2-옥소-4-페닐부타노에이트 (1.02 g, 4.94 mmol)에 첨가하고, 실온에서 교반과 동시에 용액이 자연적으로 가운되었으며, 10초 이내에 고형 황백색 폐이스트가 되었다. 약 1분간 교반한 후에, 반응물을 에테르 (10 mL)로 희석하여, 여과하였다. 백색 필터 케이크를 에테르 (2 × 3 mL)로 세정하여, 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0718] 중간체 35: 단계 f

[0719] 3-벤질-6-(4-플루오로벤조일)-N-메틸-4-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드

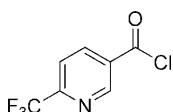


[0720]

[0721] 1-(2-아미노-5-(4-플루오로벤조일)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄온 (107 mg, 0.345 mmol, 중간체 35: 단계 d), N-메틸-2-(메틸아미노)-4-페닐부탄아미드 (85.5 mg, 0.418 mmol, 중간체 35: 단계 e) 및 DMSO (0.17 mL)의 혼합물을 100°C에서 약 1분간 교반하여, 투명한 황색 용액을 생성하였다. 벤젠설폰산 (216 mg, 1.37 mmol)을 실온에서 첨가하여, 혼합물을 130°C에서 3시간 동안 교반하였다. 오렌지색 결쪽한 용액을 실온으로 냉각시키고, 2 M K₂CO₃ 수용액 (3 mL)과 EtOAc (4 mL)에 분배하여, 유기층을 5 M NaCl 수용액 (1 × 4 mL)으로 세정하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 등용매 DCM, 이어서 DCM 내지 40% EtOAc/DCM 그래디언트를 사용하여, 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 황색 결정성 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0722] 중간체 36: 단계 a

[0723] 6-(트라이플루오로메틸)니코티노일 클로라이드



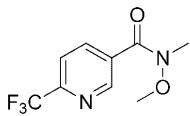
[0724]

[0725] 오버헤드 교반기, 클라이센 (Claisen) 어댑터, 질소 버블러, 60 mL 첨가 깔때기 및 열전대가 부착된 1L 3구 플라스크에, 시린지를 통해 6-(트라이플루오로메틸)니코틴산 (45 g, 235.5 mmol), 다이클로로메탄 (540 mL) 및

DMF (0.910 mL, 11.77 mmol)를 첨가하였다. 이러한 용액에 염화옥살릴 (24.51 mL, 282.56 mmol)을 첨가하여, 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 여과하여, 투명한 여과액을 진공 중에서 농축시켜, 갈색을 띤 반고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0726] 중간체 36: 단계 b

[0727] N-메톡시-N-메틸-6-(트라이플루오로메틸)니코틴아미드

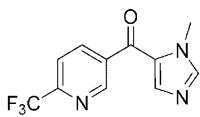


[0728]

[0729] 오버헤드 교반기, 클라이젠 어댑터, 질소 버블러, 125 mL 첨가 깔때기 및 열전대가 부착된 1L 3구 플라스크에, 6-(트라이플루오로메틸)니코티노일 클로라이드 (49.3 g, 235.2 mmol, 중간체 36: 단계 a), 다이클로로메탄 (493 mL) 및 N,N-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (25.63 g, 258.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 7°C로 냉각시킨 후에, 첨가 온도가 16°C를 초과하지 않도록 다이아이소프로필에틸아민 (90.263 mL, 517.6 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 그 다음에 반응물을 분액 깔때기로 옮겨, 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액 (2 × 100 mL), 이어서 물 (100 mL)로 세정한 후에, 황산나트륨으로 건조시킨 다음에, 여과하였다. 용매를 제거하여, 갈색을 띤 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0730] 중간체 36: 단계 c

[0731] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온

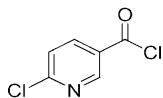


[0732]

[0733] 오버헤드 교반기, 질소 버블러 및 열전대가 부착된 3L 4구 플라스크에, 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (47.96 g, 297.9 mmol), 이어서 THF (537 mL)를 첨가하였다. 이러한 실온 용액에 아이소프로필마그네슘 클로라이드/염화리튬 복합체 [THF 중의 1.3 M] (246.8 mL, 320.8 mmol) (첨가 온도를 16.6 내지 25°C로 유지하였음)를 첨가하여, 희뿌연 혼탁액을 얻고, 반응물을 60분간 교반한 다음에, 빙욕에서 5.3°C로 냉각시켰다. 이러한 혼합물에, THF (268.3 mL) 중의 N-메톡시-N-메틸-6-(트라이플루오로메틸)니코틴아미드 (53.66 g, 229.14 mmol, 중간체 36: 단계 b)의 용액을 첨가하여 (첨가 온도 5.3 내지 5.6°C), 오렌지색 혼합물을 얻었다. 첨가 후에, 반응물을 2시간에 걸쳐서 실온으로 가온시켰다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, THF (200 mL)를 첨가하여, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 빙욕으로 4°C로 냉각시켜, pH = 7의 2N HCl 수용액으로 조심스럽게 켄칭하고, 켄칭 온도가 12°C에 이르렀다. 혼합물을 아세트산에틸 (500 mL)로 회석하고, 분상하여, 유기층을 염수 (2 × 200 mL)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하여, 용매를 제거하였다. 고온 에테르를 첨가한 다음에, 여과하여, 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0734] 중간체 37: 단계 a

[0735] 6-클로로파리딘-3-카르보닐 클로라이드



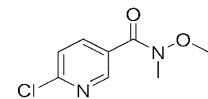
[0736]

[0737] 250-mL 등근 바닥 플라스크에, 염화티오닐 (100 mL) 중의 6-클로로파리딘-3-카르복실산 (15.8 g, 100.28 mmol)의 용액을 주입하였다. 얻어진 용액을 5시간 동안 가열 환류하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0738] 중간체 37: 단계 b

[0739]

6-클로로-N-메톡시-N-메틸피리딘-3-카르복스아미드



[0740]

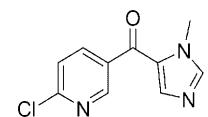
[0741]

1000-mL 등근 바닥 플라스크에, 메톡시(메틸)아민 하이드로클로라이드 (12 g, 123.02 mmol), 트라이에틸아민 (40 g, 395.30 mmol)를 주입하였다. 이것에 이어서, 다이클로로메탄 (100 mL) 중의 6-클로로피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (17.6 g, 100.00 mmol, 중간체 37: 단계 a)의 용액을 교반하면서 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0742]

중간체 37: 단계 c

[0743]

2-클로로-5-[(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)카르보닐]피리딘

[0744]

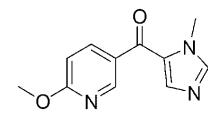
[0745]

250-mL 3구 등근 바닥 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중의 1-메틸-1*H*-이미다졸 (5 g, 60.90 mmol)의 용액을 주입하였다. 이것에 이어서, -78°C에서 n-BuLi (29.3 mL, 헥산 중의 2.5 M)를 첨가한 다음에, 45분간 교반하였다. 이것에 Et₃SiCl (9.15 g, 61.00 mmol, 100%)을 첨가하여, 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 n-BuLi (26 mL, 헥산 중의 2.5 M)를 첨가하여, 추가로 45분간 교반하였다. -78°C에서 혼합물에 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중의 6-클로로-N-메톡시-N-메틸피리딘-3-카르복스아미드 (8.13 g, 40.52 mmol, 중간체 37: 단계 b)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용액의 pH 값을 염산 (1 mol/L)으로 3 내지 4로 조절한 다음에, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨 수용액 (1.5 mol/L)을 사용하여, pH를 9 내지 10으로 조절하였다. 얻어진 용액을 H₂O 100 mL로 회석하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 3×100 mL로 추출하여, 유기층을 합해, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100:0 내지 15:1)을 사용한 실리카 겔 컬럼 상에 가해, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0746]

중간체 37: 단계 d

[0747]

(6-메톡시피리딘-3-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온

[0748]

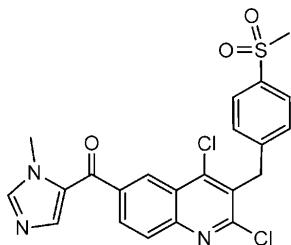
[0749]

50-mL 등근 바닥 플라스크에, 메탄올 (15 mL) 중의 Na (260 mg, 11.30 mmol)의 용액을 주입하여, 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 2-클로로-5-[(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)카르보닐]피리딘 (250 mg, 1.13 mmol, 중간체 37: 단계 c)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 오일욕에서 75°C에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100:0 내지 20:1)을 사용한 실리카 겔 컬럼 상에 가해, 담황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0750]

중간체 38: 단계 a

[0751] (2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



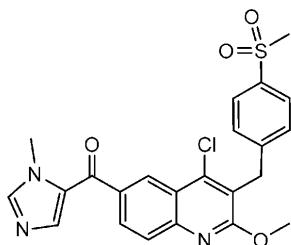
[0752]

[0753]

POCl_3 (10 mL) 중의 (4-아미노페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.80 g, 3.976 mmol, 중간체 20: 단계 c)과 2-(4-메틸설포닐벤질)말론산 (1.08 g, 3.976 mmol, 중간체 8: 단계 b)의 혼합물을 4시간 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 과량의 POCl_3 를 제거하였다. 잔류물을 빙 H_2O 에 부어, pH 8 내지 9의 NH_4OH 수용액으로 처리하였다 (수성 혼합물의 온도를 첨가 시에 차게 유지하였다). 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 여과하여, 조 갈색 고체를 얻었다. 조 고체를 하룻밤 동안 감압 하에 건조시키고, Et_2O 로 린스하여, 건조시켰다. 고체를 DCM으로 희석하고, 여과하여, 수회 린스하였다. 생성물을 함유하는 여과액을 증발시켜, 표제 화합물을 얻어, 추가의 정제없이 행하였다.

[0754] 중간체 38: 단계 b

[0755] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



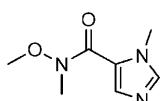
[0756]

[0757]

톨루엔 (10 mL) 중의 (2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (1 g, 2.085 mmol, 중간체 38: 단계 a)과 고체 나트륨 메톡사이드 (0.56 g, 10.42 mmol)의 혼합물을 밀폐관에서 12시간 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시켜, 얻어진 혼탁액을 셀라이트®를 통해 여과하여, CH_2Cl_2 로 수회 린스하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류물을 크로마토그래피 ($\text{헵탄}/\text{EtOAc}$)로 분석하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0758] 중간체 39: 단계 a

[0759] N-메톡시-N,1-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복스아미드

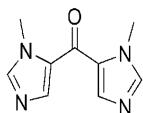


[0760]

[0761]

트라이에틸아민 (5.51 mL, 39.646 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 시판용 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실산 (2 g, 15.859 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.55 g, 15.859 mmol) 및 EDCI (3.65g, 19.03 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 다음에, 포화 NaHCO_3 수용액으로 켄칭하였다 물 (50 mL), 이어서 추가의 CH_2Cl_2 를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하여, 충을 분리하였다. H_2Cl_2 충을 Na_2SO_4 로 건조시킨 다음에, 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류 오일을 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$)로 분석하여, 고체로서의 생성물을 얻었다.

[0762] 중간체 39: 단계 b

[0763] 비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온

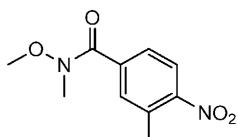
[0764]

DCM (10 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (1.2g, 7.448 mmol)의 용액에, 에틸마그네슘 브로마이드 (2.5 mL, 7.448 mmol; 다이에틸 에테르 중의 3.0 M)을 10분간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 담황색 용액을 실온에서 15분간 교반하여, 냉욕에서 0°C로 냉각시켜, DCM (3 mL)에 용해된 N-메톡시-N,1-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복스아미드 (1.0 g, 6.206 mmol, 중간체 39: 단계 a)를 적가하였다. 냉각욕을 제거하여, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 황색 혼탁액에 물, 이어서 중성 pH (pH = 6 내지 7)의 6 M HCl 수용액을 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM (2X)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 Et₂O로 침전시키고, 여과하여, 건조시켜, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0766]

중간체 40: 단계 a

N-메톡시-N,3-다이메틸-4-니트로벤즈아미드

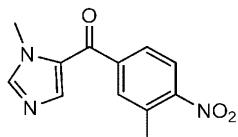


[0768]

트라이에틸아민 (7.6 mL, 54.651 mmol)을 DCM (30 mL) 중의 3-메틸-4-니트로벤조산 (5 g, 27.326 mmol), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (2.99 g, 30.058 mmol) 및 EDCI (6.28 g, 32.791 mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 켄칭하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 물 (50 mL), 이어서 추가의 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하여, 층을 분리하였다. 수층을 다시 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음에, 여과하였다. 용매를 제거하여, 잔류 오일을 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)로 분석하여, 백색 고체로서의 생성물을 얻었다.

[0770]

중간체 40: 단계 b

(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(3-메틸-4-니트로페닐)메탄온

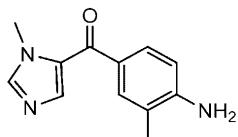
[0772]

EtMgBr 용액 (다이에틸에테르 중의 3.0 M, 8.5 mL, 25.689 mmol)을 건조 DCM (25 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (4.1 g, 25.689 mmol)의 용액에 25분간에 걸쳐서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반하여, 얼음-염수욕에서 냉각시키고, DCM 10 mL에 용해된 N-메톡시-N,3-다이메틸-4-니트로벤즈아미드 (4.8 g, 21.408 mmol, 중간체 40: 단계 a)를 적가하였다. 암갈색 고체 덩어리가 생성되었다. 냉욕을 제거하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 물을 혼탁액에 첨가한 후에, 6M HCl 수용액을 서서히 첨가하여, 혼합물 (pH = 6-7)을 중화하였다. 추가로 DCM을 첨가하여, 층을 분리하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. Et₂O를 첨가하여, 슬러리를 초음파 처리하고, 침전물을 여과하여, 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0774]

중간체 40: 단계 c

[0775] (4-아미노-3-메틸페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



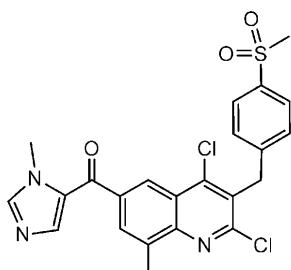
[0776]

[0777]

EtOH (80 mL) 중의 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(3-메틸-4-나트로페닐)메탄온 (3.3 g, 13.456 mmol, 중간체 40: 단계 b)과 염화주석(II) 이수화물 (15.6 g, 67.282 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류 하에 교반하여, 하룻밤 동안 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 증발시켜, 대부분의 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 3M NaOH/얼음 수용액에 부어, EtOAc로 린스하였다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반하여, 충을 분리하였다. 수층을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 조생성물을 얻었다. 황갈색 고체 표제 화합물을 Et_2O 로 침전시켜, 여과에 의해 수집하여, 건조시켰다.

[0778] 중간체 40: 단계 d

[0779] (2,4-다이클로로-8-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



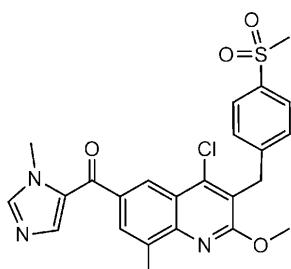
[0780]

[0781]

(4-아미노-3-메틸페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.8 g, 3.717 mmol, 중간체 40: 단계 c), 2-(4-메틸설포닐벤질)말론산 (1.0 g, 3.717 mmol, 중간체 8: 단계 b) 및 POCl_3 (10 mL)의 불균일 혼합물을 4시간 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 농축시켜, 빙수를 첨가하고, 혼합물을 염기성 pH 8 내지 9의 NH_4OH 수용액 (첨가 시에 얼음을 계속 첨가함)으로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 여과하여, 조 황갈색 고체를 얻었다. 조 고체를 완전히 건조시키고, Et_2O 로 린스하여, 감압 하에 건조시켰다. 고체를 DCM으로 희석하고, 여과하여, 수회 린스하였다. 여과액을 증발 건조시켜, 황갈색 고체 생성물을 MeOH 로 침전시키고, 여과하여, 건조시켰다.

[0782] 중간체 40: 단계 e

[0783] (4-클로로-2-메톡시-8-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



[0784]

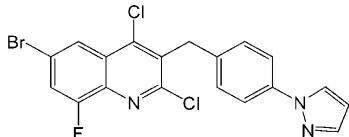
[0785]

톨루엔 중의 (2,4-다이클로로-8-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (1.1 g, 2.15 mmol, 중간체 40: 단계 d)과 건조 나트륨 메톡사이드 (0.58 g, 10.75 mmol)의 혼합물을 밀폐관에서 12시간 동안 110°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시켜, 실온에서 30분간 교반하고, 얻어진 혼탁액 셀라이트®를 통해 여과하여, DCM으로 수회 린스하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류물을 크로마토그래피 (DCM 중의 10% MeOH , 그래디언트)로 분석하여, MeOH 로 재결정하고 하룻밤 동안 감압 하에 건조시킨 후

에 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0786] 중간체 41: 단계 a

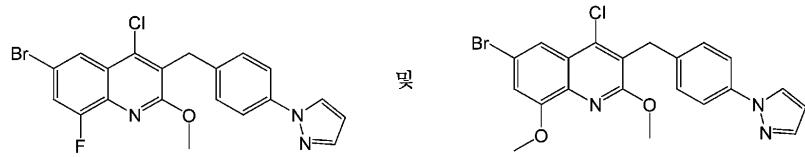
[0787] 3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로퀴놀린



[0788] [0789] POCl_3 (20 mL) 중의 2-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)말론산 (4 g, 15.37 mmol, 중간체 6: 단계 b)과 4-브로모-2-플루오로아닐린 (2.7 g, 13.973 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 105°C로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 증발시켜, 과량의 POCl_3 를 제거하였다. 잔류물을 빙 H_2O 에 부어, pH 8 내지 9의 NH_4OH 수용액으로 처리하였다 (수성 혼합물의 온도를 첨가 시에 차게 유지하였다). 침전물을 수집하고, H_2O 로 린스하여, 감압 하에 건조시켰다. 고체를 DCM으로 회석시켜, 불용성 고체를 여과하여 제거하였다. 여과액을 증발 건조시켜, 황갈색 고체로서의 생성물을 얻었다.

[0790] 중간체 41: 단계 b

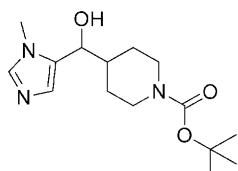
[0791] 3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀린 및 3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2,8-다이메톡시퀴놀린



[0792] [0793] 톨루엔 중의 3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로퀴놀린 (1.25 g, 2.771 mmol, 중간체 41: 단계 a)과 건조 나트륨 메톡사이드의 혼합물을 밀폐된 동근 바닥 플라스크에서 12시간 동안 108 내지 110°C로 가열시켜, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. DCM을 첨가하고, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하여 DCM으로 수회 린스하였다. 여과액을 진공 중에서 증발시켜, MeOH 로 회석하고, 여과하여, 황백색 고체로서의 생성물 혼합물을 (약 1:9 비)을 얻었다. 생성물 혼합물을 추가의 정제없이 행하였다.

[0794] 중간체 42: 단계 a

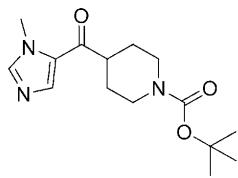
[0795] *tert*-부틸 4-(하이드록시(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)페페리딘-1-카르복실레이트



[0796] [0797] DCM (310 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (25.0 g, 155 mmol; 3 Å 분자체 상에서 건조시킨 다음에, 여과함)의 용액을 $i\text{PrMgCl}$ (72 mL, THF 중의 2.01 M 용액, 145 mmol)을 균압 첨가 깔때기를 통해 아르곤 하에 빠르게 적가하는 동안에 빙욕 상에서 교반하였다. 잔류 $i\text{PrMgCl}$ 을 50 mL THF로 린스하고, 빙욕을 제거하여, 반응물을 25분간 교반하였다. THF (65 mL) 중의 *tert*-부틸 4-포르밀페페리딘-1-카르복실레이트 (27.6 g, 130 mmol) (PharmaCore)의 용액을 실온에서 균압 첨가 깔때기를 통해 약 5분간에 걸쳐서 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 황색 혼합물을 한 번에 5 M NH_4Cl 수용액 (250 mL)으로 켄칭하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켜, 투명한 연한 호박색 오일로서의 조 표제 화합물을 얻었다.

[0798] 중간체 42: 단계 b

[0799]

tert-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[0800]

[0801]

다이옥산 (436 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(하이드록시(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (32.2 g, 109 mmol; 중간체 42, 단계 a)의 균일한 용액을 MnO₂ (47.6 g, 547 mmol)로 처리하여, 공기 하에 100 °C에서 하룻밤 동안 (17시간) 교반하였다. NMR로 반응이 단지 약 50% 완료된 이후에, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 추가의 MnO₂ (48.0 g, 552 mmol)를 첨가하여, 반응물을 공기 하에 100°C에서 6.5시간 동안, 이어서 실온에서 18일간 교반한 다음에, 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, 블랙 필터 케이크를 EtOAc로 세정하였다. 조여과액을 세 번째 부분의 MnO₂ (28.5 g, 327 mmol)로 처리하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 상기와 같이 여과하여, 농축시켜, 투명한 암황색 오일로서의 조 표제 화합물을 얻었다. 이것을 EtOAc 대지 50% 아세톤/EtOAc 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 투명한 암황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0802]

중간체 42: 단계 c

[0803]

1-(4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄온

[0804]

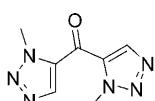
[0805]

DCM (172 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (10.1 g, 34.4 mmol; 중간체 42, 단계 b)의 균일한 황색 용액을 TFA (26.4 mL, 344 mmol)로 처리하여, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 톨루엔 (2 × 100 mL)으로부터 농축시켜, 얻어진 투명한 연한 호박색 잔류물을 DCM (344 mL) 및 TEA (23.9 mL, 172 mmol)에 용해시켰다. 무수 아세트산 (3.91 mL, 41.3 mmol)을 적가하여, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 고 진공 하에 농축시켜, 잔류물을 용리제로서 2% TEA를 함유한 95:5 DCM/MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하였다. 합한 분획을 농축시켜, DCM (200 mL)에 용해시키고, 물 (2 × 200 mL)로 세정하여, TEA를 제거하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 잔류물을 환류 하에 15분간 MTBE (75 mL)로 트리튜레이션한 다음에, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 황백색 필터 케이크를 MTBE (2 × 3 mL)로 세정하여, 100°C에서 공기 건조시킨 후에, 황백색 미분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0806]

중간체 43:

[0807]

비스(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온

[0808]

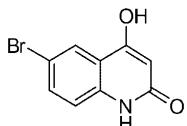
[0809]

THF (22 mL) 중의 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (0.954 g, 11.4 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조됨)의 용액을 n-BuLi (헥산 중의 2.56 M; 4.29 mL, 11.0 mmol)를 5분간에 걸쳐서 적가하는 동안에, 아르곤 하에 약 -70°C에서 교반하였다. 추가로 5분간 교반한 후에, THF (3 mL) 중의 에틸 메톡시(메틸)카르바메이트 (0.665 g, 4.99 mmol) (Aldrich)의 용액을 5분간에 걸쳐서 적가하였다. 약 -70°C에서 추가로 5분간 교반한 후에, 냉각욕을 제거하여, 경질 슬러리를 1시간 20분간 교반하면서 실온으로 가온시켰다. 그 다음에 반응물을 실온에서 5 M NH₄Cl 수용액 (3 mL)으로 켄칭하여, 수층을 THF (1 × 6 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시

키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 일부의 잔류물을 약 30 mL 툴루엔으로 결정화하여, 필터 케이크를 에테르 ($1 \times 3 \text{ mL}$) 및 헵탄 ($1 \times 3 \text{ mL}$)으로 세정한 후에, 무딘 니들로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0810] 중간체 44: 단계 a

[0811] 6-브로모-4-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온



[0812]

문현 [Synthetic Communications 2010, 40, 732]에 기재된 일반적인 방법에 따라, 4-브로모아닐린 (30.0 g, 174 mmol)과 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (25.1 g, 174 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 80°C로 가열하여, 주위 온도로 냉각시켜, 3-((4-브로모페닐)아미노)-3-옥소프로판산을 얻었다. 아세톤 부산물을 진공 하에 제거하여, 건조 고체로서의 중간체 생성물을 얻었다. 이튼 시약 (100 mL)을 고체에 첨가한 다음에, 하룻밤 동안 70°C로 가열하여, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물에 부어, 갈색 침전물을 여과하여, 물로 런스하였다. 갈색 침전물을 에탄올로 트리뷰레이션한 다음에, 여과하여, 연갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0814]

중간체 44: 단계 b

[0815] 6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린



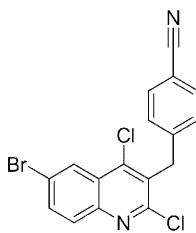
[0816]

6-브로모-4-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 (18.0 g, 75.1 mmol, 중간체 44: 단계 a)과 POCl_3 (84 mL)의 용액을 하룻밤 동안 105°C로 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음에, 수욕에 서서히 조금씩 부어, 필요에 따라 얼음을 첨가하여, 발열을 조절하였다. 진한 수산화암모늄 수용액을 첨가하여, 혼합물을 pH 9 내지 10로 염기성화하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 런스하여, 건조시켜, 갈색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0818]

중간체 44: 단계 c

[0819] 4-((6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린-3-일)메틸)벤조니트릴



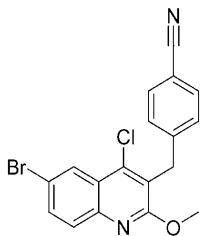
[0820]

0°C로 냉각된 THF (12 mL) 중의 다이아이소프로필아민 (1.40 mL, 9.96 mmol)의 용액에, n -부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M 용액, 3.80 mL, 9.50 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분간 교반한 다음에, -78°C로 냉각시키고, 이 때에 THF (29 mL) 중의 6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (1.80 g, 6.51 mmol, 중간체 44: 단계 b)의 분리된 용액을 시린지를 통해 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반한 다음에, THF (5 mL) 중에서 4-(브로모메틸)벤조니트릴 (1.52 g, 7.74 mmol)을 첨가하였다. -78°C에서 추가로 10분간 교반한 후에, 반응물을 빙욕으로 옮겨, 5시간에 걸쳐서 주위 온도로 가온시켰다. 반응물을 물로 켄칭하여, 수상을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0 내지 5% EtOAc-헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0822]

중간체 44: 단계 d

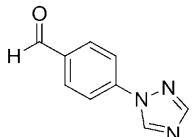
[0823] 4-((6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)벤조니트릴



[0824]

[0825] 건조 틀루엔 (2.2 mL) 중의 4-((6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린-3-일)메틸)벤조니트릴 (650 mg, 1.16 mmol, 중간체 44: 단계 c)과 나트륨 메톡사이드 (314 mg, 5.81 mmol)의 불균일 혼합물을 105°C로 가열하였다. 9시간 후에, 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜, 셀라이트®를 통해 여과하여, DCM으로 린스하였다. 여과액을 농축시켜, 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0 내지 5% EtOAc-헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

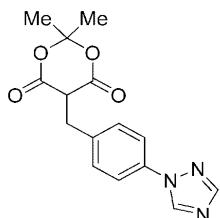
[0826] 중간체 45: 단계 a

[0827] 4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤즈알데히드

[0828]

[0829] 23°C에서 4-플루오로벤즈알데히드 (12.0 mL, 112 mmol)를 시린지에 의해 다이메틸 포름아미드 (220 mL) 중의 1,2,4-트라이아졸 (11.6 g, 168 mmol)과 탄산칼륨 (24.7 g, 179 mmol)의 교반 불균일 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 105°C로 가열하였다. 3.5시간 후에, 혼합물을 23°C로 냉각시켰다. 냉각된 용액을 2 L 에를렌마이어 플라스크에 옮겨, 물 (500 mL) 및 아세트산에틸 (1200 mL)로 회석하였다. 2상 혼합물을 층이 깔끔하게 분리될 때까지 교반하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 반포화 염화나트륨 용액 (3 × 100 mL)으로 세정하였다. 세정된 용액을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 황백색 고체를 얻었다. 고체를 헵탄과 아세트산아이소프로필의 혼합물 (5:1, 600 mL)에 혼탁시켰다. 혼합물을 여과하여, 필터 케이크를 헵탄-아세트산아이소프로필 (5:1)로 세정하였다. 고체를 수집하여, 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

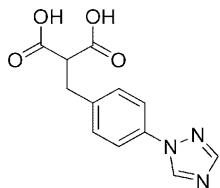
[0830] 중간체 45: 단계 b

[0831] 5-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온

[0832]

[0833] 23°C에서 L-프롤린 (1.81 g, 15.6 mmol)을 에탄올 (520 mL) 중의 4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤즈알데히드 (13.5 g, 78.0 mmol, 중간체 45, 단계 a)와 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (11.2 g, 78.0 mmol)의 교반 불균일 혼합물에 첨가하였다. 1.5시간 후에, 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-페리딘다이카르복실레이트 (19.7 g, 78.0 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 16시간 후에, 에탄올을 35°C에서 회전 증발에 의해 제거하여, 황색 고체를 얻었다. 아이소프로판올 (300 mL)을 첨가하여, 불균일 혼합물을 23°C에서 10분간 교반하였다. 혼합물을 여과하여, 필터 케이크를 아이소프로판올 (150 mL)로 세정하였다. 고체를 수집하여, 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

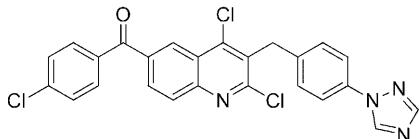
[0834] 중간체 45: 단계 c

[0835] 2-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)말론산

[0836]

[0837] 5-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (10.0 g, 33.2 mmol, 중간체 45, 단계 b)을 물 (30 mL)과 트라이플루오로아세트산 (50 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 65°C로 가열하였다. 2.5시간 후에, 혼합물을 23°C로 냉각시켰다. 물 및 트라이플루오로아세트산을 45°C에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 톨루엔 (100 mL)을 잔류물에 첨가한 다음에, 혼합물을 45°C에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 테트라하이드로푸란 (100 mL) 및 6 M 염산 수용액 (28 mL)을 순서대로 잔류물에 첨가하였다. 얻어진 불균일 혼합물을 23°C에서 교반하였다. 10분 후에, 혼합물을 45°C에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 잔류물에 첨가하여, 혼합물을 45°C에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 톨루엔 (100 mL)을 잔류물에 첨가하여, 혼합물을 45°C에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 얻어진 백색 고체를 40°C에서 진공 하에 건조시켰다. 고체 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

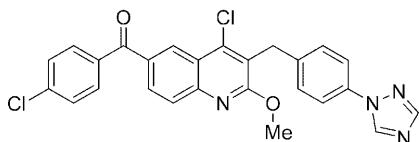
[0838] 중간체 45: 단계 d

[0839] (3-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온

[0840]

[0841] 옥시염화인 (16 mL) 중의 2-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)말론산 (1.50 g, 5.74 mmol, 중간체 45, 단계 c)과 (4-아미노페닐)(4-클로로페닐)메탄온 (1.0 g, 4.32 mmol, 중간체 21: 단계 b)의 혼합물을 95°C로 가열하였다. 16시간 후에, 혼합물을 23°C로 냉각시킨 다음에, 다이클로로메탄 (50 mL)으로 회석하였다. 혼합물을 33°C에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 얻어진 오렌지색 오일을 100 mL 다이클로로메탄에 용해시킨 다음에, 격렬하게 교반하면서 빙수 (100 mL)에 서서히 첨가하였다. pH를 포화 암모니아 수용액을 서서히 첨가하여 8로 조절하였다. 층을 분리하였다. 수층을 다이클로로메탄 (30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합해, 합한 용액을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하여, 여과액을 처음에는 100% 헥산으로, 30분간에 걸쳐서 80% 아세트산에틸-헥산으로 그레이딩하여 용리하는 드라이 로드 (dry load) 플래시 컬럼 크로마토그래피의 실리카겔 5 g 상에 흡수시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0842] 중간체 45: 단계 e

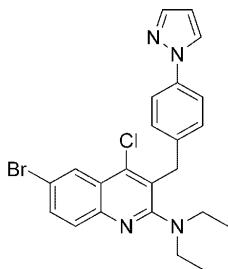
[0843] (3-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온

[0844]

[0845] 톨루엔 (3.7 mL) 중의 (3-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온 (370 mg, 0.749 mmol, 중간체 45, 단계 d)과 나트륨 메톡사이드 (405 mg, 7.49 mmol)의 불균일 혼합물을 110°C로 가열하였다. 30분 후에, 혼합물을 23°C로 냉각시킨 다음에, 셀라이트®를 통해 여과하여, 다이클로로메탄으로 런스하였다. 여과액을 처음에는 30% 아세트산에틸-헥산으로 하고, 20분간에 걸쳐서 80% 아세트산에틸-헥산으로 그레이딩하여 용리하는 실리카겔 상에서의 드라이 로드 플래시 컬럼 크로마토그래피의 실리카겔 5 g 상에 흡수시켜, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0846] 중간체 46:

[0847] 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-N,N-다이에틸퀴놀린-2-아민



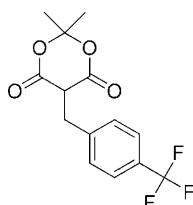
[0848]

[0849]

밀폐관에서 DMF (10 mL) 중의 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (1.44 g, 3.33 mmol, 중간체 6, 단계 c)과 다이에틸아민 (6.91 mL, 66.5 mmol)의 혼합물을 115°C 오일욕에서 23시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 물 (5X, 상분리를 행하기 위해 필요에 따라 첨가된 포화 NaCl 수용액)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 드라이 로딩, 0 내지 10% EtOAc-헵탄 첫 번째 컬럼, 0 내지 4% EtOAc-헵탄 두 번째 컬럼)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0850] 중간체 47: 단계 a

[0851] 2,2-다이메틸-5-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-1,3-다이옥산-4,6-다이온



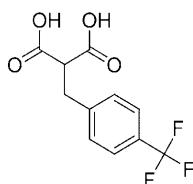
[0852]

[0853]

문헌 [Tett. Lett. (2006), 651, D. Ramachary; Eur. J. Org. Chem. (2008), 975, D. Ramachary]에 언급된 것과 유사한 절차를 사용하였다. 오버헤드 기계식 교반기가 부착된 5L 3구 플라스크에, 4-(트라이플루오로메틸)벤즈알데히드 (43.5 g, 250 mmol)를 주입한 다음에, 모두 실온에서 무수 EtOH (3,000 mL) 및 멜드럼산 (37.5 g, 260 mmol), 다이에틸 2,6-다이메틸-1,4-다이하이드로파리딘-3,5-다이카르복실레이트 (67.5 g, 266 mmol) 및 마지막으로 L-프롤린 (6.0 g, 51 mmol)을 첨가하였다. 누르스름한 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 교반하였다. 분취량을 4시간 후에 제거하고, EtOH, 이어서 Et_2O 로 린스하여, 공기 건조시켰다. 이러한 분취량의 ^1H NMR에 의하면, 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응을 완전 정지시키고, 반응으로부터의 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여, EtOH, 이어서 Et_2O 로 린스하여, 진공 하에 건조시켜, 백색 미세 고체로서의 제 1 수득물을의 표제 화합물을 얻었다. 누르스름한 모액을 농축시켜, 하룻밤 동안 EtOH로 결정화하여, 고체 물질을 이전과 같이 수집하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0854] 중간체 47: 단계 b

[0855] 2-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)말론산



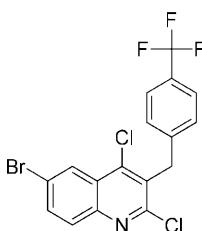
[0856]

[0857] 실온에서 2,2-다이메틸-5-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (65 g, 215 mmol, 중간체

47: 단계 a)을 포함하는 2L 플라스크에, TFA/물 용액 (v/v, 560 mL/280 mL)을 첨가하여, 백색 혼탁액을 대형 오일욕에서 70°C 내지 78°C로 가열하였다. 혼탁액은 72°C의 온도에 이를 때까지 용해되지 않았다. 약 40분 후에, 혼탁액은 투명한 균일 용액으로 되었다. 3시간 후에, HPLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 회전 증발기에서 농축시키고, 틀루엔 (4 × 100 mL)과 공비 혼합하여, 백색 고체를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다.

[0858] 중간체 47: 단계 c

[0859] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린

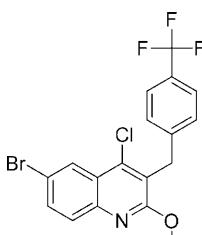


[0860]

실온에서 환류 냉각기 및 드리에리트 (Drierite)® 건조관이 부착된 500 mL 3구 플라스크에, POCl₃ (190 mL), 이어서 2-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)말론산 (28.5 g, 109 mmol, 중간체 47: 단계 b)을 첨가한 다음에, 4-브로모아닐린 (19 g, 110 mmol)을 첨가하였다. 불균일 혼합물을 알루미늄 맨틀에서 100°C로 가열하여, 약 10분 후에 연한 호박색 균일 용액을 얻었다. 반응물을 110°C에서 6.5시간 동안 교반한 후에, 분취량을 제거하고, 이는 TLC (20%헥산-DCM)에 의하면 반응이 완료되었음을 나타내었다. 내용물을 1L 1구 등근 바닥 플라스크에 옮기고, POCl₃를 증발에 의해 제거하였다. 그 다음에 얻어진 암갈색 물질을 0°C로 미리 냉각시킨 2L 에를렌마이어 플라스크에서 얼음 침 (약 500 g)에 부었다. DCM을 첨가하여 (약 500 mL), 용액을 0°C에서 교반하고, 6 M KOH 수용액으로서 조심스럽게 첨가하였다 (약 500 mL). 또한 5N NH₄OH 수용액 (약 100 mL)을 첨가하여, pH가 약 8 내지 9로 되게 하였다. 중화 과정을 전체에 걸쳐서 0°C로 유지하였다. 추가의 DCM을 첨가하여, 유기상을 분리하였다. 수성 부분을 DCM (3 × 250 mL)으로 세정하고, 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 갈색 고체를 얻었다. 조 고체를 CH₃CN으로 트리튜레이션하여, 여과 후에 솜털같은 백색 고체를 얻었다.

[0862] 중간체 47: 단계 d

[0863] 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린

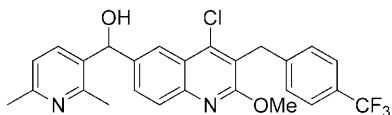


[0864]

실온에서 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (32.5 g, 74.7 mmol, 중간체 47: 단계 c)을 포함하는 1L 플라스크에, 틀루エン (550 mL), 이어서 고체 나트륨 메톡사이드 (40 g, 740 mmol, 97% 순도)를 첨가하였다. 혼탁액을 알루미늄 맨틀에서 환류 하에 (약 118°C) 교반하였다. 5.5 시간 후의 TLC (50%헥산-DCM) 및 HPLC에 의하면, 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 가운 상태로 유지하면서 (약 80°C) 셀라이트®를 통해 여과하여, 따뜻한 틀루エン (약 70°C, 500 mL)으로 린스하였다. 무색 여과액을 농축시킨 다음에, 응고시켜, 황백색 고체를 얻었다.

[0866] 중간체 47: 단계 e

[0867] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)메탄올

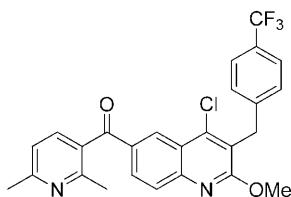


[0868]

[0869] 실온에서 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (2.5 g, 5.8 mmol, 중간체 47: 단계 d)을 포함하는 100 mL 플라스크에, THF (55 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 혼합물을 얻었다. 용액을 -70°C로 냉각시켜, 균일하게 유지한 다음에, *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 2.6 mL, 6.5 mmol)을 적가하였다. 용액의 색상이 적갈색으로 되었다. 1분 후에, (2,6-다이메틸피리딘-3-카르복스알데히드 (1.01 g, 2 mL THF 중의 7.5 mmol)를 도입하였더니, 혼합물의 색상이 연한 녹황색으로 되었다. 15분 후에, HPLC 및 TLC (50% 아세톤-헥산)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 40분간 걸쳐서 -20°C로 가온시키고, 이 때에 반응물을 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 반응물을 추가로 물로 희석하여, EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 오렌지색 폼을 얻었다. 조생성물을 실리카 겔 (10% 아세톤-헥산, 30% 아세톤으로 증가시킴) 상에서 크로마토그래피로 분석하여, 담황색 폼으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0870] 중간체 47: 단계 f

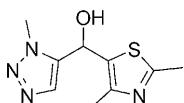
[0871] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)메탄온



[0872]

[0873] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)메탄온 (1.51 g, 3.1 mmol, 중간체 47: 단계 e)을 포함하는 100 mL 플라스크에, 1,4-다이옥산 (50 mL), 이어서 활성화 MnO₂ (1.3 g, 15 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 N₂ 하에 알루미늄 가열 맨틀에서 가열 환류시켰다. 1시간 후에, TLC (25% 아세톤:헥산)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 내용물을 고온을 유지하면서 셀라이트®를 통해 여과하여, THF로 린스하였다. 얻어진 담황색 용액을 농축시켜, 실리카 겔 컬럼 (10% 아세톤-헥산, 25% 아세톤으로 증가)을 통과시킴으로써 크로마토그래피로 분석하여, 연한 누르스름한 비결정성 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0874] 중간체 48: 단계 a

[0875] (2,4-다이메틸티아졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올

[0876]

[0877] 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸을 참조문헌인 특허 출원 공개 제WO2008/98104호에 따라 제조하였다. 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (9 g, 108.3 mmol)을 포함하는 2L 플라스크에, THF (1500 mL)를 첨가하여, 용액을 -40°C로 냉각시켰다. 이러한 무색 균일한 용액에, *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 45 mL, 112.5 mmol)을 적가하여, 즉시 암갈색 점성 혼합물을 얻었다. 혼합물을 -10 내지 -20°C로 60분간 유지한 다음에, 2,4-다이메틸티아졸-5-카르발데히드의 THF 용액 (17.2 g, 200 mL THF 중의 121.8 mmol)을 캐뉼러를 통해 도입하였다. 일단 알데히드를 첨가하여, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후에, 반응물을 포화 NH₄Cl 수용액에 부어 켄칭하였다. 수성 부분을 EtOAc로 여러 부분으로, 7 × 400 mL로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 실리카 겔 (10% 아세톤-DCM, 50% 아세톤으로 증가 및 10% MeOH-DCM으로 증가) 상에서의 크로마토그래피에 의해, 호박색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

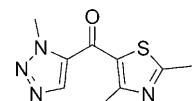
[0878]

중간체 48: 단계 b

[0879]

(2,4-다이메틸티아졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온

[0880]



[0881]

(2,4-다이메틸티아졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올 (10.5 g, 46.8 mmol, 중간체 48: 단계 a)를 포함하는 500 mL 플라스크에, 1,4-다이옥산 (400 mL)을 첨가하고, 내용물을 가온시켜, 균일한 용액을 생성하였다. 활성화 MnO₂ (18 g, 207 mmol)를 첨가하여, 임갈색을 띤 혼합물을 N₂의 분위기 하에 알루미늄 가열 맨틀에서 가열 환류시켰다. 1.5시간 후에, 내용물을 고온을 유지하면서 셀라이트®를 통해 여과하여 따뜻한 THF로 린스하였다. 얻어진 연한 오렌지색 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 (25% 아세톤-DCM)을 통과시켜, 연한 오렌지색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

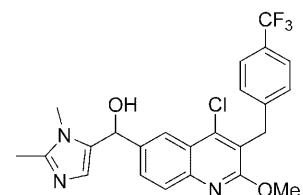
[0882]

중간체 49: 단계 a

[0883]

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올

[0884]



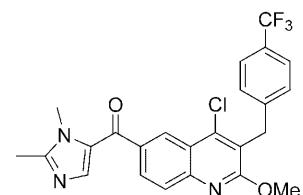
[0885]

실온에서 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (2 g, 4.64 mmol, 중간체 47: 단계 d)를 포함하는 50 mL 플라스크에, THF (25 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 혼합물을 얻었다. 용액을 -70°C로 냉각시키고, 균일한 상태로 유지시킨 다음에, *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 1.8 mL, 4.5 mmol)를 적가하였다. 용액의 색상이 암적갈색으로 되었다. 1분 후에, 1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-카르발데히드 (710 mg, 4 mL THF 중의 5.72 mmol)를 도입하였더니, 혼합물의 색상이 1분 이내에 완전히 녹색 내지는 연한 오렌지색으로 되었다. 혼합물을 45분간에 걸쳐서 0°C로 가온시키고, 이 때에 반응물을 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 반응물을 추가로 물로 희석하여, EtOAc (3 × 45 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 담황색 고체를 얻었다. 고체를 Et₂O로 트리튜레이션하고, 여과에 의해 수집하여, 추가의 Et₂O로 린스하고, 건조시켜, 백색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0886]

중간체 49: 단계 b

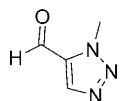
[0887]

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온

[0888]

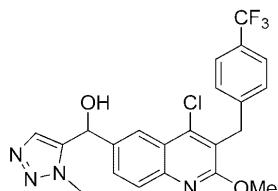
실온에서 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (1.68 g, 3.53 mmol, 중간체 49: 단계 a)를 포함하는 100 mL 플라스크에, 1,4-다이옥산 (85 mL)을 첨가하여, 혼탁액을 얻었다. 약 45°C로 가열하여, 투명한 균일 용액을 형성하였다. 그 다음에 활성화 MnO₂ (1.5 g, 17.2 mmol)를 도입하여, 혼합물을 N₂의 분위기 하에 알루미늄 가열 맨틀에서 가열 환류하였다. 70분 후에, 내용물을 60°C로 냉각시킨 다음에, 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, THF로 린스하였다. 얻어진 용액을 농축시켜, 실리카 겔 컬럼 (5% MeOH-DCM)을 통과시켜, 백색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0890] 중간체 50: 단계 a

[0891] 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-카르발데히드

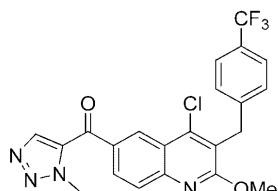
[0892] 표제 화합물을 국제 특허 출원 공개 제WO2008/135826호에 따라 제조하였다. 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (1.0 g, 12.0 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조됨)을 포함하는 50 mL 2구 플라스크에, THF (45 mL)를 첨가하여, 무색 용액을 -40°C로 냉각시켰다. 그 다음에, *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 4.8 mL)를 적가하여, 암적갈색 점성 용액을 얻었다. 혼합물을 -30 내지 -20°C에서 45분간 교반한 다음에, 순수 DMF (3 mL, 38.5 mmol)를 -10°C에서 도입하였다. 혼합물을 실온까지 가온시켜, 60분간 교반한 후에, 물에 부었다. 수성 부분을 EtOAc (4 × 50 mL)로 추출하여, 합한 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 농축시켰다. 수성 부분을 DCM (3 × 50 mL)으로 역추출하여, 상기와 같이 건조시켰다. 합한 유기물을 농축시켜, 자외선 활성이 출발 물질보다 훨씬 더 높은 담갈색 오일을 얻었다. 25% CH₃CN-DCM 또는 25% EtOAc-DCM 중에서의 TLC에 의하면, 생성물이 출발 물질보다 약간 더 높은 R_f를 갖는 것으로 나타났다. 실리카겔 (100% DCM, 25% CH₃CN-DCM으로 증가) 상에서의 크로마토그래피에 의해, 무색 오일로서의 표제 물질을 얻었다.

[0894] 중간체 50: 단계 b

[0895] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올

[0896] [0897] 실온에서 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (1.45 g, 3.37 mmol, 중간체 47: 단계 d)을 포함하는 50 mL 플라스크에, THF (25 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 혼합물을 얻었다. 용액을 -70°C로 냉각시키고, 균일한 상태로 유지시킨 다음에, *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 1.3 mL, 3.25 mmol)를 적가하였다. 용액의 색상이 암적갈색으로 되었다. 2분 후에, 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-카르발데히드 (580 mg, 3 mL THF 중의 5.22 mmol, 중간체 50: 단계 a)를 도입하였더니, 혼합물의 색상이 약 2분 이내에 암갈색 내지 녹색을 띠거나 황색이 되었다. 혼합물을 45분간에 걸쳐서 -20°C로 가온시키고, 이 때에 내용물을 NH₄Cl 수용액으로 켓 칭하였다. 혼합물을 추가로 물로 회석하여, EtOAc (5 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 누르스름한 오일을 얻었다. 조 물질을 실리카겔 (5% CH₃CN-DCM, 30% CH₃CN+2% MeOH로 증가시킴) 상에서 크로마토그래피로 분석하여, 황백색 품으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0898] 중간체 50: 단계 c

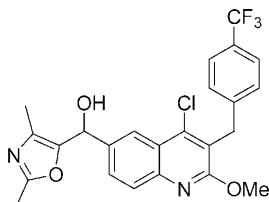
[0899] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온

[0900] [0901] 실온에서 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (745 mg, 1.61 mmol, 중간체 50: 단계 b)을 포함하는 100 mL 플라스크에, 1,4-다이옥산 (36 mL) 및 THF

(11 mL)를 첨가하여, 혼탁액을 얻었다. 약 45°C로 가열하여, 균일한 용액을 얻었다. 그 다음에, 활성화 MnO₂ (719 mg, 8.3 mmol)를 도입하여, 혼합물을 N₂의 분위기 하에 알루미늄 가열 맨틀에서 80°C로 가열하였다. 2시간 후에, 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, THF로 린스하고, 농축시켜, 백색 고체를 얻었다. Et₂O로 트리튜레이션하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0902] 중간체 51: 단계 a

[0903] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,4-다이메틸옥사졸-5-일)메탄올

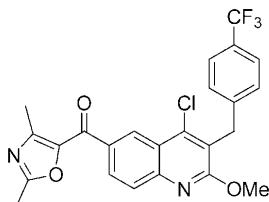


[0904]

실온에서 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (1.5 g, 3.48 mmol, 중간체 47: 단계 d)을 포함하는 50 mL 플라스크에, THF (65 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 혼합물을 얻었다. 용액을 -70°C로 냉각시켜, 균일하게 유지한 다음에, *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 1.62 mL, 4.04 mmol)을 적가하였다. 용액의 색상이 불투명한 암적갈색으로 되었다. 2분 후에, 2,4-다이메틸옥사졸-5-카르발데히드 (520 mg, 3 mL THF 중의 4.16 mmol)를 도입하였더니, 혼합물의 색상이 약 1분 이내에 불투명한 암갈색에서 담황색 균일색으로 되었다. 25분 후에, 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 반응물을 추가로 물로 희석하여, EtOAc (5 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 농축시켜, 연한 누르스름한 품을 얻었다. 조 물질을 실리카 겔 (10% CH₃CN-DCM, 1% MeOH를 함유하는 30% CH₃CN으로 그레이딩) 상에서의 크로마토그래피로 분석하여, 백색 비결정성 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0906] 중간체 51: 단계 b

[0907] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,4-다이메틸옥사졸-5-일)메탄온

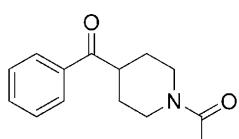


[0908]

실온에서 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,4-다이메틸옥사졸-5-일)메탄온 (960 mg, 2.01 mmol, 중간체 51: 단계 a)을 포함하는 100 mL 플라스크에, 1,4-다이옥산 (50 mL) 및 활성화 MnO₂ (900 mg, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 알루미늄 가열 맨틀에서 85°C로 가열하였다. 60분 후에, 용액을 가온 상태로 유지하면서, 내용물을 셀라이트®를 통해 여과하여, THF로 린스하고, 농축시켜, 황백색 고체를 얻었다. 조 물질을 Et₂O로 트리튜레이션하여, 백색 고체를 얻었다.

[0910] 중간체 52:

[0911] 1-(4-벤조일페페리딘-1-일)에탄온

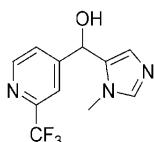


[0912]

다이클로로메탄 (13.2 mL) 및 트라이에틸아민 (1.10 mL, 7.90 mmol) 중의 페닐(페페리딘-4-일)에탄온 하이드로

클로라이드 (743 mg, 3.29 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 빙욕에서 1분간에 걸쳐서 Ac₂O (0.373 mL, 3.95 mmol)로 적하 처리하여, 얻어진 반투명한 혼합물을 빙욕으로부터 즉시 제거하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 1 M HCl 수용액 (1 × 8 mL) 및 1 M NaOH 수용액 (1 × 8 mL)으로 추출하여, 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 정치 시에 결정화되는 반투명한 베이지색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

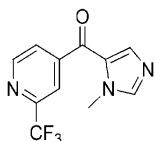
[0914] 중간체 53: 단계 a

[0915] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일)메탄올

[0916]

0°C에서 아이소프로필마그네슘 클로라이드/염화리튬 복합체 (THF 중의 1.3 M, 10.6 mL, 13.8 mmol)의 용액을 건조 THF (50 mL) 중의 4-브로모-2-(트라이플루오로메틸)파리딘 (3.12 g, 13.8 mmol)의 용액에 시린지로 적가하였다. 30분 후에, 0°C에서 THF 중의 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르발데히드의 용액 (1.38 g, 12.5 mmol)을 그리우로 용액에 시린지로 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐서 실온으로 가온시키고, 이 후에 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 추가로 아세트산에틸로 추출하여, 포화 NaCl 수용액으로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-10% MeOH-DCM)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

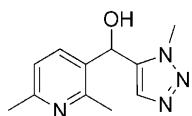
[0918] 중간체 53: 단계 b

[0919] (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일)메탄온

[0920]

1,4-다이옥산 (12 mL) 중의 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(2-(트라이플루오로메틸)파리딘-4-일)메탄올 (0.300 g, 1.16 mmol, 중간체 53: 단계 a)과 이산화망간 (0.506 g, 5.83 mmol)불균일 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트®를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하여, 농축시켰다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-100% EtOAc-DCM)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0922] 중간체 54: 단계 a

[0923] (2,6-다이메틸파리딘-3-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올

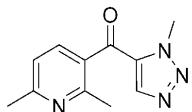
[0924]

-55°C에서 헥산 중의 *n*-부틸리튬의 용액 (2.5 M, 22.5 mL, 56.3 mmol)을 건조 테트라하이드로푸란 (400 mL) 중의 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (5.00 g, 60.2 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조됨)의 교반 용액에 시린지로 적가하였다. 얻어진 황백색 슬러리를 -45°C에서 20분간 교반하고 나서, 건조 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중의 2,6-다이메틸-파리딘-3-카르발데히드 (8.33 g, 61.7 mmol)의 용액을 시린지로 적가하였다. 5분 후에, 냉각욕을 제거하고, 반응 혼합물을 서서히 가온시켰다. 45분 후에, 포화 염화암모늄 수용액 (10 mL) 및 아세트산에틸 (100 mL)을 첨가하였다. 전체를 회전 증발에 의해 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸 (300 mL)에 용해시켰다. 유기 용액을 포화 염화나트륨 수용액 (100 mL, 과량의 고체 염화나트륨 함유)로 세정하였다. 수층을 아세트산에틸 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 합한 용액을 농축시켰다. 에

테르 (100 mL)를 잔류물에 첨가하여, 혼합물을 20분간 초음파 처리하고, 그 동안에 백색 고체가 부서져 나왔다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 에테르 (100 mL)를 수집된 고체에 첨가하여, 혼합물을 재차 초음파 처리하였다. 20분 후에, 혼합물을 여과하고, 고체를 수집하여, 미분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0926] 중간체 54: 단계 b

[0927] (2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온

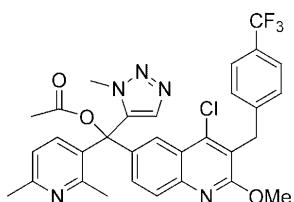


[0928]

[0929] 건조 다이옥산 (225 mL) 중에 (2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (9.8 g, 44.9 mmol), 중간체 54: 단계 a)과 이산화망간 (18.8 g, 184 mmol)을 함유하는 혼합물을 교반하면서 100°C로 가열하였다. 1시간 후에, 혼합물을 40°C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물을 2 cm의 셀라이트 패드를 통해 여과하여, 테트라하이드로푸란 (100 mL)으로 린스하였다. 여과액을 농축시켜, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0930] 중간체 55

[0931] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸 아세테이트

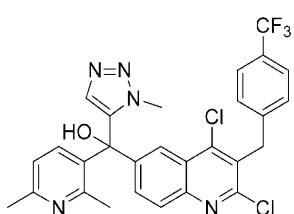


[0932]

[0933] 실온에서 건조 DMF 20 mL 중의 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (544 mg, 0.960 mmol, 실시예 77B)의 용액에, NaH (75 mg, 1.9 mmol, 광유 중의 60%)를 첨가하였다. 20분간 교반한 후에, 무수 아세트산 (0.18 mL, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음에, 약간의 혼탁액이 형성되었다. 혼합물을 몇 방울의 물로 켄칭 하여, 혼탁액을 여과하여 제거하고, 여과액을 전공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄과 포화 NaHCO₃ (aq)에 분배하였다. 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 반고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0934] 중간체 56

[0935] (2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올



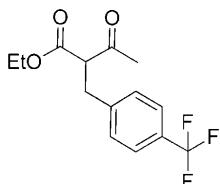
[0936]

[0937] 250 mL 3구 플라스크의 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (2.00 g, 4.60 mmol, 중간체 47: 단계 c)과 THF 90 mL의 용액을 N₂로 펴징하여, -78°C로 냉각시켰다. 투명한 용액에 n-BuLi (3.05 mL, 4.88 mmol, 헥산 중의 1.6 M)를 적가하여, 거의 흑색에 가까운 암록색이 되었다. 약 5분 후에, THF (약 4 mL) 중의 (2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (0.950 g, 4.39 mmol, 중간체 54: 단계 b)의 혼탁액을 첨가하여, 색상이 녹색으로 변하였다. 냉각을 제거하였다. 약 5분간 교반한 후에, 플라스크를 빙수욕에 침지시켰다. 4°C에서 약 40분간 교반하는 동안에, 색상이 서서히 연녹색으로 변하였다.

포화 NH_4Cl (aq)를 첨가하여, 황색 유기층을 분리하였다. 수중을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물이 주말 동안에 응고되었다. CH_3CN 15 mL 및 다이클로로메탄 5 mL를 첨가하였다. 황색 고체를 여과하여, Et_2O 로 세정하고, 하룻밤 동안 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물을 얻었다.

[0938] 중간체 57: 단계 a

[0939] 에틸 3-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)부타노에이트

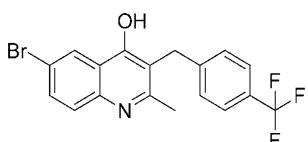


[0940]

[0941] 수소화나트륨 (광유 중의 60% 분산액, 1.5 g, 38.4 mmol)을 건조 다이메톡시에탄 (65 mL) 중의 에틸 3-옥소부타노에이트 (5 g, 38.4 mmol)의 냉냉 교반 용액에 2분간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 30분 후에, 건조 다이메톡시에탄 (10 mL) 중의 4-(트라이플루오로메틸)벤질 브로마이드 (9.2 g, 38.4 mmol)의 용액을 2분간에 걸쳐서 적가하였다. 플라스크를 냉각용으로부터 제거하였다. 2시간 후에, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 반포화 염화나트륨 수용액 (50 mL)과 아세트산에틸 (150 mL)에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 잔류물을 헥산-아세트산에틸로 용리하는 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 액체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0942] 중간체 57: 단계 b

[0943] 6-브로모-2-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-올

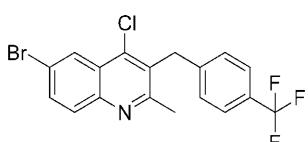


[0944]

[0945] 딘스탁 (Dean-Stark) 장치가 부착된 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 3-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)부타노에이트 (7.00 g, 24.3 mmol, 중간체 57: 단계 a), 4-브로모아닐린 (4.20 g, 24.2 mmol), 파라-톨루엔설폰산 (0.418 g, 2.4 mmol) 및 톨루엔 (121 mL)을 주입하였다. 혼합물을 125°C로 가열하였다. 16시간 후에, 플라스크를 실온으로 냉각시켰다. 톨루엔을 회전 증발에 의해 제거하여, 오렌지색 고체를 얻었다. 고체와 다이페닐 에테르 (48.4 mL)의 혼합물을 220°C로 가열하였다. 60분 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이 때에 황색 고체가 용액에서 부서져 나왔다. 헥산 (150 mL)을 첨가하였다. 전체를 페이퍼를 통해 여과하여, 헥산으로 런스하였다. 황색 고체를 수집하여, 건조시킨 다음에, 추가의 경제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0946] 중간체 57: 단계 c

[0947] 6-브로모-4-클로로-2-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린



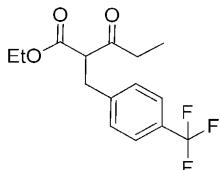
[0948]

[0949] 6-브로모-2-메틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-올 (5.00 g, 12.6 mmol, 중간체 57: 단계 b), 옥시염화인 (5.90 mL, 63.1 mmol) 및 아세토니트릴 (42 mL)의 혼합물을 포함하는 둥근 바닥 플라스크를 90°C로 가온시켰다. 3시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 아세토니트릴 및 과량의 옥시염화인을 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄 (100 mL)에 용해시켜, 용액을 냉수용에서 냉각시켰다. 얼음 (100 mL)을 첨가하였다. 진한 암모니아 수용액을 리트머스 시험지법에 의해 pH = 약 9가 될 때까지 적가하였다. 2

상 혼합물을 분리하여, 수층을 다이클로로메탄 (50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 셀라이트 (5 g)를 여과액에 첨가하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여, 자유 유동성 분말을 얻었다. 분말을 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하였다. 처음에는 헥산으로 하고, 20% 아세트산에틸-헥산으로 그레이딩한 용리에 의해, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0950] 중간체 58: 단계 a

[0951] 에틸 3-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)펜타노에이트

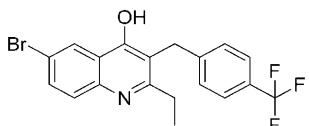


[0952]

[0953] 수소화나트륨 (광유 중의 60% 분산액, 1.75 g, 43.7 mmol)을 건조 다이메톡시에탄 (87 mL) 중의 에틸 3-옥소펜타노에이트 (6.30 g, 43.7 mmol)의 빙냉 교반 용액에 1분간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 5분 후에, 플라스크를 냉각용으로부터 제거하여, 실온에서 연속 교반하였다. 30분 후에, 건조 다이메톡시에탄 (10 mL) 중의 4-(트라이플루오로메틸)벤질 브로마이드 (10.4 g, 43.7 mmol)의 용액을 2분간에 걸쳐서 적가하였다. 2.5시간 후에, 아세트산에틸 (300 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 잔류물을 처음에는 헥산으로 하고, 50% 다이클로로메탄-헥산으로 그레이딩하여 용리하는 실리카 겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 액체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0954] 중간체 58: 단계 b

[0955] 6-브로모-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-올

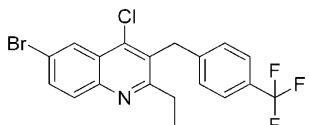


[0956]

[0957] 딘스탁 장치가 부착된 동근 바닥 플라스크에, 에틸 3-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)펜타노에이트 (8.84 g, 29.2 mmol, 중간체 58: 단계 a), 4-브로모아닐린 (5.00 g, 29.2 mmol), 파라-톨루엔설폰산 (0.503 g, 2.9 mmol) 및 툴루엔 (146 mL)을 주입하였다. 혼합물을 125°C로 가열하였다. 18시간 후에, 플라스크를 실온으로 냉각시켰다. 툴루엔을 회전 증발에 의해 제거하여, 호박색 고체를 얻었다. 고체와 다이페닐 에테르 (29.1 mL)의 혼합물을 220°C로 가열하였다. 70분 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 에테르 (100 mL) 및 헥산 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반하고, 그 동안에 백색 고체가 용액에서 부서져 나왔다. 전체를 페이퍼를 통해 여과하여, 에테르로 린스하였다. 고무상 고체를 수집하였다. 아세토니트릴 (20 mL)을 첨가하여, 혼합물을 5분간 초음파 처리하였다. 슬러리를 페이퍼를 통해 여과하여, 고체를 아세토니트릴로 린스하였다. 황백색 고체를 수집하여, 건조시킨 다음에, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0958] 중간체 58: 단계 c

[0959] 6-브로모-4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린

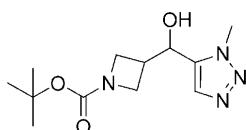


[0960]

[0961] 6-브로모-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-올 (4.00 g, 8.29 mmol, 중간체 58: 단계 b), 옥시염화인 (3.50 mL, 37.3 mmol) 및 아세토니트릴 (27 mL)의 혼합물을 포함하는 동근 바닥 플라스크를 90°C의 금속 가열 블록에 배치하였다. 65분 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 아세토니트릴 및 과량의 옥시염화인을 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 다이클로로메탄 (100 mL)에 용해시켜, 용액을 빙수욕에서 냉각시

졌다. 얼음 (50 mL)을 첨가하였다. 진한 암모니아 수용액을 리트머스 시험지법에 의해 pH = 약 8 내지 9가 될 때까지 적가하였다. 2상 혼합물을 분리하여, 수층을 다이클로로메탄 (50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 실리카 겔 (8 g)을 여과액에 첨가하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여, 자유 유동성 분말을 얻었다. 분말을 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하였다. 처음에는 헥산으로 하고, 20% 아세트산에틸-헥산으로 그레이딩한 용리에 의해, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

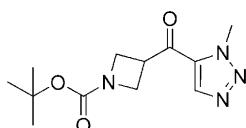
[0962] 중간체 59: 단계 a

[0963] *tert*-부틸 3-(하이드록시(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트

[0964]

−50°C에서 헥산 중의 *n*-부틸리튬의 2.5 M 용액 (9.60 mL, 24.0 mmol)을 건조 THF (100 mL) 중의 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (2.00 g, 24.0 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 첨가 시에 불균일하게 황색으로 되었다. 15분 후에, 건조 THF (10 mL) 중의 *tert*-부틸 3-포르밀아제티딘-1-카르복실레이트 (4.45 g, 24.0 mmol)의 용액을 시린지로 적가하였다. 반응 혼합물이 균일해지고, 0°C로 서서히 가온시켰다. 물 (10 mL) 및 아세트산에틸 (100 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 23°C로 가온시켰다. 혼합물을 반포화 염화나트륨 수용액 (100 mL)과 아세트산에틸 (300 mL)에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 세라이트 (14 g)를 여과액에 첨가하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여, 자유 유동성 분말을 얻었다. 분말을 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하였다. 처음에는 아세트산에틸로 하고, 5% 메탄올-아세트산에틸로 그레이딩한 용리에 의해, 백색 폼으로서의 표제 화합물을 얻었다.

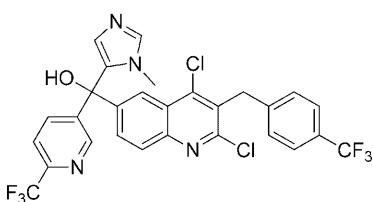
[0966] 중간체 59: 단계 b

[0967] *tert*-부틸 3-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트

[0968]

데스-마틴 폐리오디난 (10.9 g, 25.7 mmol)을 건조 다이클로로메탄 (86 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(하이드록시(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (4.60 g, 17.1 mmol, 중간체 59: 단계 a)의 교반 용액에 한 번에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 23°C에서 교반하였다. 18시간 후에, 동량의 물, 포화 티오황산나트륨 수용액 및 포화 중탄산나트륨 수용액을 함유하는 혼합물을 첨가하였다 (200 mL). 다이클로로메탄 (100 mL)을 첨가하였다. 얻어진 2상 혼합물을 15분간 교반하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 처음에는 다이클로로메탄으로 하고, 5% 메탄올-다이클로로메탄으로 그레이딩하여 용리하는 실리카 겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 투명한 무색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0970] 중간체 60

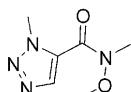
[0971] (2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올

[0972]

6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (2.99 g, 6.87 mmol, 중간체 47, 단계 c),

(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄온 (1.95 g, 7.66 mmol, 중간체 36, 단계 c)을 포함하는 플라스크에, 테트라하이드로푸란 (150 mL)을 첨가하여, 용액을 -45°C로 냉각시켰다. *n*-BuLi (1.6 M, 5.58 mL)를 5분간에 걸쳐서 적가하여, 내용물을 -45°C에서 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온시켜, 그 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 염화암모늄 수용액으로 켄칭하여, 실온으로 가온시킨 다음에, 분액 깔때기로 옮겨, 아세트산에틸로 희석하였다. 유기상을 분리하여, 수상을 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발 건조시켰다. 실리카 젤 (다이클로로메탄, 10% (다이클로로메탄 중의 (메탄올 중의 2M 암모니아))로 증가됨) 상에서 크로마토그래피로, 표제 화합물을 얻었다.

[0974] 중간체 61

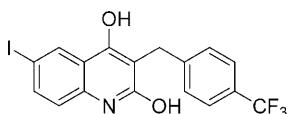
[0975] *N*-메톡시-*N*,1-다이메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-카르복스아미드

[0976]

[0977] THF (260 mL) 중의 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (12.9 g, 155 mmol)의 용액을 -45°C로 냉각시켰다. 온도를 < -35°C로 유지하면서, *n*BuLi (62.1 mL, 헥산 중의 2.5 M, 155 mmol)를 10분간에 걸쳐서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -45°C로 냉각시키면서 30분간 교반한 다음에, 표면 하의 CO_{2(g)} 기류로 2시간 동안 처리하였다. -35°C 슬러리를 N_{2(g)}로 5분간 풀려싱한 후에, 염화티오닐 (11.8 mL, 163 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1.25시간에 걸쳐서 교반하면서 실온으로 가온시켰다. *N,O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (18.14 g, 186 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (68.3 mL, 396 mmol)의 첨가 후에, 15시간 동안 교반하였다. 그 다음에 탄산나트륨 수용액 (500 mL, 10 wt%)을 첨가하여, 총을 혼합하고, 분리하였다. 수층을 다이클로로메탄 (250 mL, 이어서 125 mL)으로 세정하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 농축시켰다. 농축물을 아세트산에틸 (225 mL)에 용해시키고, MgSO₄로 처리하여, 실리카 젤 패드 (115 g)를 통해 여과하였다. 실리카 젤 패드를 추가의 아세트산에틸 (800 mL)로 세정하였다. 용리제를 농축시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0978] 중간체 62: 단계 a

[0979] 6-요오도-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-2,4-다이올

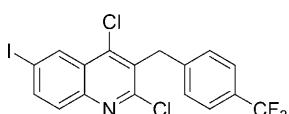


[0980]

[0981] 피리딘 (3.5 L) 중의 6-요오도퀴놀린-2,4-다이올 (498.2 g, 1.736 mol) 및 다이에틸 2,6-다이메틸-1,4-다이하이드로피리딘-3,5-다이카르복실레이트 (439.6 g, 1.736 mol)의 혼탁액에, 4-(트라이플루오로메틸)벤즈알데히드 (332.4 g, 1.909 mol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 6시간 동안 교반하면서 105°C로 가온시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 불균일 혼합물을 에탄올 (4.6 L)로 처리하였다. 백색 고체를 여과를 통해 분리하여, 57:43 에탄올:피리딘 (800 mL)으로 세정하고, 65°C의 진공 오븐에서 건조시켰다. 표제 화합물을 피리딘과 1:0.92 비로 얻어, 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0982] 중간체 62: 단계 b

[0983] 2,4-다이클로로-6-요오도-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린



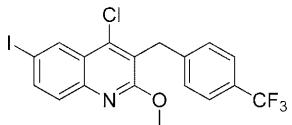
[0984]

[0985] 아세토니트릴 (5.8 L) 중의 6-요오도-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-2,4-다이올 (580.8 g, 1.122 mol, 중간체 62: 단계 a)의 결죽한 슬러리를 옥시염화인 (312.8 mL, 3.366 mol)으로 처리하였다. 얻어진 용액을 7시

간 동안 80°C로 가온시킨 다음에, 1시간에 걸쳐서 실온으로 냉각시켰다. 현 불균일 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음에, 물 (5.8 L)로 희석하였다. 1.5시간 교반한 후에, 슬러리를 여과하여, 1:1 아세토니트릴:물 (4 L)로 세정하고, 65°C의 전공 오븐에서 하룻밤 동안 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0986] 중간체 62: 단계 c

[0987] 4-클로로-6-요오도-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린



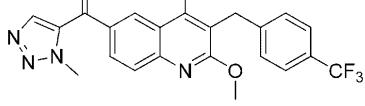
[0988]

톨루엔 (5.34 L) 중의 2,4-다이클로로-6-요오도-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (515 g, 1.068 mol, 중간체 62: 단계 b)과 나트륨 메톡사이드 (577.1 g, 10.68 mol)의 불균일 혼합물을 18시간 동안 92°C, 이어서 13시간 동안 100°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 슬러리를 중탄산나트륨 수용액 (11.54 kg, 7 wt%, 9.615 mol)에 부었다. 2상계를 혼합한 다음에, 층을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0989]

[0990] 중간체 63

[0991] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온



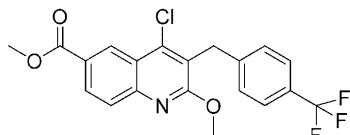
[0992]

THF (800 mL) 중의 4-클로로-6-요오도-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (41.39 g, 86.6 mL, 중간체 62: 단계 c)의 용액을 4°C로 냉각시켜, 아이소프로필마그네슘 클로라이드 (44.2 mL, 88.4 mmol, THF 중의 2 M)를 10분간 걸쳐서 첨가하였다. 혼합물을 20분간 교반한 다음에, THF (150 mL) 중의 *N*-메톡시-*N*,1-다이메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-카르복스아미드 (14.74 g, 86.6 mmol, 중간체 61)을 첨가하였다. 실온으로 가온시켜 15시간 교반한 후에, 염화암모늄 수용액 (900 mL, 13 wt%)을 첨가하였다. 얻어진 2상 혼합물을 15분간 교반하였다. 그 다음에, 층을 분리하여, 유기층을 염수 (450 mL)로 세정하였다. 유기층을 헵탄 (500 mL)으로 희석하여, 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 여과하여, 헵탄 (100 mL)으로 세정하고, 60°C 전공 오븐에서 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0993]

중간체 64

[0994] 메틸 4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-카르복실레이트



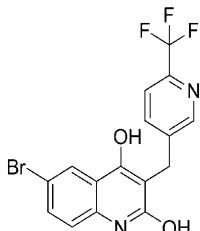
[0995]

약 -70°C에서 아르곤 하에 n-BuLi (헥산 중의 2.66 M, 0.883 mL, 2.35 mmol)를 THF (11.5 mL) 중의 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (1.01 g, 2.35 mmol, 중간체 47, 단계 d)의 교반 용액에 적가하였다. 추가로 1분 후에, 드라이아이스 웰릿 (약 4 g, 약 90 mmol)을 어두운 용액에 첨가하여, 플라스크를 빠르게 재밀폐시키고, 배기하여, 아르곤으로 플러싱하였다. 추가로 1분 후에, 얻어진 균일한 황색 반응물을 냉각욕에서 제거하고, 주위 조건 하에 5분간 교반한 다음에, 빙욕으로 옮겨, 요오도메탄 (0.146 mL, 2.35 mmol) 및 DMSO (4.6 mL)으로 켄칭하였다. 투명한 황색 반응물을 0°C에서 5분간 교반한 다음에, 실온에서 회전증발에 의해 결죽한 담황색 슬러리를 얻었다. 이것을 Li₂CO₃ (173 mg, 2.35 mmol) 및 요오도메탄 (0.438 mL, 7.03 mmol)으로 처리하여, 40°C에서 30분간 교반하였다. 그 다음에 얻어진 불투명한 묽은 슬러리를 DCM (15 mL)으로 희석시키고, 물 (2 × 25 mL)로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 백색 고체를 얻

었다. 이것을 고온 헵탄 (10 mL)으로 재결정하여, 구상 결정을 여과하고, 헵탄 (2×6 mL)으로 세정하여, 황백색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다.

[0998] 중간체 65: 단계 a

[0999] 6-브로모-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀린-2,4-다이올

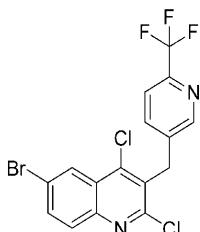


[1000]

파리딘 (34 mL) 중의 6-브로모-4-하이드록시퀴놀린-2(1H)-온 (3.2 g, 18.3 mmol, 중간체 44: 단계 a), 6-(트라이플루오로메틸)니코틴알데히드 (4.0 g, 16.7 mmol) 및 다이에틸 2,6-다이메틸-1,4-다이하이드로파리딘-3,5-다이카르복실레이트 (4.2 g, 16.7 mmol)를 3시간 동안 105°C로 가열하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시켜, 고체를 형성하였다. 최소량의 아이소프로판올을 혼합물에 첨가하여, 슬러리를 1시간 동안 교반하고, 초음파 처리하여, 여과하였다. 여과된 고체를 아이소프로판올로 린스하여, 연속 기류 하에 건조시켜, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. 추가의 생성물을 여과액으로부터 재결정하고, 여과하여, 아이소프로판올로 린스하였다.

[1002] 중간체 65: 단계 b

[1003] 6-브로모-2,4-다이클로로-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀린

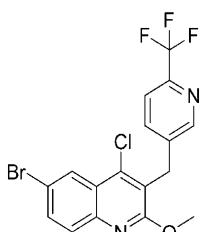


[1004]

[1005] POCl_3 (1.5 mL)를 아세토니트릴 (23 mL) 중의 6-브로모-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀린-2,4-다이올 (1.8 g, 4.6 mmol, 중간체 65: 단계 a)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하여, 하룻밤 동안 환류시켜, 호박색 용액을 생성하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시켜, 물로 켄칭하여, 침전물을 형성하였다. 진한 수산화암모늄을 혼탁액에 첨가하여, pH 9 내지 10에 이르게 하고, 슬러리를 1시간 동안 교반하였다. 생성물 고체를 여과한 다음에, 50:50 아세토니트릴/물, 이어서 추가의 물로 세정하여, 고 진공 오븐에서 건조시켰다.

[1006] 중간체 65: 단계 c

[1007] 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀린



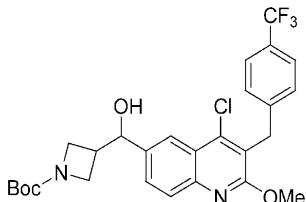
[1008]

[1009] 건조 톨루엔 (12 mL) 중의 6-브로모-2,4-다이클로로-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀론 (1.0 g, 2.3 mmol, 중간체 65: 단계 b) 및 나트륨 메톡사이드 (1.2 g, 22 mmol)를 80°C로 가열하여, 질소 정압 하에 하룻밤 동안 환류시켰다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 혼합물에 첨가하여,

층을 분리하였다. 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 여과하여, 농축 건조시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0-20% EtOAc-Hex)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1010] 중간체 66: 단계 a

tert-부틸-3-((4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트

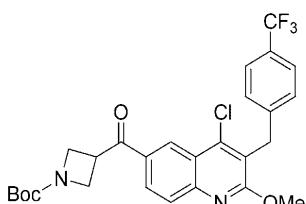


[1012]

6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (1.0 g, 2.32 mmol, 중간체 47: 단계 d)를 포함하는 플라스크에, THF (30 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 혼합물을 얻었다. 용액을 -70°C로 냉각시킨 다음에, *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 1.08 mL, 2.69 mmol)를 적가하였다. 용액의 색상이 불투명한 암적갈색으로 되었다. 2분 후에, *tert*-부틸 3-포르밀아제티딘-1-카르복실레이트 (545 mg, 3 mL THF 중의 2.94 mmol)를 도입하였다. 5분 후에, 반응 혼합물을 빙수욕에 넣어, 30분간 교반하고, 이 때에 혼합물을 NH₄Cl 용액으로 켄칭하였다. 내용물을 추가로 물로 희석하여, EtOAc (5 × 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하고, MgSO₄로 건조시켜, 여과하여, 농축시켜, 황색 품을 얻었다. 조 물질을 실리카 젤 (20% EtOAc-헥산, 50% EtOAc 로 증가됨) 상에서 크로마토그래피로 분석하여, 백색 고체로서의 표제 화합물 (950 mg)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (dd, *J* = 8.0, 3.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.05 (bs, 2H), 3.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI): C₂₇H₂₈ClF₃N₂O₄에 대한 질량 계산치: 536.98, m/z 실측치 537.2 [M+H]⁺.

[1014] 중간체 66: 단계 b

tert-부틸-3-(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트



[1016]

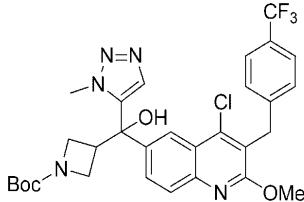
실온에서 *tert*-부틸-3-((4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (525 mg, 0.98 mmol, 중간체 66: 단계 a)를 포함하는 플라스크에, 1,4-다이옥산 (40 mL)을 첨가하여, 균일한 용액을 얻었다. 그 다음에, 이산화망간 (715 mg, 8.23 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 질소 하에 알루미늄 가열 맨틀에서 85°C로 가열하였다. 60분 후에, 용액을 가운 상태로 유지하면서, 내용물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여, THF로 린스하였다. 용출액을 농축시키고, 짧은 실리카 젤 컬럼 (10% 아세톤-헥산, 25% 아세톤으로 증가됨)을 통과시켜 정제하여, 백색 비결정성 고체로서의 표제 화합물 505 mg을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (ESI): C₂₇H₂₆ClF₃N₂O₄에 대한 질량 계산치: 534.97, m/z 실측치 535.1 [M+H]⁺.

[1018]

중간체 66: 단계 c

[1019]

tert-부틸-3-((4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트



[1020]

[1021]

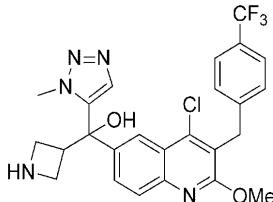
1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (150 mg, 1.81 mmol)을 포함하는 플라스크에, THF (15 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 용액을 CH₃CN-CO₂ 욕을 사용하여 -43°C로 냉각시켰다. *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 0.7 mL, 1.75 mmol)를 시린지에 의해 적가하여, 불투명한 혼합물을 얻었다. 혼탁액을 -40°C에서 30분간 교반한 다음에, *tert*-부틸-3-(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트의 THF 용액 (430 mg, 2 mL THF 중의 0.8 mmol, 중간체 66: 단계 b)을 -40°C에서 도입하였다. 반응 혼합물을 45분간에 걸쳐서 실온으로 서서히 가온시킨 다음에, NH₄Cl 용액으로 켄칭하였다. 수성 부분을 EtOAc (3 × 30 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 호박색 검을 얻었다. 실리카겔 (10% 아세톤-헥산, 30% 아세톤으로 증가됨) 상에서의 크로마토그래피에 의해, 백색 비결정성 고체로서의 표제 화합물 (170 mg)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). MS (ESI): C₃₀H₃₁C1F₃N₅O₄에 대한 질량 계산치: 618.06, m/z 실측치 619.9 [M+H]⁺.

[1022]

중간체 66: 단계 d

[1023]

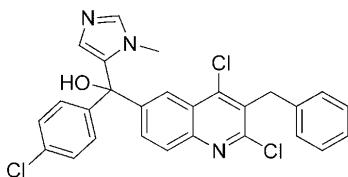
아제티딘-3-일(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올



[1024]

[1025]

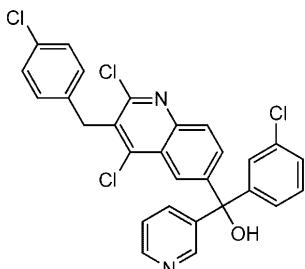
실온에서 *tert*-부틸 3-((4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (165 mg, 0.27 mmol, 중간체 66: 단계 c)를 포함하는 플라스크에, 포름산 (5 mL, 136 mmol), 이어서 6N HCl (210 μL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 무색 혼합물을 실온에서 40분간 교반하고, 이 때에 LCMS 및 TLC (25% 아세톤-헥산)에 의하면 반응이 완료되었음을 나타내었다. MeOH (5 mL)를 첨가하여, 혼합물을 농축시키기 전에 20분간 교반하였다. 얻어진 오일을 (10% 2M NH₃-MeOH-다이클로로메탄, 12% 2M NH₃-MeOH로 증가됨)을 사용하여 직접 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 분석하여, 처음에 161 mg의 물질을 얻었다. 이러한 물질을 CHCl₃/MeOH에 용해시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하여, 황백색 분말로서의 표제 화합물 144 mg를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 4.52 – 4.34 (m, 2H), 4.33 – 4.16 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.96 – 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 4H). MS (ESI): C₂₅H₂₃C1F₃N₅O₂에 대한 질량 계산치: 517.94, m/z 실측치 518.9 [M+H]⁺.

[1026] 실시예 1: (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올

[1027]

[1028] 질소의 불활성 분위기로 펴징하여 유지된 25-mL 등근 바닥 플라스크에, 테트라하이드로포란 (10 mL) 중의 3-벤질-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (500 mg, 1.36 mmol, 중간체 2: 단계 c)의 용액을 주입하였다. 그 다음에, *n*-BuLi (0.6 mL, 혼산 중의 2.5 M)를 -78°C에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (301 mg, 1.36 mmol, 중간체 1: 단계 b)을 이러한 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 추가로 8시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 그 다음에 반응물을 물/얼음 10 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 용액을 아세트산에틸 3×20 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.69 – 7.79 (m, 2 H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.25 – 7.37 (m, 4 H), 7.14 – 7.25 (m, 4 H), 6.20 (s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H); MS m/e 508 [M+H]⁺.

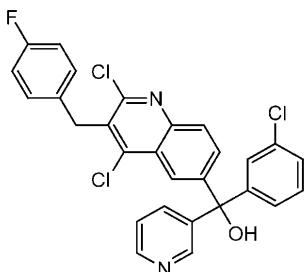
[1029] 실시예 2: (3-클로로페닐)-(2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린-6-일)-(파리딘-3-일)메탄올 · TFA



[1030]

[1031] 건조 THF 중의 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (0.10 g, 0.249 mmol, 중간체 3: 단계 c)과 (3-클로로페닐)(3-파리디닐)메탄온 (0.059 g, 0.274 mmol)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켜, *n*-BuLi (혼산 중의 1.6 M, 0.202 mL)를 30분간에 걸쳐서 첨가하였다. 78°C에서 추가로 1시간 동안 연속 교반하여, 혼합물을 실온 이하로 가온시키고, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하였다. 충을 분리하여, 수성 혼합물을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (다이클로로메탄 중의 2% MeOH)로 분석하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합해, 추가로 길슨 (Gilson) HPLC (H₂O/아세토나트릴/1% TFA)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.46 (s, 2 H) 7.12 – 7.28 (m, 3 H) 7.35 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.43 (dd, *J*=6.32, 3.79 Hz, 4 H) 7.65 (dd, *J*=8.08, 5.05 Hz, 1 H) 7.78 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.91 – 8.07 (m, 2 H) 8.16 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 8.62 (br. s., 1 H) 8.67 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H); MS (ESI) 540.

[1032] 실시예 3: (3-클로로페닐)-(2,4-다이클로로-3-(4-플루오로벤질)퀴놀린-6-일)-(파리딘-3-일)메탄올 · TFA



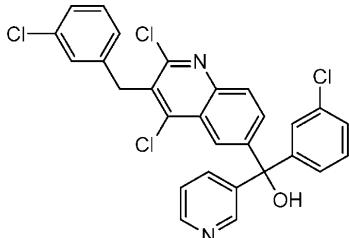
[1033]

[1034]

표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-플루오로벤질)퀴놀린 (중간체 4: 단계 c)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.45 (s, 2 H) 7.03 – 7.17 (m, 2 H) 7.17 – 7.30 (m, 3 H) 7.35 – 7.49 (m, 4 H) 7.61 – 7.74 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.94 – 8.09 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.55 – 8.81 (m, 2 H); MS (ESI) 524.

[1035]

실시예 4: (3-클로로페닐)-(2,4-다이클로로-3-(3-클로로벤질)퀴놀린-6-일)-(파리딘-3-일)메탄올 · TFA



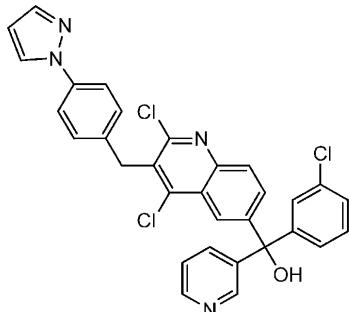
[1036]

[1037]

표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(3-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 5: 단계 c)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.48 (s, 2 H) 7.10 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H) 7.19 – 7.34 (m, 4 H) 7.38 – 7.50 (m, 4 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.79 (dd, $J=8.59$, 2.02 Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.58 – 8.73 (m, 2 H); MS (ESI) 541.

[1038]

실시예 5: (3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(3-클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄올 · TFA

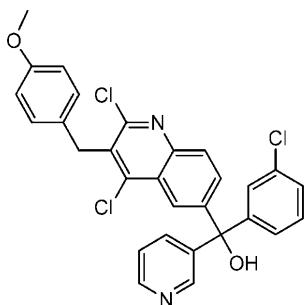


[1039]

[1040]

표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.50 (s, 2 H) 6.36 – 6.64 (m, 1 H) 7.17 – 7.26 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.38 – 7.51 (m, 4 H) 7.65 (dd, $J=7.58$, 5.05 Hz, 1 H) 7.69 – 7.83 (m, 4 H) 7.98 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.63 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.67 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H); MS (ESI) 571.

[1041] 실시예 6: (3-클로로페닐)-(2,4-다이클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)-(파리딘-3-일)메탄올 · TFA

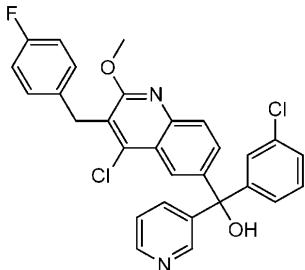


[1042]

[1043] 표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린 (중간체 7: 단계 c)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.69 (s, 3H) 4.39 (s, 2H) 6.85 (d, $J=8.59$ Hz, 2H) 7.10 (d, $J=9.09$ Hz, 2H) 7.23 (d, $J=5.56$ Hz, 1H) 7.38 – 7.49 (m, 4H) 7.66 (dd, $J=8.08$, 5.05 Hz, 1H) 7.77 (dd, $J=8.59$, 2.02 Hz, 1H) 7.96 – 8.06 (m, 2H) 8.15 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.68 (d, $J=5.05$ Hz, 1H); MS (ESI) 535.

[1044]

실시예 7: (4-클로로-3-(4-플루오로벤질)-2-메톡시퀴놀린-6-일)(3-클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄올

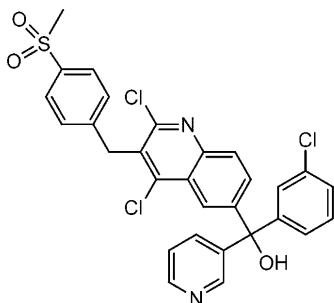


[1045]

[1046] 표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 6-브로모-4-클로로-3-(4-플루오로벤질)-2-메톡시퀴놀린 (중간체 4: 단계 d)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.02 (s, 3H) 4.22 (s, 2H) 7.08 (t, $J=8.84$ Hz, 2H) 7.16 – 7.33 (m, 4H) 7.36 – 7.47 (m, 3H) 7.54 – 7.70 (m, 2H) 7.84 (d, $J=9.09$ Hz, 1H) 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 8.61 (br. s., 1H) 8.65 (br. s., 1H); MS (ESI) 519.

[1047]

실시예 8: (3-클로로페닐)(2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(파리딘-3-일)메탄올 · TFA

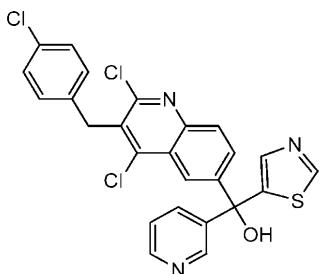


[1048]

[1049] 표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린 (중간체 8: 단계 c)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.19 (s, 3H) 4.59 (s, 2H) 7.18 – 7.29 (m, 1H) 7.36 – 7.48 (m, 6H) 7.65 (br. s., 1H) 7.76 – 7.82 (m, 1H) 7.85 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.95 (d, $J=7.58$

Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.56 – 8.71 (m, 2 H); MS (ESI) 585.

[1050] 실시예 9: (2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린-6-일)(페리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올 · TFA

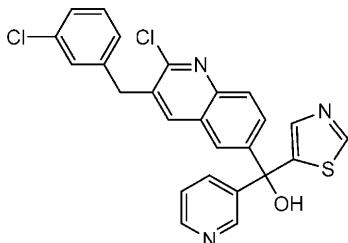


[1051]

[1052] 표제 화합물을 (3-클로로페닐)(3-페리디닐)메탄온 대신에 페리딘-3-일(티아졸-5-일)메탄온 (중간체 11: 단계 b)을 사용하고, 실시예 2에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.47 (s, 2 H) 7.20 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.35 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.65 – 7.74 (m, 1 H) 7.79 – 7.94 (m, 2 H) 7.98 – 8.14 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.63 – 8.82 (m, 2 H) 9.17 (s, 1 H); MS (ESI) 514.

[1053]

실시예 10: (2,4-다이클로로-3-(3-클로로벤질)퀴놀린-6-일)(페리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올 · TFA

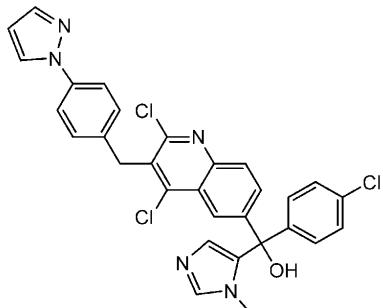


[1054]

[1055] 건조 THF (3 mL) 중의 6-브로모-2-클로로-3-(3-클로로벤질)퀴놀린 (0.095 g, 0.259 mmol, 중간체 12: 단계 b)과 페리딘-3-일(티아졸-5-일)메탄온 (0.044 g, 0.207 mmol, 중간체 11: 단계 b)의 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, n-BuLi (0.21 mL, 0.336 mmol, 헥산 중의 1.6 M)를 30분간에 걸쳐서 첨가하였다. -78°C에서 30분간 연속 교반하여, 혼합물을 0°C 이하로 가온시키고, 1시간 동안 교반하여, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하였다. 층을 분리하여, 수성 혼합물을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (EtOAc/CH₂Cl₂)로 분석하여, 생성물을 얻었다. 추가로 길슨 HPLC (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.22 (s, 2 H) 7.16 – 7.27 (m, 1 H) 7.26 – 7.42 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.59 – 7.73 (m, 2 H) 7.75 – 7.84 (m, 1 H) 7.88 – 7.99 (m, 2 H) 7.99 – 8.08 (m, 1 H) 8.37 – 8.44 (m, 1 H) 8.62 – 8.76 (m, 2 H) 9.09 – 9.19 (m, 1 H); MS (ESI) 478.

[1056]

실시예 11: (3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



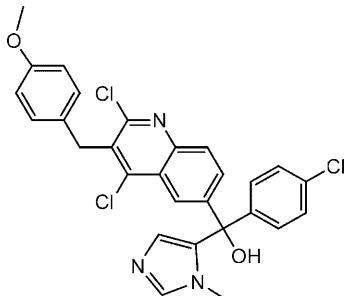
[1057]

[1058]

건조 THF (5mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (0.2 g, 0.462 mmol, 중간체 6: 단계 c)과 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.113 g, 0.462 mmol, 중간체 1: 단계 b)의 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, *n*-BuLi (0.375 mL, 0.6 mmol, 헥산 중의 1.6 M)를 30분간에 걸쳐서 적가하였다. -78°C에서 30분간 연속 교반하여, 혼합물을 0°C 이하로 가온시키고, 1시간 동안 교반하여, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하였다. 층을 분리하여, 수성 혼합물을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (EtOAc/CH₂Cl₂)로 분석하여, 생성물을 얻었다. 추가로 길슨 HPLC (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.55 (s, 3H) 4.51 (s, 2H) 6.53 (s, 1H) 7.04 (s, 1H) 7.31 (d, J=8.31 Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.56 Hz, 2H) 7.47 - 7.58 (m, 2H) 7.66 - 7.84 (m, 5H) 8.08 (d, J=8.80 Hz, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.44 (d, J=1.96 Hz, 1H) 9.15 (s, 1H); MS (ESI) 574; 576.

[1059]

실시예 12: (4-클로로페닐)(2,4-다이클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



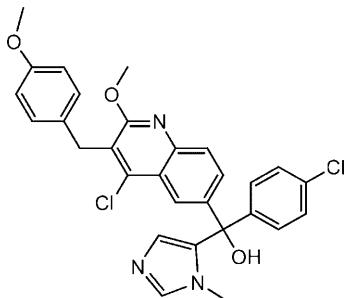
[1060]

[1061]

표제 화합물을 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c) 대신에 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린 (중간체 7: 단계 c)을 사용하고, 실시예 11의 제법에 대하여 사용된 절차를 행하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.54 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 4.40 (s, 2H) 6.85 (d, J=8.56 Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.11 (d, J=8.31 Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.56 Hz, 2H) 7.46 - 7.55 (m, 2H) 7.70 - 7.79 (m, 2H) 8.06 (d, J=8.80 Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 9.15 (s, 1H); MS (ESI) 540.

[1062]

실시예 13: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



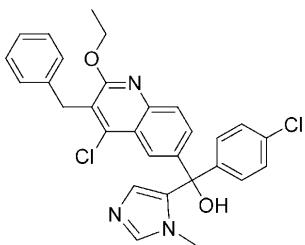
[1063]

[1064]

(4-클로로페닐)(2,4-다이클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA (0.050 g, 0.093 mmol, 실시예 12)와 메탄올 중의 0.5 M 나트륨 메톡사이드 용액 (3.3 mL, 1.67 mmol)의 혼합물을 밀폐관에서 하룻밤 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 빙수 (20 mL)에 부었다. 수성 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음에, 여과하여, 황갈색 고체로서의 일치환된 생성물과 이치환된 생성물의 혼합물을 얻었다. 추가로 혼합물을 길슨 HPLC로 정제하여, 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.53 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.03 (s, 3H) 4.17 (s, 2H) 6.82 (d, J=8.31 Hz, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.15 (d, J=8.31 Hz, 2H) 7.37 (d, J=8.31 Hz, 2H) 7.49 (d, J=8.31 Hz, 2H) 7.54 - 7.69 (m, 2H)

7.85 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI) 534.

[1065] 실시예 14: (3-벤질-4-클로로-2-에톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 · TFA



[1066]

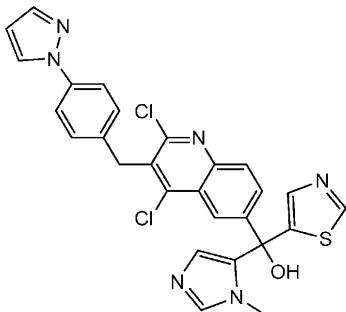
[1067]

(3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 (0.053 g, 0.104 mmol, 실시예 1)과, EtOH (1 mL) 중의 나트륨 에톡사이드 용액 (0.1 mL, 21 wt% 용액)의 혼합물을 밀폐관에서 하룻밤 동안 80°C로 가열시키고, 실온으로 냉각시켜, 빙수 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 30분간 교반한 다음에, 여과하여, 고체로서의 조생성물을 얻었다. 추가로 길슨 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.38 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 4.52 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.11 – 7.18 (m, 1 H) 7.19 – 7.29 (m, 4 H) 7.35 – 7.42 (m, 2 H) 7.42 – 7.49 (m, 2 H) 7.63 (dd, $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H); MS (ESI) 518.

[1068]

실시예 15: (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온 · TFA



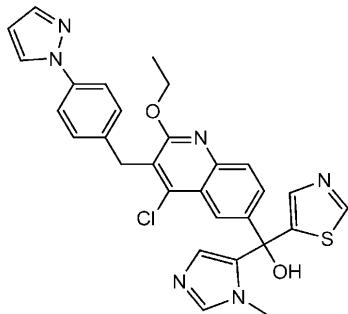
[1069]

[1070]

표제 화합물을 (4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 대신에 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온 (중간체 13)을 사용하고, 실시예 11의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.66 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.34 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.70 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H) 7.89 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H); MS (ESI) 546.

[1071]

실시예 16: (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-에톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온 · TFA

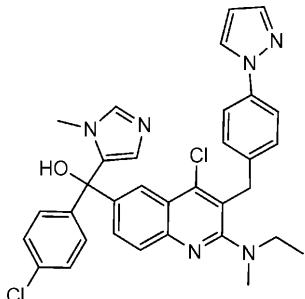


[1072]

표제 화합물을 (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 대신에 (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄올 · TFA (실시예 15)를 사용하고, 실시예 14의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.42 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 4.56 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.49 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.65 – 7.75 (m, 3 H) 7.90 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS (ESI) 557.

[1074]

실시예 17: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(에틸(메틸)아미노)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA

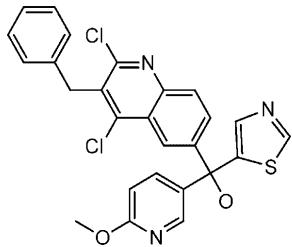


[1075]

표제 화합물을 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c) 대신에 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-N-에틸-N-메틸퀴놀린-2-아민 (중간체 14)을 사용하고, 실시예 11의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (t, J=6.82 Hz, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.16 (q, J=6.91 Hz, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.47 – 6.56 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.33 – 7.43 (m, 2 H) 7.49 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.53 – 7.60 (m, 2 H) 7.68 – 7.78 (m, 3 H) 7.82 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.43 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H); MS (ESI) 597.

[1077]

실시예 18: (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(6-메톡시피리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올

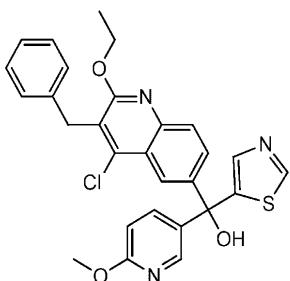


[1078]

건조 THF (5 mL) 중의 3-벤질-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (0.168 g, 0.458 mmol, 중간체 2: 단계 c)과 (6-메톡시피리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄온 (0.112 g, 0.458 mmol, 중간체 15)의 혼합물을 -78°C로 냉각시키고,

n-BuLi (0.37 mL, 0.595 mmol, 헥산 중의 1.6 M)를 적가하였다. -78°C에서 5분간 연속 교반하여, 혼합물을 0 °C 이하로 가온시키고, 1시간 동안 교반하여, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하였다. 층을 분리하여, 수성 혼합물을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (EtOAc/CH₂Cl₂)로 분석하여, 생성물을 얻었다. 추가로 길은 HPLC (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.48 (s, 1 H) 6.83 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.21 – 7.24 (m, 1 H) 7.28 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.55 (s, 2 H) 7.67 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 7.95 – 8.11 (m, 2 H) 8.28 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI) 508.

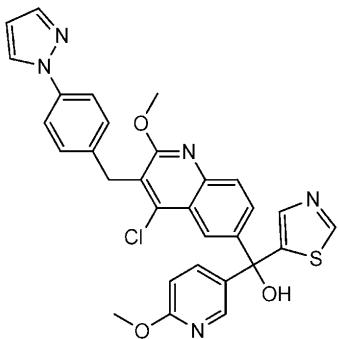
[1080] 실시예 19: (3-벤질-4-클로로-2-에톡시퀴놀린-6-일)(6-메톡시페리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올



[1081]

표제 화합물을 (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 대신에 (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(6-메톡시페리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올 (실시예 18)을 사용하고, 실시예 14의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (t, J=6.82 Hz, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.24 (s, 2 H) 4.47 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.14 – 7.31 (m, 5 H) 7.51 (s, 2 H) 7.64 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H); MS (ESI) 518.

[1083] 실시예 20A: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(6-메톡시페리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올



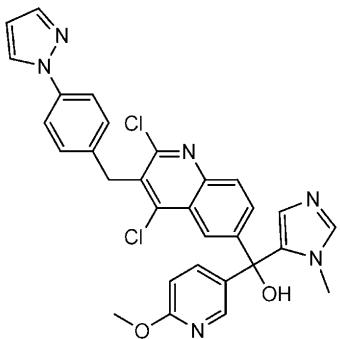
[1084]

n-부틸리튬 (0.154 mL, 0.246 mmol; 헥산 중의 1.6 M)을 -78°C에서 5분간에 걸쳐서 건조 THF (4 mL) 중의 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (0.081g, 0.189 mmol, 중간체 16)의 용액에 적가하였다. 첨가 완료 후에, -78°C에서 30분간 연속 교반한 다음에, THF (1.9 mL)에 용해된 (6-메톡시페리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올 (0.046 g, 0.189 mmol, 중간체 15)을 서서히 첨가하여, 반응물을 냉욕에서 0°C로 가온시켰다. 혼합물을 30분간 교반하여, 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭한 다음에, 실온으로 가온시켰다. 10분간 교반한 후에, 층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (DCM 중의 0 – 100% EtOAc)로 분석하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 6.43 – 6.52 (m, 1 H) 6.88 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.54 – 7.63 (m, 3 H) 7.66 – 7.72 (m, 2 H) 7.77 (dd,

J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.12 (dd, J=13.14, 2.53 Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H); MS (ESI) 570.

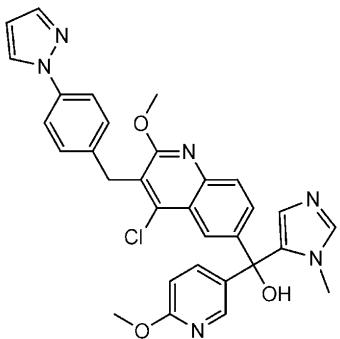
[1086] (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(6-메톡시파리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄올을 HPLC (키랄팍 (Chiralpak) AD 컬럼, 500 g, 41 cm) 에탄올 용리제, 80 mL/min, 230 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 20B:** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.15 (br. s., 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 6.43 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.51 – 7.65 (m, 5 H) 7.69 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H)이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 20C:** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.11 (br. s, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.74 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.50 – 7.66 (m, 5 H) 7.69 (s, 1 H) 7.76 – 7.93 (m, 2 H) 8.12 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H)이었다.

[1087] **실시예 21:** (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(6-메톡시파리딘-3-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



[1088] 표제 화합물을 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 대신에 (6-메톡시파리딘-3-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (중간체 37: 단계 d)을 사용하고, 실시예 11의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm 3.56 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 6.52 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.50 – 7.63 (m, 2 H) 7.65 – 7.80 (m, 4 H) 7.88 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H); MS (ESI) 567.

[1089] **실시예 22:** (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(6-메톡시파리딘-3-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA

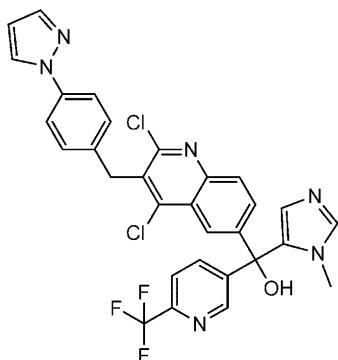


[1090] MeOH (3 mL) 중의 실시예 21 (0.030 g, 0.053 mmol)에서 제조된 표제 화합물과 나트륨 메톡사이드 용액 (0.1 mL, 메탄올 중의 25%)의 혼합물을 밀폐관에서 하룻밤 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과량의 MeOH를 제거하여, 빙 H_2O 로 희석시켜, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시켜,

여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 길슨 HPLC로 정제하여, 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.56 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.29 (s, 2 H) 6.52 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.50 – 7.63 (m, 2 H) 7.65 – 7.80 (m, 4 H) 7.88 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H); MS (ESI) 567.

[1093]

실시예 23: (3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올 · TFA

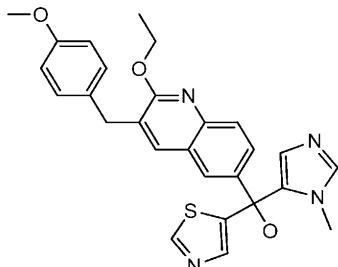


[1094]

표제 화합물을 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 대신에 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄온 (중간체 36: 단계 c)을 사용하고, 실시예 11에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.71 (s, 3 H) 4.61 (s, 2 H) 6.50 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.60 – 7.72 (m, 3 H) 7.79 – 7.92 (m, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H); MS (ESI) 609.

[1095]

실시예 24: (2-에톡시-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄올 · TFA

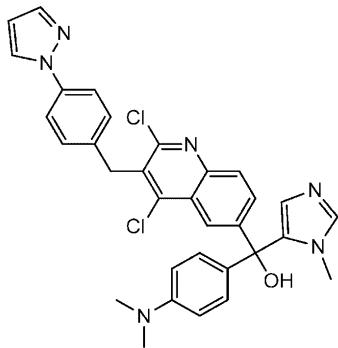


[1096]

표제 화합물을 (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 대신에 (2-클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄올 · TFA (실시예 52)를 사용하고, 실시예 14의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.42 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.97 (s, 2 H) 4.52 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.84 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.12 – 7.20 (m, 3 H) 7.60 – 7.68 (m, 2 H) 7.71 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.84 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H); MS (ESI) 487.

[1097]

실시예 25: (3-(4-(1*H*-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-(다이메틸아미노)페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA

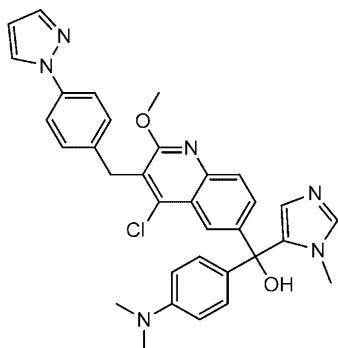


[1100]

표제 화합물을 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 대신에 (4-(다이메틸아미노)페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (중간체 18)을 사용하고, 실시예 11의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.97 (s, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 6.42 – 6.58 (m, 1 H) 6.79 – 6.92 (m, 3 H) 7.19 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.59 – 7.73 (m, 3 H) 7.83 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H); MS (ESI) 583.

[1102]

실시예 26: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-(다이메틸아미노)페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA

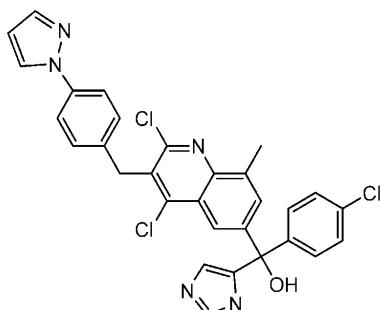


[1103]

표제 화합물을 (6-메톡시파리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄온 (중간체 15) 대신에 (4-(다이메틸아미노)페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (중간체 18)을 사용하고, 실시예 20A의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.99 (s, 6 H) 3.70 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 6.45 – 6.54 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.88 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.37 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.52 – 7.75 (m, 4 H) 7.87 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (dd, J=10.11, 2.02 Hz, 2 H) 8.92 (s, 1 H); MS (ESI) 579.

[1105]

실시예 27: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA 염



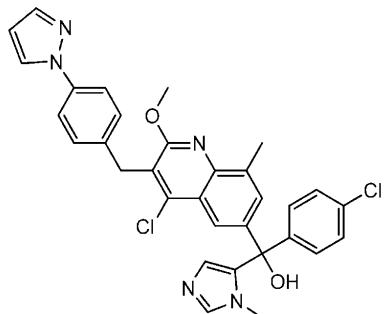
[1106]

[1107]

표제 화합물을 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린(중간체 6: 단계 c) 대신에 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린(중간체 19: 단계 a)을 사용하고, 실시예 11의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 7.46 - 7.58 (m, 2 H) 7.59 - 7.87 (m, 5 H) 8.05 (s, 1 H) 8.43 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI) 589.

[1108]

실시예 28A: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올·TFA



[1109]

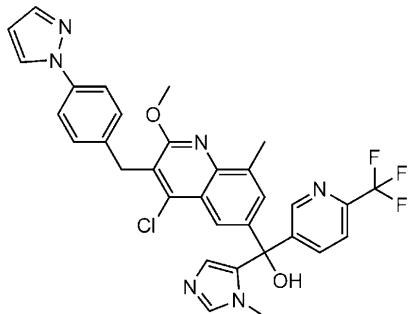
-78°C에서 2분간에 걸쳐서 *n*-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M; 0.315 mL, 0.503 mmol)을 건조 THF(3 mL) 중의 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린(0.1 g, 0.226 mmol, 중간체 19: 단계 b)과 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온(0.055 g, 0.248 mmol, 중간체 1: 단계 b)의 혼합물을 적가하였다. 첨가 완료 후에, -78°C에서 10분간 연속 교반한 다음에, 냉욕에서 0°C로 가온시켰다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음에, 포화 NH₄Cl 수용액으로 켓칭하여, 실온으로 가온시켰다. 10분간 교반한 후에, 층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발 시켜, 크로마토그래피(DCM 중의 0 - 100% EtOAc)로 분석하여, 생성물을 얻었다. 추가로 길순 HPLC로 정제하여, 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.69 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 6.49 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 4 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.14 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H); MS (ESI) 584.

[1111]

(3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올을 HPLC(550 g 키랄파 AD 20 μ M 컬럼-다이아셀(Diacel)), 50:50 에탄올 용리제, 80 mL/min, 240 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 28B: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 3.54 - 3.68 (m, 4 H) 4.10 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.49 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.29 - 7.47 (m, 6 H) 7.51 - 7.65 (m, 3 H) 7.68 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.13 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H)이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 28C: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.68 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 6.43 - 6.53 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.29 - 7.47 (m, 6 H) 7.52 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.14 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H)이었다.

[1112]

실시예 29A: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올



[1113]

[1114]

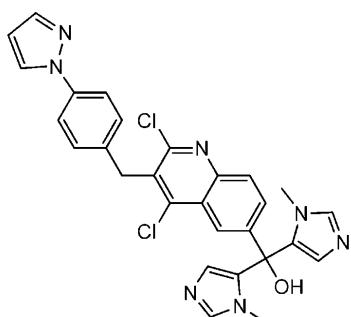
-78°C에서 2분간에 걸쳐서 *n*-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M; 1.84 mL, 2.936 mmol)을 건조 THF (23 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린 (1 g, 2.26 mmol, 중간체 19: 단계 b)과 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (0.63 g, 2.49 mmol, 중간체 36: 단계 c)의 혼탁액에 적가하였다. 첨가 완료 후에, -78°C에서 10분간 연속 교반한 다음에, 냉온에서 0°C로 가온시켰다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음에, 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하여, 실온으로 가온시켰다. 10분간 교반한 후에, 층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (아세토니트릴 중의 0 ~ 5% MeOH)로 분석하여, 비결정성 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 ~ 8.07 (m, 1H), 7.92 ~ 7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.40 ~ 6.59 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.53 (s, 3H) 2.65 (s, 3H); MS (ESI) 619.

[1115]

(3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 HPLC (키랄파크 AD 컬럼, 250 g, 용리제로서의 50:50% 메탄올:에탄올, 80 mL/min, 265 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 29B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (br. s., 1H), 7.82 ~ 7.99 (m, 3H), 7.63 ~ 7.71 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.32 ~ 7.45 (m, 4H), 6.41 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.54 (br. s., 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) 질량 계산치 C₃₂H₂₆C1F₃N₆O₂, 619.04; m/z 실측치, 619.2이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 29C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 ~ 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 ~ 7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30 ~ 7.38 (m, 3H), 6.28 ~ 6.52 (m, 2H), 4.83 (br. s., 1H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) 질량 계산치 C₃₂H₂₆C1F₃N₆O₂, 619.04; m/z 실측치, 619.2이었다.

[1116]

실시예 30: (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로퀴놀린-6-일)비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



[1117]

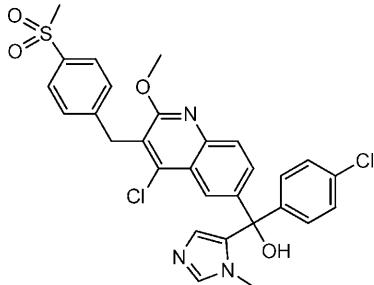
[1118]

DCM (5 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (0.084 g, 0.519 mmol)의 용액에, 에틸 마그네슘 브로마이드 (0.173 mL, 0.519 mmol; 다이에틸 에테르 중의 3M)를 10분간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 탁한 혼합물을 실온에서 20분간 교반하고, 냉온에서 0°C로 냉각시켜, THF (3 mL)에 용해된 (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이

클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.12 g, 0.26 mmol, 중간체 20: 단계 d)을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하여, 반응 혼합물 실온에서 10분간 교반한 다음에, 8시간 동안 60°C 오일욕에서 가열시켰다. 물을 첨가한 후에, 중성 pH로 6M HCl 수용액을 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM (2 x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 0 – 10% MeOH)로 분석한 다음에, 추가로 길슨 HPLC (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.81 (s, 6 H) 4.63 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.13 (s, 2 H) 7.35 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.58 – 7.81 (m, 4 H) 8.11 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.85 (s, 2 H); MS (ESI) 544.

[1119]

실시예 31: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA

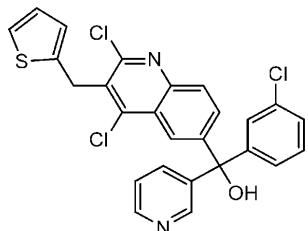


[1120]

DCM (5 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (0.074 g, 0.46 mmol)의 용액에, 에틸 마그네슘 브로마이드 (0.153 mL, 0.46 mmol; 다이에틸 에테르 중의 3M)를 10분간에 걸쳐서 적가하였다. 얻어진 탁한 혼합물을 실온에서 20분간 교반하고, 빙욕에서 0°C로 냉각시켜, THF (3 mL)에 용해된 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온 (0.10 g, 0.20 mmol, 중간체 22: 단계 b)을 첨가하였다. 냉각욕을 제거하여, 반응 혼합물 실온에서 10분간 교반한 다음에, 16시간 동안 80°C 오일욕에서 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O를 첨가한 다음에, 중성 pH로 6M HCl 수용액을 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM (2 x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켜, 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 0 – 10% MeOH)로 분석한 다음에, 추가로 길슨 HPLC (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 (s, 3 H) 3.53 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.36 (br. s., 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.48 (t, J=8.84 Hz, 4 H) 7.55 – 7.68 (m, 2 H) 7.76 – 7.94 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 9.12 (br. s., 1 H); MS (ESI) 582.

[1122]

실시예 32: (3-클로로페닐)(2,4-다이클로로-3-(디오펜-2-일메틸)퀴놀린-6-일)(파리딘-3-일)메탄올 · TFA



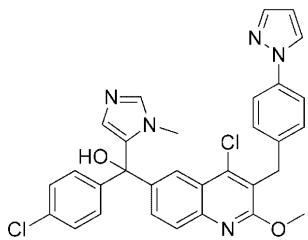
[1123]

표제 화합물을 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(4-클로로벤질)퀴놀린 (중간체 3: 단계 c) 대신에 6-브로모-2,4-다이클로로-3-(디오펜-2-일메틸)퀴놀린 (중간체 9: 단계 c)을 사용하고, 실시예 2의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.61 (s, 2 H) 6.90 – 6.99 (m, 2 H) 7.19 – 7.27 (m, 1 H) 7.33 – 7.39 (m, 1 H) 7.43 (d, J=6.06 Hz, 4 H) 7.62 – 7.69 (m, 1 H) 7.77 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.93 – 8.06 (m, 2 H) 8.15 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.68 (d, J=4.55 Hz, 1 H); MS (ESI) 511.

[1125]

실시예 33A: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-

5-일)메탄올



[1126]

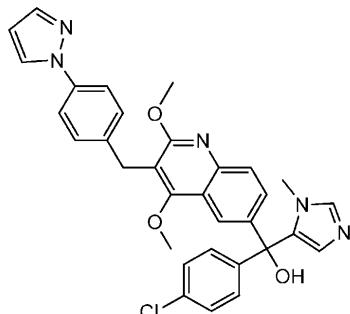
[1127] -78°C 에서 *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 2.67 mL, 6.66 mmol)을 건조 THF (80 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (3.00 g, 7.00 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지에 의해 적가하였다. 3분 후에, 건조 THF (80 mL) 중의 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (1.65 g, 7.48 mmol, 중간체 1: 단계 b)의 용액을 3분간에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 10분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 냉각용으로부터 제거하였다. 10분 후에, 반응 플라스크를 빙수욕에 넣었다. 30분 후에, 포화 염화암모늄 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음에, 반포화 염화암모늄 수용액 (300 mL)과 아세트산에틸 (300 mL)에 분배하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 아세트산에틸 (150 mL)로 추출하였다. 유기층을 합했다. 합한 용액을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하여, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 처음에는 20% 아세톤-다이클로메탄, 100% 아세톤으로 그레이딩)로 정제하여, 황백색 고체로서의 표지 화합물을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 3H), 7.33–7.27 (m, 4H), 6.43 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.41–6.38 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.38 (s, 3H). MS (ESI): 질량 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 569.1; m/z 실측치, 570.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[1128]

(3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올을 HPLC (키랄파 AD 컬럼, 500 g, 41 cm \times 5 cm, 에탄올 용리제, 80 mL/min, 230 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 33B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60–7.48 (m, 3H), 7.43–7.27 (m, 7H), 6.50–6.31 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.38 (s, 3H). MS (ESI): 질량 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 569.1; m/z 실측치, 570.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 33C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60–7.49 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.40–7.27 (m, 6H), 6.50–6.34 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.55–3.24 (br s, 1H), 3.40 (s, 3H). MS (ESI): 질량 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 569.1; m/z 실측치, 570.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 였다.

[1129]

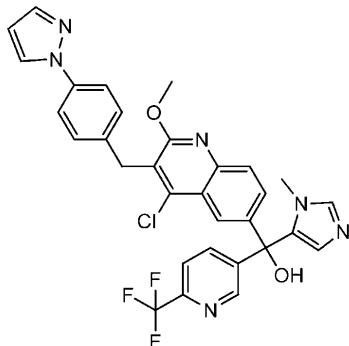
실시예 34: (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



[1130]

[1131] 표제 화합물을 밀폐관에서 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA (0.058 g, 0.101 mmol, 실시예 11)와, MeOH 중의 0.5 M 나트륨 메톡사이드 용액 (3.027 mL, 1.513 mmol)을 배합하여, 16시간 동안 80°C로 가열하여 제조하였다. 그 다음에, 고체 나트륨 메톡사이드 (0.016 g, 0.303 mmol)를 첨가하고, 추가로 16시간 동안 80°C로 연속 가열하여, 실온으로 냉각시킨 다음에, 빙 H₂O에 부었다. 실온으로 가온시키면서 연속 교반하였다. 고체 침전물을 수집하고, 건조시켜, 길은 HPLC (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.55 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.08 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.07 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.46 – 7.56 (m, 4 H) 7.65 – 7.74 (m, 3 H) 7.82 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H); MS (ESI) 566.

[1132] 실시예 35A: (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올 · TFA

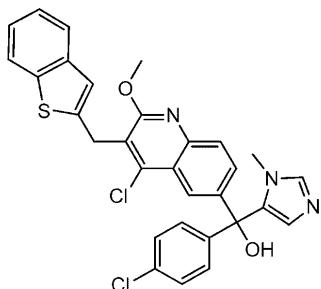


[1133]

[1134] 표제 화합물을 (4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 대신에 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (중간체 36: 단계 c)을 사용하고, 실시예 33A의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.87–7.79 (m, 2H), 7.70–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 6.48–6.38 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). MS (ESI): 질량 계산치 C₃₁H₂₄C1F₃N₆O₂, 604.2; m/z 실측치, 605.2 [M+H]⁺.

[1135] (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 HPLC (키랄락 AD 컬럼, 500 g, 41 cm x 5 cm, 에탄올 용리체, 80 mL/min, 242 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 35B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93–7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.59–7.51 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.38–7.33 (m, 2H), 6.50–6.36 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.39 (s, 3H). MS (ESI): 질량 계산치 C₃₁H₂₄C1F₃N₆O₂, 604.2; m/z 실측치, 605.2 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 35C: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94–7.88 (m, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.58–7.51 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.44–6.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.40 (s, 3H). MS (ESI): 질량 계산치 C₃₁H₂₄C1F₃N₆O₂, 604.2; m/z 실측치, 605.2 [M+H]⁺이었다.

[1136] 실시예 36A: (3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올



[1137]

[1138]

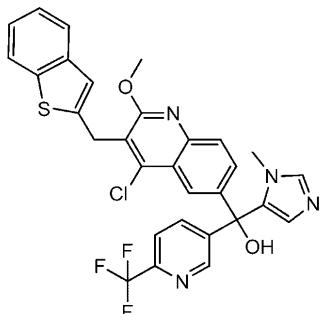
표제 화합물을 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린 (중간체 19: 단계 b) 대신에 3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (중간체 23)을 사용하고, 실시예 28A의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.45 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.15 – 7.29 (m, 2 H) 7.31 – 7.43 (m, 4 H) 7.56 – 7.77 (m, 4 H) 7.83 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H); MS (ESI) 560.

[1139]

(3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올을 HPLC (250 g 키랄팍 AD 20 μM 컬럼-다이아셀), 50:50 에탄올:MeOH 용리제, 80 mL/min, 240 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 36B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.41 (s, 3 H) 4.14 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.17 – 7.37 (m, 8 H) 7.47 – 7.59 (m, 1 H) 7.63 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H); MS (ESI) 560이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 36C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.50 (s, 3 H) 4.15 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.18 – 7.27 (m, 4 H) 7.28 – 7.39 (m, 4 H) 7.49 – 7.59 (m, 1 H) 7.63 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=2.02 Hz, 1 H); MS (ESI) 560이었다.

[1140]

실시예 37A: (3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올 · TFA



[1141]

[1142]

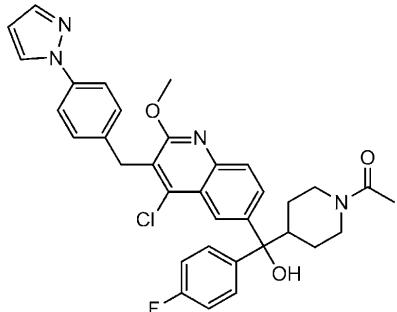
표제 화합물을 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 대신에 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (중간체 36: 단계 c)을 사용하고, 실시예 36A의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.53 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 4.52 (s, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.23 – 7.36 (m, 2 H) 7.59 – 7.67 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.88 – 7.99 (m, 3 H) 8.00 – 8.07 (m, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H); MS (ESI) 595.

[1143]

(3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 HPLC (키랄팍 AD 컬럼, 550 g, 20 μM) 에탄올을 용리제, 80 mL/min, 240 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 37B: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.47 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 6.34 (br. s., 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.15 – 7.32 (m, 2 H) 7.57 – 7.77 (m, 4 H) 7.78 – 7.93 (m, 2 H) 7.99 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=2.02 Hz, 1

H) 8.78 (s, 1 H)이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 37C: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3.47 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 6.27 – 6.42 (br. s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.16 – 7.30 (m, 2 H) 7.56 – 7.78 (m, 4 H) 7.79 – 7.91 (m, 2 H) 8.00 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H)이었다.

[1144] 실시예 38: 1-(4-((3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)파페리딘-1-일)메탄온

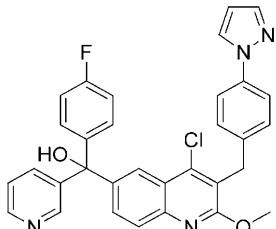


[1145]

표제 화합물을 (6-메톡시파리딘-3-일)(티아졸-5-일)메탄온 (중간체 15) 대신에 1-(4-(4-플루오로벤조일)파페리딘-1-일)메탄온 (중간체 24)을 사용하고, 실시예 20A의 제법에 대하여 기재된 절차를 행하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 – 1.44 (m, 2 H) 1.58 – 1.71 (m, 2 H) 2.05 (s, 3 H) 2.51 – 2.65 (m, 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.00 – 3.19 (m, 1 H) 3.73 – 3.92 (m, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 4.60 – 4.79 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.01 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.49 (dd, J=8.34, 5.31 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.79 – 7.89 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H); MS(ESI) 599.

[1147]

실시예 39: (3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄온

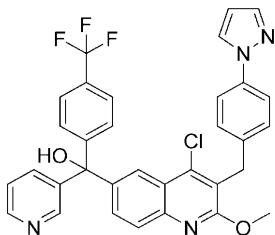


[1148]

n-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.095 mL, 0.238 mmol)을 드라이아이스-아세톤욕에서 건조 THF (2.5 mL) 중의 3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (105.5 mg, 0.246 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1.5분 후에, 건조 THF (0.2 mL) 중의 시판용 (4-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄온 (58.7 mg, 0.292 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 5분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 냉수욕에 넣었다. 10분 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 반응물을 메탄올 및 물로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 10-50% EtOAc-헥산, 이어서 0-10% MeOH-DCM)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 – 8.48 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.42 – 6.40 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H); MS m/e 551.2 [M+H]⁺.

[1150]

실시예 40:
((3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(파리딘-3-일)(4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄온



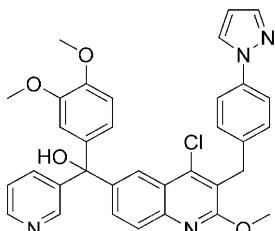
[1151]

[1152]

n-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.07 mL, 0.175 mmol)을 드라이아이스-아세톤욕에서 건조 THF (3 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (75.9 mg, 0.177 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1.5분 후에, 건조 THF (0.2 mL) 중의 피리딘-3-일(4-(트라이플루오로메틸)페닐)메탄온 (48.0 mg, 0.191 mmol, 중간체 26: 단계 b)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 5분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 빙수욕에 넣었다. 10분 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 반응물을 메탄올 및 물로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 10-50% EtOAc-헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 6.42 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 3H).; MS m/e 602.1 [M+H]⁺.

[1153]

실시예 41: (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(3,4-다이메톡시페닐)(피리딘-3-일)메탄올



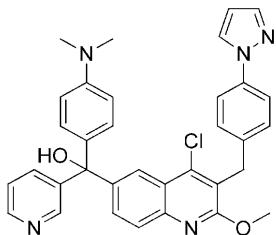
[1154]

[1155]

n-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.05 mL, 0.125 mmol)을 드라이아이스-아세톤욕에서 건조 THF (2 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (32.9 mg, 0.135 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지로 적가하였다. 5분 후에, 건조 THF (0.2 mL) 중의 (3,4-다이메톡시페닐)(피리딘-3-일)메탄온 (32.9 mg, 0.135 mmol, 중간체 27: 단계 b)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 5분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 빙수욕에 넣었다. 10분 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 반응물을 포화 염모늄으로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 20-100% EtOAc-헥산)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.44 – 6.42 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).; MS m/e 593.2 [M+H]⁺.

[1156]

실시예 42:
(3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-(다이메틸아미노)페닐)(피리딘-3-일)메탄올

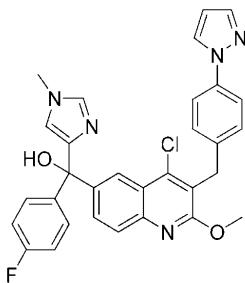


[1157]

[1158] 조생성물을 0-5% MeOH-DCM의 용매계를 사용하여 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻는 것을 제외하고는, 표제 화합물을 (3,4-다이메톡시페닐)(페리딘-3-일)메탄온 (중간체 27: 단계 b) 대신에 (4-(다이메틸아미노)페닐)(페리딘-3-일)메탄온 (중간체 28: 단계 b)을 사용하여 실시예 41의 방법과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.96 (s, 6H); MS m/e 576.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1159]

실시예 43: (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올

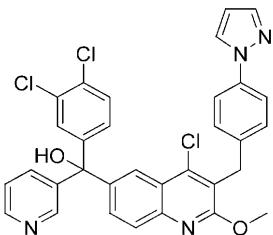


[1160]

[1161] $n\text{-BuLi}$ 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.07 mL, 0.175 mmol)을 드라이아이스-아세톤욕에서 건조 THF (3 mL) 중의 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (75.8 mg, 0.177 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1분 후에, 건조 THF (0.6 mL) 중의 (4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 (37.8 mg, 0.185 mmol, 중간체 29: 단계 b)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 5분간 교반한 다음에, 실온으로 가온시키고, 반응물을 메탄올 및 물로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-50% EtOAc-헥산)로 정제하여, 투명한 품으로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); MS m/e 554.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1162]

실시예 44: (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(3,4-다이클로로페닐)(페리딘-3-일)메탄올

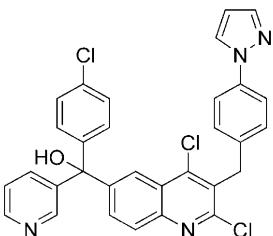


[1163]

[1164] *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.07 mL, 0.175 mmol)을 드라이아이스-아세톤용에서 건조 THF (3 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (78.6 mg, 0.183 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1분 후에, 건조 THF (0.2 mL) 중의 (3,4-다이클로로페닐)(페리딘-3-일)메탄온 (50.2 mg, 0.199 mmol, 중간체 30: 단계 b)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤용에서 10분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 냉수욕에 넣었다. 20분 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 반응물을 메탄올로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 0-50% EtOAc-헥산)를 정제하여, 투명한 오일로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 4.8$, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.5$, 0.4 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8$, 2.2 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 7.8$, 4.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 2.4$, 1.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H); MS m/e 601.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[1165]

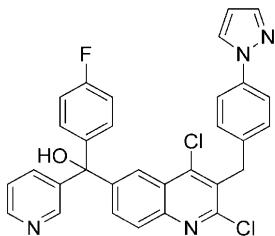
실시예 45: (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(페리딘-3-일)메탄온



[1166]

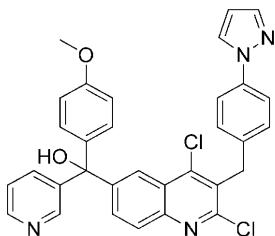
[1167] 건조 THF (5 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (214.5 mg, 0.495 mmol, 중간체 6: 단계 c)의 혼탁액을 열선총으로 가열하여, 용액을 형성하였다. 용액을 드라이아이스-아세톤용에서 2분간 냉각시킨 다음에, *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.18 mL, 0.45 mmol)을 시린지로 적가하였다. 1분 후에, 건조 THF (0.2 mL) 중의 시판용 (4-클로로페닐)(페리딘-3-일)메탄온 (0.117 mg, 0.541 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤용에서 5분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 냉수욕에 넣어, 실온으로 가온시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 아세트산에틸에 분배하였다. 분리된 수상을 아세트산에틸로 추가로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 50-100% EtOAc-헥산), 이어서 역상 크로마토그래피 (아세토니트릴 w/ 수중의 0.05% TFA)로 정제하였다. 유리 염기 생성물을 형성하여, 투명한 오일로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 7H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.03 (s, 1H); MS m/e 571.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[1168] 실시예 46: (3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄올



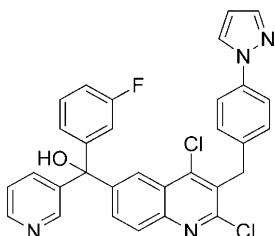
[1169] 표제 화합물을 (4-클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄온 대신에 시판용 (4-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄온을 사용하여, 실시예 45의 방법과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26–7.21 (m, 3H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 2.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H); MS m/e 555.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[1170] 실시예 47: (3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-메톡시페닐)(파리딘-3-일)메탄올



[1171] 표제 화합물을 (4-클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄온 대신에 (4-메톡시페닐)(파리딘-3-일)메탄온 (중간체 31: 단계 b)을 사용하여, 실시예 45의 방법과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.42 – 6.39 (m, $J = 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS m/e 567.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

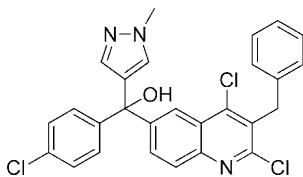
[1172] 실시예 48: (3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(3-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄올



[1173] 표제 화합물을 3-(4-(1H-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로퀴놀린 (중간체 6: 단계 c)에 대하여, 1.2 당량의 중간체 32: 단계 b와 1.1 당량의 $n\text{-BuLi}$ 를 사용한 것을 제외하고는, (4-클로로페닐)(파리딘-3-일)메탄온 대신에 (3-플루오로페닐)(파리딘-3-일)메탄온 (중간체 32: 단계 b)을 사용하여, 실시예 45의 방법과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.46 – 8.42 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (td, $J = 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.51 –

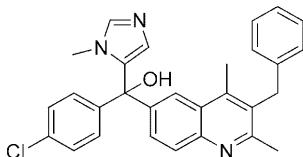
6.49 (m, 1H), 4.59 (s, 2H); MS m/e 555.1 [M+H]⁺.

[1177] 실시예 49: (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄올 · TFA



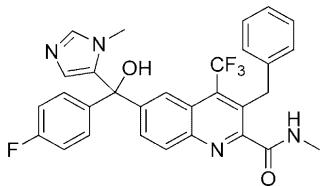
[1178] [1179] THF (0.8 mL) 중의 4-요오도-1-메틸-1H-피라졸 (83.8 mg, 0.403 mmol)의 용액을 아르곤 하에 THF (0.5 mL) 중의 -72°C n-BuLi 용액 (0.156 mL, 0.403 mmol, 헥산 중의 2.6 M)에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 -72°C에서 25분간 교반한 다음에, THF (0.8 mL) 중의 (3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온 (79 mg, 0.185 mmol, 중간체 33: 단계 d)과 에틸 3-벤질-2,4-다이클로로퀴놀린-6-카르복실레이트 (66 mg, 0.183 mmol, 중간체 33: 단계 c)의 분리될 수 없는 혼합물의 용액으로 적가 처리하여, -72°C에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 황색 반응물을 15분간에 걸쳐서 0°C로 가온시켜, 0°C에서 추가로 15분간 교반하였다. 그 후에, 투명한 호박색 반응물을 5 M NH₄Cl 수용액 (3 mL)으로 켄칭하였다. 수층을 4:1 에테르/DCM (2 × 3 mL)로 추출하여, 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 햅탄 내지 20% EtOAc/헵탄 그레이디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하고, 추가로 C18 HPLC (20% 내지 100% CH₃CN, 전체에 걸쳐 0.1% TFA)로 정제하여, 동결건조 후에, 황색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 4H), 7.16 – 7.31 (m, 6H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); MS m/e 507.7 [M+H]⁺.

[1180] 실시예 50: (3-벤질-2,4-다이메틸퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 · TFA



[1181] [1182] n-BuLi (53.9 μL, 헥산 중의 2.59 M, 0.14 mmol)를 아르곤 하에 적가하는 동안에, THF (0.5 mL) 중의 (3-벤질-2,4-다이메틸퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 (12.4 mg, 0.0349 mmol, 중간체 34: 단계 d)과 4-클로로요오도벤젠 (33.3 mg, 0.14 mmol)의 용액을 약 -70°C에서 교반하였다. 드라이아이스/에테르욕을 하룻밤 동안 실온으로 가온시키는 동안에, 얻어진 황색 용액을 교반하였다. 그 다음에 투명한 황색 반응물을 1 M NaHCO₃ 수용액 (3 mL)으로 켄칭하여, EtOAc (1 × 5 mL)로 추출하고, 유기층을 건조시켜 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 C18 HPLC (20% 내지 100% CH₃CN, 전체에 걸쳐서 0.1% TFA)로 정제하여, 동결건조 후에, 백색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.99 – 8.07 (m, 1H), 7.42 – 7.50 (m, 4H), 7.27 – 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.88 (s, 3H); MS m/e 468.0 [M+H]⁺.

[1183] 실시예 51: 3-벤질-6-((4-플루오로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-N-메틸-4-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드

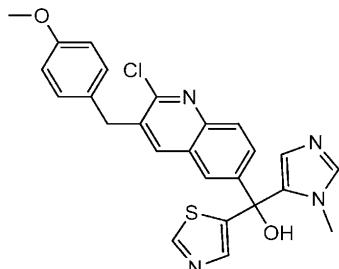


[1184]

5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (1.36 mL, 3 Å 분자체 상에서의 DCM 중의 0.5 M, 0.678 mmol)을 실온에서 1분간에 걸쳐서 교반하면서 아르곤 하에 EtMgCl (0.325 mL, THF 중의 2.09 M, 0.678 mmol)로 적하 처리하여, 얻어진 반투명한/반불투명한 반응물을 실온에서 20분간 교반하였다. 이것을 실온에서 교반하면서, 2분간에 걸쳐서 DCM (1.2 mL) 중의 3-벤질-6-(4-플루오로벤조일)-N-메틸-4-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드 (90.4 mg, 0.194 mmol, 중간체 35: 단계 f)의 용액으로 적하 처리하여, 얻어진 오렌지색 반응물을 즉시 40°C에서 13시간 동안 교반하였다. 얻어진 오렌지색 불투명한 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 5 M NH₄Cl 수용액 (3 mL)에 분배하여, 수층을 DCM (1 × 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 2:3 톨루엔/아세톤 (등용매 용리)을 사용하여 드라이 로드 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 담황색 품으로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 10.61 Hz, 1H), 7.30 – 7.38 (m, 3H), 7.10 – 7.24 (m, 4H), 6.97 – 7.09 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.89 (d, J = 5.05 Hz, 3H); MS m/e 549.2 [M+H]⁺.

[1186]

실시예 52: (2-클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄올 · TFA

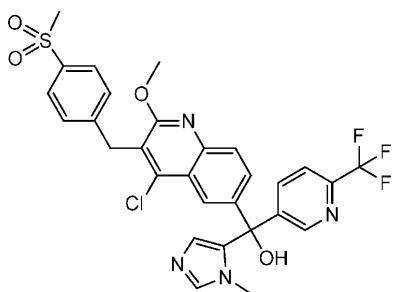


[1187]

6-브로모-2-클로로-3-(4-메톡시벤질)퀴놀린 (0.200 g, 0.551 mmol, 중간체 17: 단계 a)과 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(티아졸-5-일)메탄온 (0.135 g, 0.662 mmol, 중간체 13)을 건조 THF (5 mL) 중에서 배합하여, -78°C로 냉각시킨 다음에, n-BuLi (0.448 mL, 0.717 mmol; 혼산 중의 1.6 M)로 적하 처리하였다. 혼합물을 30분간 교반한 다음에, 0°C로 가온시켰다. 1시간 동안 연속 교반한 다음에, 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하여, 실온으로 가온시켰다. 10분간 교반한 후에, 층을 분리하여, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (DCM 중의 0 – 100% EtOAc)로 분석하고, 추가로 길은 HPLC법 (H₂O/아세토니트릴/1% TFA)을 사용하여 정제한 후에, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2.03 (s, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.19 (s, 2 H) 6.88 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.14 – 7.22 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.86 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H); MS (EI) 476.

[1189]

실시예 53: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올



[1190]

[1191]

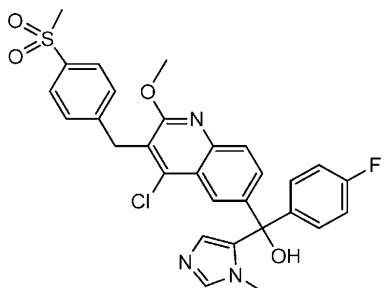
0°C에서 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 LiCl 복합체 (THF 중의 1.3 M, 0.7 mL, 0.904 mmol)를 건조 THF 5 mL 중의 5-브로모-2-(트라이플루오로메틸)피리딘 (0.2 g, 0.904 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분간, 이어서 실온에서 30분간 교반하였다. THF (5 mL) 중의 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 (0.085 g, 0.181 mmol, 중간체 38: 단계 b)의 혼탁액을 0°C에서 빠르게 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하여, 실온으로 가온시켰다. 균일한 호박색 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 12시간 동안 45°C로 가열하였다. 일단 냉각되면, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하고, H₂O로 회석하여, EtOAc (2x)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 분석하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 – 8.00 (m, 1H), 7.78 – 7.87 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); MS (ESI) 617.9.

[1192]

실시예 54A

[1193]

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 · TF A



[1194]

[1195]

건조 THF (5 mL) 중의 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 (0.12 g, 0.253 mmol, 중간체 38: 단계 b)의 용액에, 4-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드 (THF 중의 1 M, 1.15 mL)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 일단 냉각되면, 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하고, H₂O로 회석하여, EtOAc (2x)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 분석하여, 생성물을 얻어, 추가로 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.12 (br. s., 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.21 – 7.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); MS (ESI) 565.9.

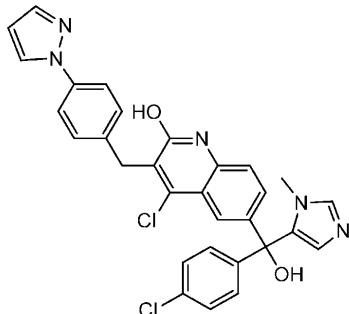
[1196]

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올을 HPLC (키랄파 AD 컬럼, 250 g, 용리제로서의 50:50% 메탄올:에탄올, 80 mL/min 유량, 240 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 54B: ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 – 8.14 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.52 – 7.62 (m, 2H), 7.43 – 7.50 (m, 2H), 7.30 – 7.39 (m, 2H), 6.96 – 7.10 (m, 2H), 6.35 – 6.49 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 질량 계산치 C₂₉H₂₅ClFN₃O₄S, 566.05; m/z 실측치, 566.1이었고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 54C:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.86 (m, 3H), 7.52 – 7.62 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.01 (s, 3H) 질량 계산치 C₂₉H₂₅ClFN₃O₄S, 566.05; m/z 실측치, 566.1이었다.

[1197]

실시예 55A: 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)퀴놀린-2-올



[1198]

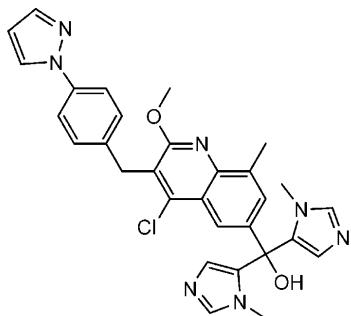
메탄올 (1.5 mL) 중의 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (0.32 g, 0.561 mmol, 실시예 33A)의 혼합물에, 6.6 M HCl 수용액 (5 mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 4일간 교반하고, 빙욕에서 냉각시켜, 염기성 pH로 NaOH 수용액 (3 M)을 첨가하였다. 조생성물을 여과에 의해 분리한 다음에, 크로마토그래피 (DCM 중의 10% MeOH, 그래디언트)로 분석하여, 생성물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.23 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 – 7.77 (m, 4H), 7.32 – 7.48 (m, 6H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); MS (ESI) 556.

[1200]

3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)퀴놀린-2-올을 HPLC (다이아셀 OD 컬럼, 250 g, 100% 메탄올 용리제, 80 mL/min, 240 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 55B:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.13 – 12.33 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.38 – 7.45 (m, 4H), 7.32 – 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31 (s, 3H) 질량 계산치 C₃₀H₂₃C₁₂N₅O₂, 556.45; m/z 실측치, 556.2이었고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 55C:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.18 (br. s., 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 – 7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.37 – 7.45 (m, 5H), 7.32 – 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). 질량 계산치 C₃₀H₂₃C₁₂N₅O₂, 556.45; m/z 실측치, 556.2이었다.

[1201]

실시예 56: (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린-6-일)비스(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올



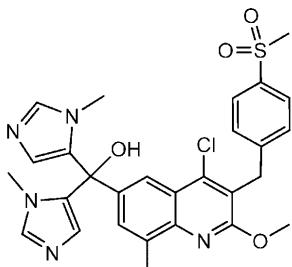
[1202]

[1203]

-78°C에서 2분간에 걸쳐서 *n*-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M; 0.5 mL, 0.718 mmol)을 건조 THF (4 mL) 중의 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시-8-메틸퀴놀린 (0.29 g, 0.653 mmol, 중간체 19: 단계 b)의 혼탁액에 적가하였다. THF (3 mL) 중의 비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.14 g, 0.653 mmol, 중간체 39: 단계 b)의 불균일 혼합물을 슬러리로서 첨가하여, -78°C에서 5분간 연속 교반하였다. 얻어진 균일한 혼합물을 0°C 이하로 가온시켜, 10분간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 포화 NH₄Cl 수용액, 이어서 EtOAc를 첨가하였다. H₂O를 첨가하여, 충을 분리하였다. 수층을 다시 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 증발 건조시켰다. 조생성물을 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH; 그레이디언트)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95 – 8.04 (m, 1H), 7.79 – 7.89 (m, 1H), 7.65 – 7.71 (m, 1H), 7.50 – 7.60 (m, 2H), 7.34 – 7.45 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 6.36 – 6.52 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 2.62 (s, 3H). 질량 계산치 C₃₀H₂₈C1N₇O₂, 554.05; m/z 실측치, 554.2.

[1204]

실시예 57: (4-클로로-2-메톡시-8-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 · 석시네이트



[1205]

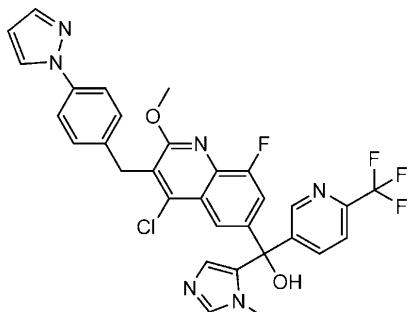
[1206]

건조 THF (2 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (0.13 g, 0.82 mmol)의 냉각 (빙욕) 혼합물에, 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 (THF 중의 2M, 0.37 mL, 0.773 mmol)를 적가하였다. 얻어진 탁한 혼합물을 냉각욕에서 10분간 교반하고, 건조 THF (2 mL) 중의 (4-클로로-2-메톡시-8-메틸-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (0.27 g, 0.468 mmol, 중간체 40: 단계 e)과 LaCl₃.2LiCl (0.86 mL, 0.515 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 0°C에서 40분간 연속 교반하고, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하였다. 물을 첨가하여, 혼합물 EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켰다. 생성물을 아세토니트릴로 침전시켜, 여과하고, 아세토니트릴로 린스하여, 건조시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물의 유리 염기를 얻었다. 표제 화합물을 THF (1 mL)에 혼탁시켜, 석신산 (1 당량)을 첨가하였다. 얻어진 투명한 균일 용액을 실온에서 15분간 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.38 (m, 3H), 6.36 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 – 4.14 (m, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); 질량 계산치 C₂₈H₂₈C1N₅O₄S, 566.08; m/z 실측치, 566.2.

[1207]

실시예 58A

[1208] (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올



[1209]

[1210]

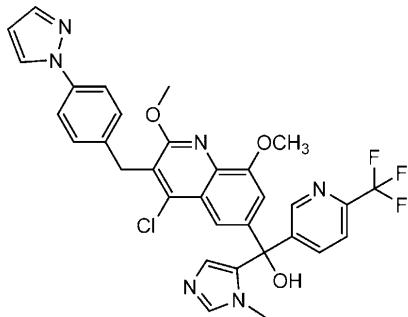
-78°C에서 2분간에 걸쳐서 *n*-BuLi (헥산 중의 1.6 M, 1.45 mL)를 건조 THF 20 mL 중의 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀린 및 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2,8-다이메톡시퀴놀린 (0.82 g, 1.781 mmol, 중간체 41: 단계 b)과 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (0.5 g, 1.96 mmol, 중간체 36: 단계 c)의 혼합물에 첨가하여, 호박색 용액을 얻었다. -78°C에서 10분간 연속 교반하여, 반응물을 0°C 이하로 가온시켜, 담황색 용액을 얻었다. 혼합물을 40분간 교반하고, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 물을 첨가하여, 층을 분리하였다. 수총을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 얻어진 혼합물을 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 중의 5% MeOH, 그레이디언트)로 분석하여, 혼합물로서의 표제 화합물을 얻었다. 추가로 역상 HPLC로 정제하여, 상기 표제 화합물 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.79 – 7.96 (m, 3H), 7.62 – 7.74 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.26 – 6.57 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.00 – 4.22 (m, 3H), 3.36 (s, 3H); MS (ESI), 623.2.

[1211]

(3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 HPLC (다이아셀 OD 컬럼, 아세토니트릴 중의 0.2% 아이소프로필아민, 80 mL/min, 254 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 58B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 – 8.90 (m, 1H), 7.81 – 8.00 (m, 4H), 7.60 – 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.24 – 6.52 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). 623.2 질량 계산치 C₃₁H₂₃C1F₄N₆O₂, 623.0; m/z 실측치, 623.1이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 58C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.83 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 7.69 (s, 2H), 7.48 – 7.63 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.42 (br. s., 3H) 질량 계산치 C₃₁H₂₃C1F₄N₆O₂, 623.0; m/z 실측치, 623.2이었다.

[1212] 실시예 59A

(3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2,8-다이메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올



[1214]

[1215]

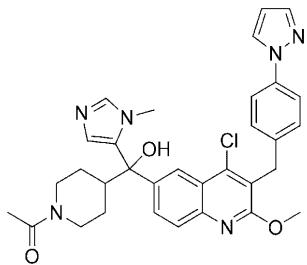
-78°C에서 2분간에 걸쳐서 *n*-BuLi (헥산 중의 1.6 M, 1.45 mL)를 건조 THF 20 mL 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-8-플루오로-2-메톡시퀴놀린 및 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2,8-다이메톡시퀴놀린 (0.82 g, 1.781 mmol, 중간체 41: 단계 b)과 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (0.5 g, 1.96 mmol, 중간체 36: 단계 c)의 혼합물에 첨가하여, 호박색 용액을 얻었다. -78°C에서 10분간 연속 교반하여, 반응물을 0°C 이하로 가온시켜, 담황색 용액을 얻었다. 혼합물을 40분간 교반하고, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 물을 첨가하여, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 증발시켜, 얻어진 혼합물을 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 중의 5% MeOH, 그래디언트)로 분석하여, 혼합물로서의 표제 화합물을 얻었다. 추가로 역상 HPLC로 정제하여, 상기 표제 화합물 (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2,8-다이메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.98 (m, 2H), 7.58 – 7.72 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 – 4.20 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.37 (s, 3H); MS (ESI) 635.2.

[1216]

(3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2,8-다이메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 키랄 HPLC (다이아셀 OD 컬럼, 아세토니트릴 중의 0.2% 아이소프로필아민, 80 mL/min, 254 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 각 거울상 이성질체를 건조 THF 중의 유리 염기의 혼탁액에 석신산 (1 당량)을 첨가하여, 석시네이트 염으로 전환시켰다. 얻어진 균일한 혼합물을 15분간 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여, 비결정성 고체로서의 염을 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 59B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.21 (br. s., 2H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 – 8.04 (m, 2H), 7.63 – 7.80 (m, 3H), 7.10 – 7.58 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.94 – 4.09 (m, 3H), 3.74 – 3.94 (m, 3H), 3.10 – 3.44 (m, 3H), 2.41 (m, 4H). 질량 계산치 C₃₂H₂₆C1F₃N₆O₃, C₄H₆O₄, 635.04/753.13; m/z 실측치, 635.2이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 59C: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.10 – 12.38 (브로드 s, 1H), 8.69 – 8.87 (m, 1H), 8.34 – 8.47 (m, 1H), 7.84 – 8.01 (m, 2H), 7.65 – 7.79 (m, 3H), 7.43 – 7.53 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.12 – 7.24 (m, 1H), 6.42 – 6.58 (m, 1H), 6.18 – 6.33 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.41 (m, 4H) 질량 계산치 C₃₂H₂₆C1F₃N₆O₃, C₄H₆O₄, 635.04/753.13; m/z 실측치, 635.2였다.

[1217]

실시예 60A: 1-(4-((3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)파페리딘-1-일)에탄온



[1218]

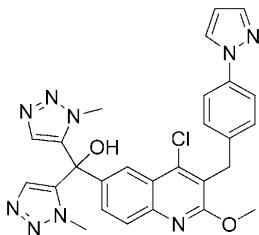
[1219] *n*-BuLi (헥산 중의 2.56 M, 0.484 mL, 1.24 mmol)를 1.5분간에 걸쳐서 적가하는 동안에 THF (13 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (0.558 g, 1.30 mmol; 중간체 16)의 용액을 약 -70°C에서 아르곤 하에 교반하였다. 추가로 2.5분 후에, THF (4.5 mL) 중의 1-(4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보닐)페페리딘-1-일)에탄온 (0.322 g, 1.37 mmol, 중간체 42: 단계 c)의 용액을 2.5분간 걸쳐서 적가하여, 어두운 혼합물을 냉각욕에서 추가로 5분간 교반하였다. 그 다음에 드라이아이스/아세톤욕을 제거하여, 반응물을 빙욕으로 옮기기 전에 주위 조건 하에 5분간 교반하였다. 약 0°C에서 2.5시간 동안 교반한 후에, 반응물을 5 M NH₄Cl 수용액 (2 mL)으로 켄칭하여, 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 내지 10% MeOH/DCM 그래디언트를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 담황색 품으로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (2개의 형태 이성질체) δ ppm 8.17 (br. s, ~0.5H), 8.12 (br. s, ~0.5H), 7.85 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.78, 8.84 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.44–7.36 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.14 Hz, ~0.5H), 4.47 – 4.61 (m, ~0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 13.41 Hz, ~0.5H), 3.69 (d, *J* = 13.14 Hz, ~0.5H), 3.25 (s, ~1.5H), 3.21 (s, ~1.5H), 3.10 – 3.18 (m, ~0.5H), 2.87 – 3.00 (m, ~0.5H), 2.60 (t, *J* = 12.13 Hz, ~0.5H), 2.35 – 2.51 (m, ~1.5H), 2.29 (d, *J* = 13.40 Hz, ~0.5H), 2.21 (d, *J* = 13.14 Hz, ~0.5H), 2.00 (s, ~1.5H), 1.95 (s, ~1.5H), 1.10 – 1.46 (m, 3H). MS m/e 585.3 [M+H]⁺.

[1220]

실시예 60A를 키랄 HPLC (키랄파 OD, 100% EtOH)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 거울상 이성질체를 이의 석시네이트 염으로 전환시키기 위해, 이를 CH₃CN에 용해시키고, 95:5 v/v CH₃CN/물 중의 0.1 M 석신산 1.0 당량으로 처리하여, 균일한 용액을 얻어, 동결시켜 (반드시 완전동결시키도록 필요에 따라 첨가된 물 사용), 동결건조시켰다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 60B · 석신산: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) (2개의 형태 이성질체) δ ppm 8.22 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.32 – 7.40 (m, 3H), 6.49 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.6 Hz, ~0.5H), 4.43 (d, *J* = 12.6 Hz, ~0.5H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 13.4 Hz, ~0.5H), 3.81 (d, *J* = 13.4 Hz, ~0.5H), 3.33 (s, ~1.5H), 3.32 (s, ~1.5H), 3.25 (m, ~0.5H), 3.01 (td, *J* = 13.14, 2.78 Hz, ~0.5H), 2.74 (m, ~0.5H), 2.45 – 2.64 (m, ~1.5H), 2.55 (s, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (s, ~1.5H), 2.00 (s, ~1.5H), 1.09 – 1.56 (m, 3H); MS m/e 584.8 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 60C · 석신산: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) (2개의 형태 이성질체) δ ppm 8.22 (d, *J* = 6.06 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 3H), 6.48 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.14 Hz, ~0.5 H), 4.43 (d, *J* = 13.0 Hz, ~0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 13.64 Hz, ~0.5H), 3.79 (d, *J* = 13.64 Hz, ~0.5H), 3.34 (s, ~1.5H), 3.33 (s, ~1.5H), 3.25 (m, ~0.5H), 2.99 (td, *J* = 2.53, 13.14 Hz, ~0.5H), 2.73 (m, ~0.5H), 2.44 – 2.64 (m, ~1.5H), 2.56 (s, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (s, ~1.5H), 1.99 (s, ~1.5H), 1.08 – 1.57 (m, 3H); MS m/e 585.3 [M+H]⁺이었다.

[1221]

실시예 61: (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)비스(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올

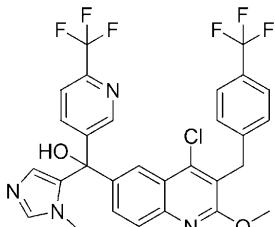


[1222]

[1223] *n*-BuLi (헥산 중의 1.63 M, 0.368 mL, 0.6 mmol)을 1분간에 걸쳐서 시린지로 적가하는 동안에, THF (6 mL) 중의 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2-클로로-2-메톡시퀴놀린 (0.271 g, 0.632 mmol; 중간체 16)의 용액을 약 -70°C에서 아르곤 하에 교반하였다. 추가로 2분 후에, THF (6 mL) 중의 비스(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (0.128 g, 0.664 mmol; 중간체 43)의 용액을 2분간에 걸쳐서 적가하여, 드라이아이스/아세톤욕을 서서히 가온시킴에 따라 (11시간), 반응물을 하룻밤 동안 실온으로 가온시켰다. 얻어진 황색 혼합물을 0°C에서 한 번에 5 M NH₄Cl 수용액 (1 mL)으로 켄칭하여, 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 내지 100% EtOAc 그레이언트를 사용하여 드라이 로드 플래시 크로마토그래피로 분석하여, 불순한 표제 화합물을 얻었다. 그 다음에 이것을 70°C에서 약 0.5 mL DMSO + 약 2 mL MeOH로 트리튜레이션하여, 불투명한 희뿌연 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여, 백색 필터 케이크를 MeOH (2 × 2 mL)로 세정하였다. 필터 케이크를 110°C에서 공기 건조시켜, 백색 분말로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.55 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 6H); MS m/e 542.3 [M+H]⁺.

[1224]

실시예 62A: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온



[1225]

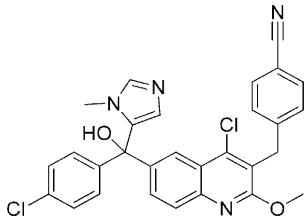
[1226] 드라이아이스-아세톤욕에서 *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 1.85 mL, 4.62 mmol)을 건조 THF (30 mL) 중의 6-브로모-2-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (2.00 g, 4.65 mmol, 중간체 47: 단계 d)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1.5분 후에, 건조 THF (5 mL) 중의 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (1.26 g, 4.92 mmol, 중간체 36: 단계 c)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 2분간 교반한 다음에, 반응 플라스크를 빙수욕에 넣었다. 10분 후에, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 DCM에 분배하였다. 분리된 수상을 추가로 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 조 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 607.2 [M+H]⁺. 실시예 62A를 키랄 HPLC (키랄파 AD, 50:50 메탄올/에탄올)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체, 실시예 62B 및 실시예 62C를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 62B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); MS m/e 607.2 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 62C: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd,

J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).; MS m/e 607.2 [M+H]⁺이었다.

[1227] 실시예

63A:

4-((4-클로로-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)-2-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)벤조니트릴 · TFA



[1228]

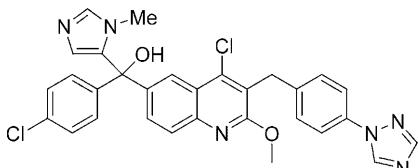
[1229]

-78°C에서 *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 1.6 M 용액, 0.32 mL, 0.80 mmol)을 건조 THF (8 mL) 중의 4-((6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-3-일)메틸)벤조니트릴 (310 mg, 0.800 mmol, 중간체 44: 단계 d)과 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (196 mg, 0.800 mmol, 중간체 1, 단계 b)의 용액에 시린지로 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반하고, 하룻밤 동안 실온으로 가온시켰다. 반응물을 포화 NH₄Cl 수용액을 사용하여 켄칭한 다음에, DCM을 첨가하였다. 층을 분리하여, 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 농축시켰다.

역상 HPLC를 정제를 위해 사용하여, TFA 염으로서의 표제 화합물을 분리하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.39 – 7.36 (m, 4H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 3.4 Hz, 4H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).; MS m/e 529.2 [M+H]⁺. 실시예 63A를 키랄 HPLC (키랄파 AD, 50:50 메탄올/에탄올)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 63B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).; MS m/e 529.2 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 63C: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 6H), 6.37 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).; MS m/e 529.1 [M+H]⁺이었다.

[1230]

실시예 64A: (3-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온



[1231]

[1232]

아이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 (테트라하이드로푸란 중의 1.3 M, 2.0 mL, 2.60 mmol)를 테트라하이드로푸란 (12 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸 (444 mg, 2.76 mmol)의 빙수 냉각 용액에 첨가하였다. 얻어진 백색 혼탁액을 5분간 교반한 다음에, 냉각욕을 제거하였다. 10분 후에, 혼탁액을 테트라하이드로푸란 (15 mL) 중의 (3-(4-(1*H*-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)메탄온 (772 mg, 1.59 mmol, 중간체 45, 단계 e)과 란탄(III) 클로라이드 비스(리튬 클로라이드) 복합체 용액 (테트라하이드로푸란 중의 0.6 M, 5.25 mL, 3.16 mmol)의 빙수 냉각 혼합물에 시린지로 적가하였다. 20분 후에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가한 다음에 (2 mL), 냉각욕을 제거하였다. 혼합물을 물 (25 mL) 및 아세트 산에틸 (50 mL)로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수층을 아세트산에틸 (25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합해, 합한 용액을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하여, 여과액을 처음에는 5분간 100% 다이

클로로메탄으로 용리하고, 30분간에 걸쳐서 7% 메탄올-다이클로로메탄으로 그레이팅하여 용리하는 실리카 젤상에서의 드라이 로드 플래시 컬럼 크로마토그래피의 실리카 젤 6 g 상에 흡수시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS m/e 571.1 [M+H]⁺.

[1233]

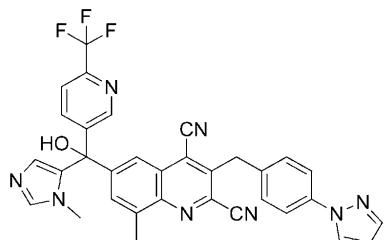
(3-(4-(1H-1,2,4-트라이아졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올을 HPLC (키랄팍 IA 컬럼, 50 mm × 250 mm, 용리제로서의 0.2% 트라이에틸아민을 함유한 에탄올, 30 mL/min, 254 nm 파장)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 64B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS m/e 571.1 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 64C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58–7.49 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 4H), 6.38 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS m/e 571.1 [M+H]⁺이었다.

[1234]

실시예 65A

[1235]

3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-(하이드록시(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)-8-메틸퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴



[1236]

[1237]

마이크로웨이브 바이알에, (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올 (310 mg, 0.497 mmol, 실시예 84), Zn(CN)₂ (75.9 mg, 0.646 mmol), Pd₂dba₃ (46.6 mg, 0.0510 mmol), 아연 분말 (6.52 mg, 0.0990 mmol) 및 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 (X-Phos, 24.5 mg, 0.0500 mmol)을 주입하였다. 그 다음에 다이메틸아세트아미드 (2.6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분간 펴징하여, 120°C에서 1.5시간 동안 예열된 알루미늄 블록에 두었다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트®를 통해 여과하고, EtOAc로 세정하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. LCMS 분석에 의하면, 불완전 전환을 나타내므로, 추가 부분의 Zn(CN)₂, Pd₂dba₃, 아연 분말, X-Phos 및 DMA (상기와 동일한 양)를 첨가하고, 질소를 혼합물을 통해 5분간 베블링하여, 혼합물을 4시간 동안 120°C로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 중의 5% MeOH)로 분리를 시도하여, 불순한 혼합물을 얻었다. 추가로 RP-HPLC (1 내지 99% 아세토니트릴/물/ 0.05% TFA)로 정제한 다음에, 유리 염기로 전환시키고 (포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, 아세트산에틸로 추출함), 유기 분획을 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) 605.3.

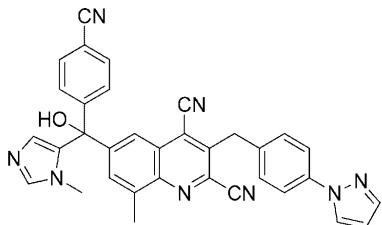
[1238]

3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-(하이드록시(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)-8-메틸퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴을 키랄 HPLC (키랄셀 OD, 100% 에탄올)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 65B: ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73–7.58 (m, 5H), 7.49 (d, J

= 8.4 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.52–6.38 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); MS m/e 605.2 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 65C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75–7.58 (m, 5H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.50 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); MS m/e 605.2 [M+H]⁺이었다.

[1239] 실시예 66A

[1240] 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-((4-시아노페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-8-메틸퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴

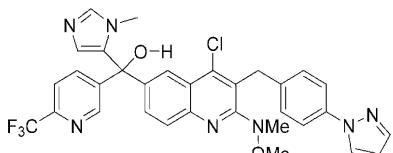


[1241]

[1242] 마이크로웨이브 바이알에, (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (240 mg, 0.408 mmol, 실시예 85), Zn(CN)₂ (62.2 mg, 0.530 mmol), Pd₂dba₃ (38.2 mg, 0.0420 mmol), 아연 분말 (5.34 mg, 0.0820 mmol) 및 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 (X-Phos, 20.1 mg, 0.0410 mmol)을 주입하였다. 그 다음에 다이메틸아세트아미드 (2.1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 10분간 페징하여, 120°C에서 1.5시간 동안 예열된 알루미늄 블록에 두었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. LCMS 분석에 의하면, 불완전 전환을 나타내므로, 추가 부분의 Zn(CN)₂, Pd₂dba₃, 아연 분말, X-Phos 및 DMA (상기와 동일한 양)를 첨가하고, 질소를 혼합물을 통해 5분간 버블링하여, 혼합물을 다시 4시간 동안 120°C로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 중의 5% MeOH)로 분리를 시도하여, 불순한 혼합물을 얻었다. 추가로 RP-HPLC (1 내지 99% 아세토니트릴/물/ 0.05% TFA)로 정제한 다음에 유리 염기로 전환시키고 (포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, 아세트산에틸로 추출함), 유기 분획을 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) 561.3.

[1243] 3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-((4-시아노페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-8-메틸퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴을 키랄 HPLC (키랄셀 OD, 50% 에탄올/50% 메탄올)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 66B: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 11.6, 8.6 Hz, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); MS m/e 561.3 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 66C: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.48–6.40 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); MS m/e 561.3 [M+H]⁺이었다.

[1244] 실시예 67A: (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(메톡시(메틸)아미노)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올 TFA?



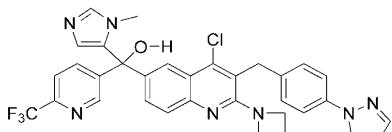
[1245]

[1246]

5 mL 밀폐관에, (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올 (250 mg, 0.41 mmol, 1 당량, 실시예 23, 유리 염기), N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (327 mg, 3.28 mmol, 10 당량) 및 다이메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀폐시켜, 100°C 오일욕에서 가열하였다. 하룻밤 동안 반응시킨 후에, 용기를 냉각시키고, 내용물을 분액 칼때기로 옮겨, 아세트산에틸로 희석시켰다. 유기상을 포화 염화암모늄 수용액 및 탈이온수로 추출하였다. 유기상을 분리하여, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 용리제로서 수중의 0.05% 트라이플루오로아세트산을 함유한 아세토니트릴을 사용하여 역상 크로마토그래피로 정제하여, 라세미체 (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(메톡시(메틸)아미노)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 얻었다; MS (ESI): $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 633.19; m/z 실측치, 634.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.50 – 6.45 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.16 (s, 3H). 라세미체 (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(메톡시(메틸)아미노)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 에탄올/헵坦을 사용하여 키랄셀 OD 컬럼 (20 μm, 디아이아셀) 상에서 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 67B**: MS (ESI): $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 633.19; m/z 실측치, 634.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.5, 0.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 67C**: MS (ESI): $C_{32}H_{27}ClF_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 633.19; m/z 실측치, 634.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)이었다.

[1247]

실시예 68A: (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2-(아제티딘-1-일)-4-클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올



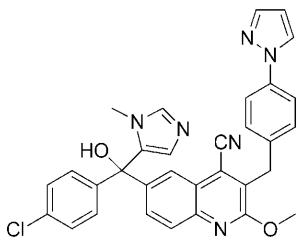
[1248]

5 mL 밀폐관에, (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올 (200 mg, 0.33 mmol, 1 당량, 실시예 23, 유리 염기), 아제티딘 (93.7 mg, 1.64 mmol, 5 당량) 및 다이메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀폐시켜, 100°C 오일욕에서 가열하였다. 2일 후에, 용기를 냉각시키고, 내용물을 분액 칼때기로 옮겨, 아세트산에틸로 희석시켰다. 유기상을 포화 염화암모늄 수용액 및 탈이온수로 추출하였다. 유기상을 분리하여, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 용리제로서 수중의 0.05% 트라이플루오로아세트산을 함유한 아세토니트릴을 사용하여 역상 크로마토그래피로 정제하여, 라세미체 (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2-(아제티딘-1-일)-4-클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 얻었다. MS (ESI):

$C_{33}H_{27}ClF_3N_7O_2$ 에 대한 질량 계산치, 629.19; m/z 실측치, 630.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.51 – 6.49 (m, 1H), 6.47 (s,

1H), 4.38 (s, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 2H). 라세미체 (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-2-(아제티딘-1-일)-4-클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 에탄올/헵탄을 사용하여 키랄셀 OD 컬럼 (20 μm, 다이아셀) 상에서 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 68B:** MS (ESI): C₃₃H₂₇ClF₃N₇O에 대한 질량 계산치, 629.19; m/z 실측치, 630.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.5, 0.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H)이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 **실시예 68C:** MS (ESI): C₃₃H₂₇ClF₃N₇O에 대한 질량 계산치, 629.19; m/z 실측치, 630.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.24 – 2.17 (m, 2H)이었다.

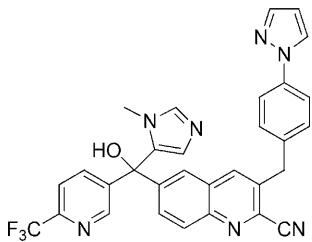
[1250] **실시예 69:** 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)-2-메톡시퀴놀린-4-카르보니트릴



[1251] 등근 바닥 플라스크에, (3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 (147 mg, 0.257 mmol, 실시예 33A), Zn(CN)₂ (36 mg, 0.31 mmol), Pd₂dba₃ (9.4 mg, 0.010 mmol), 아연 나노분말 (4.0 mg, 0.062 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스파닐) 폐로센 (dppf, 11.4 mg, 0.021 mmol)을 주입하였다. 플라스크를 배기시켜, 아르곤으로 재충전하였다 (3회 사이클). 그 다음에 디메틸아세트아미드 (0.5 mL)를 첨가하여, 혼합물을 2일간 120°C로 가열하였다. LCMS 분석에 의하면, 불완전 전환을 나타내므로, 추가 부분의 Zn(CN)₂, Pd₂dba₃, 아연 나노분말 및 1,1'-비스(다이페닐포스파닐) 폐로센 (상기와 동일한 양)을 첨가하고, 아르곤을 혼합물을 통해 5분간 버블링하여, 혼합물을 다시 3일간 120°C로 가열시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하고, 연속적으로 2 M NH₄OH 수용액, 물 및 포화 NaCl 수용액으로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (30–70% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 유리 염기로 전환시키고 (포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, DCM으로 추출함), 유기 분획을 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 7.58 – 7.63 (m, 2H), 7.53 – 7.58 (m, 1H), 7.41 – 7.48 (m, 3H), 7.30 – 7.38 (m, 4H), 6.40 – 6.51 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.37 – 3.46 (m, 4H); MS m/e 561.0 [M+H]⁺.

[1253] **실시예 70A**

[1254] 3-(4-(1*H*-피라졸-1-일)벤질)-6-(하이드록시(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀린-2-카르보니트릴



[1255]

[1256]

표제 화합물을 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 대신에 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올 (실시예 23 유리 염기)을 사용하고, 실시예 69에 대하여 기재된 절차를 이용하여 제조하였다 (반응 시간 18시간). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.90 – 7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 2.08, 8.19$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 2.08, 8.93$ Hz, 1H), 7.61 – 7.74 (m, 5H), 7.30 – 7.41 (m, 3H), 6.47 (t, $J = 2.08$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.40 (s, 2H), 3.34 (s, 3H); MS m/e 566.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

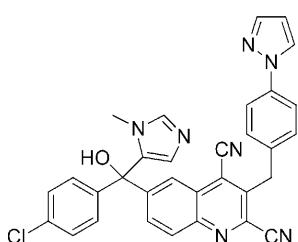
[1257]

실시예 70A를 키랄 HPLC (키랄곽 AD, 100% EtOH)로 정제하여, 2개의 겨울상 이성질체를 얻었다. 그 다음에, 겨울상 이성질체를 추가로 실리카 젤 컬럼 (0-1% MeOH-DCM) 상에서 정제하여, 하기를 얻었다: **실시예 70B:** (키랄 컬럼에서 용리되는 첫 번째 겨울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.86 – 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, $J = 2.20, 9.05$ Hz, 1H), 7.63 – 7.76 (m, 5H), 7.33 – 7.45 (m, 3H), 6.44 – 6.54 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.34 – 4.47 (m, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/e 566.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 및 **실시예 70C:** (키랄 컬럼에서 용리되는 두 번째 겨울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.86 – 7.96 (m, 3H), 7.80 (dd, $J = 2.20, 9.05$ Hz, 1H), 7.63 – 7.75 (m, 5H), 7.33 – 7.42 (m, 3H), 6.45 – 6.53 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.35 – 4.46 (m, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/e 566.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[1258]

[1259]

3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-((4-클로로페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴



[1260]

[1261]

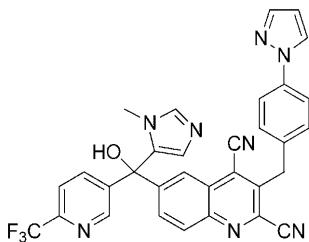
등근 바닥 플라스크에, (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-օ미다졸-5-일)메탄올 (425 mg, 0.740 mmol, 실시예 11 유리 염기), Zn(CN)₂ (104 mg, 0.888 mmol), Pd₂dba₃ (27.1 mg, 0.0296 mmol), 아연 나노분말 (11.6 mg, 0.178 mmol) 및 1,1'-비스(다이페닐포스파닐) 페로센(dppf, 32.8 mg, 0.0592 mmol)을 주입하였다. 플라스크를 배기시켜, 아르곤으로 재충전하였다 (3회 사이클). 그 다음에 다이메틸아세트아미드 (1.5 mL)를 첨가하여, 혼합물을 19시간 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하고, 연속적으로 2 M NH₄OH 수용액 및 포화 NaCl 수용액으로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (30–70% CH₃CN–H₂O, 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 유리 염기로 전환시키고 (포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, DCM으로 추출함), 유기 분획을 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.61 – 7.73 (m, 3H), 7.50

(d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.30 – 7.39 (m, 5H), 6.41 – 6.49 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 4.55 – 4.68 (m, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 556.0 [M+H]⁺.

[1262] 실시예 71A를 키랄 HPLC (키랄파 AD, 80% 햅탄, 20% EtOH)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 그 다음에, 거울상 이성질체를 추가로 실리카 겔 컬럼 (0–10% MeOH-DCM) 상에서 정제하여, 하기를 얻었다: **실시예 71B:** (키랄 컬럼에서 용리되는 두 번째 거울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.63 – 7.73 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 – 7.39 (m, 4H), 6.45 – 6.49 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); MS m/e 556.2 [M+H]⁺ 및 **실시예 71C:** (키랄 컬럼에서 용리되는 첫 번째 거울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.96, 9.05$ Hz, 1H), 7.61 – 7.75 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30 – 7.38 (m, 4H), 6.39 – 6.52 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.41 (s, 3H); MS m/e 556.2 [M+H]⁺.

[1263] 실시예 72A

3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-(하이드록시(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)페닐)퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴



[1265]

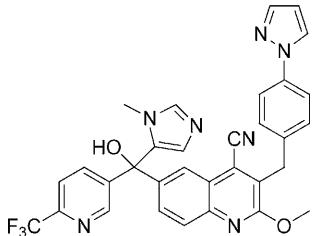
[1266] 둑근 바닥 플라스크에, (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)페탄올 (712 mg, 1.17 mmol, 실시예 23 유리 염기), Zn(CN)₂ (247 mg, 2.10 mmol), Pd₂dba₃ (107 mg, 0.117 mmol), 아연 나노분말 (15.3 mg, 0.234 mmol) 및 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 (X-Phos, 115 mg, 0.234 mmol)을 주입하였다. 플라스크를 배기시켜, 아르곤으로 재충전하였다 (3회 사이클). 그 다음에 다이메틸아세트아미드 (6 mL, 아르곤을 30분간 베블링하여 탈기함)를 첨가하여, 혼합물을 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 연속적으로 2 M NH₄OH 수용액, 물 및 포화 NaCl 수용액으로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리를 시도하여, 표제 화합물과 출발 물질인 다이클로로퀴놀린의 혼합물을 얻고; 1.3 당량의 Zn(CN)₂를 사용하는 것을 제외하고는, 이러한 혼합물을 다시 상기와 같은 반응 조건에 처하게 하였다. 워크-업 (work-up) 후에, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, [DCM 중의 2% 진한 NH₄OH 수용액, 수상을 제거함] 중의 50–60% CH₃CN)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 591.2 [M+H]⁺.

[1267] 실시예 72A를 키랄 HPLC (키랄파 IC, 70% CO₂/30% iPrOH + 0.2% 아이소프로필아민)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 그 다음에, 거울상 이성질체를 추가로 플러그 실리카 겔 컬럼 (0–5% MeOH-DCM) 상에서 정제하여, 하기를 얻었다: **실시예 72B:** (키랄 컬럼에서 용리되는 첫 번째 거울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.96, 8.31$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.96, 9.05$ Hz, 1H), 7.62 – 7.74 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 – 6.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 4.65 (s, 2H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 591.2 [M+H]⁺ 및 **실시예 72C:** (키랄 컬럼에서 용리되는 두 번째 거

울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.79 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.96, 8.07$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.96, 9.05$ Hz, 1H), 7.62 – 7.74 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.42 – 6.48 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.65 (s, 2H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 591.2 [M+H] $^+$.

[1268] 실시예 73A

3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-6-(하이드록시(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메틸)-2-메톡시퀴놀린-4-카르보니트릴



[1270]

표제 화합물을 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 대신에 (3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메탄올 (실시예 35A 유리 염기)을 사용하고, 실시예 69에 대하여 기재된 절차를 이용하여 제조하였다 (반응 시간 20시간). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.80 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.83, 8.19$ Hz, 1H), 7.80 – 7.89 (m, 2H), 7.64 – 7.72 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.47 – 7.53 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.39 – 6.46 (m, 2H), 4.91 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 596.0 [M+H] $^+$.

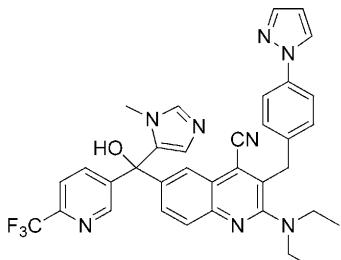
[1272]

실시예 73A를 키랄 HPLC (키랄셀 OD, 100% CH_3CN)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 그 다음에, 거울상 이성질체를 추가로 실리카 젤 컬럼 (0-10% MeOH-DCM) 상에서 정제하였다. **실시예 73B:** (키랄 컬럼에서 용리되는 첫 번째 거울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.80 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.93 – 7.99 (m, 1H), 7.82 – 7.90 (m, 2H), 7.66 – 7.74 (m, 2H), 7.57 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 1.71, 8.56$ Hz, 1H), 7.38 – 7.48 (m, 3H), 6.42 – 6.47 (m, 2H), 4.51 (br. s., 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.41 (s, 3H); MS m/e 596.3 [M+H] $^+$ 및 **실시예 73C:** (키랄 컬럼에서 용리되는 두 번째 거울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.81 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.91 – 8.00 (m, 1H), 7.82 – 7.91 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 3.30, 5.01$ Hz, 2H), 7.58 – 7.64 (m, 2H), 7.50 – 7.57 (m, 1H), 7.40 – 7.50 (m, 3H), 6.47 – 6.55 (m, 1H), 6.43 – 6.47 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.42 (s, 3H); MS m/e 596.3 [M+H] $^+$.

[1273]

실시예 74A

3-(4-(1H-페라졸-1-일)벤질)-2-(다이에틸아미노)-6-(하이드록시(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일)메틸)퀴놀린-4-카르보니트릴



[1275]

[1276]

등근 바닥 플라스크에, (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(다이에틸아미노)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올 (165 mg, 0.255 mmol, 실시예 86), Zn(CN)₂ (15.6 mg, 0.133 mmol), Pd₂dba₃ (23.4 mg, 0.0255 mmol), 아연 나노분말 (3.3 mg, 0.051 mmol) 및 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 (X-Phos, 14.2 mg, 0.0255 mmol)을 주입하였다. 플라스크를 배기시켜, 아르곤으로 재충전하였다 (3회 사이클). 그 다음에, 다이메틸아세트아미드 (1.0 mL)를 첨가하고, 아르곤을 혼합물을 통해 5분간 베블링하여, 혼합물을 4시간 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, EtOAc로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과액을 연속적으로 2 M NH₄OH 수용액 및 반포화 NaCl 수용액으로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (30–70% CH₃CN–H₂O, 0.1% TFA)로 정제하였다. 생성물을 유리 염기로 전환시키고 (포화 NaHCO₃ 수용액으로 중화하고, DCM으로 추출함), 유기 분획을 농축시켜, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.96, 8.31 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 7.63 – 7.70 (m, 2H), 7.56 – 7.63 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 6.42 – 6.44 (m, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.42 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (q, J = 6.85 Hz, 4H), 1.11 (t, J = 6.97 Hz, 6H); MS m/e 637.3 [M+H]⁺.

[1277]

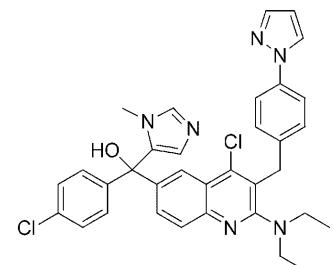
실시예 74A를 키랄 HPLC (키랄셀 OD, 80% 햅탄, 20% EtOH)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 그 다음에, 거울상 이성질체를 추가로 실리카겔 컬럼 (3–8% MeOH–DCM) 상에서 정제하여, 하기를 얻었다: 실시예 74B: (키랄 컬럼에서 용리되는 첫 번째 거울상 이성질체) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.08, 8.19 Hz, 1H), 7.79 – 7.90 (m, 2H), 7.63 – 7.73 (m, 2H), 7.56 – 7.63 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 2.20, 8.80 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.43 – 6.45 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (q, J = 6.85 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 7.09 Hz, 6H); MS m/e 637.3 [M+H]⁺ 및 실시예 74C: (키랄 컬럼에서 용리되는 두 번째 거울상 이성질체) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.96, 8.31 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.65 – 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.40 – 6.45 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (q, J = 7.01 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 6.97 Hz, 6H); MS m/e 637.3 [M+H]⁺.

[1278]

실시예 75A

[1279]

(3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(다이에틸아미노)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올



[1280]

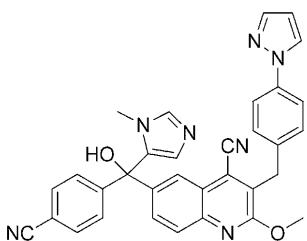
표제 화합물을 (1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄온 대신에 (4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄온 (중간체 1: 단계 b)을 사용하고, 실시예 86에 대하여 기재된 절차를 이용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 7.55 – 7.61 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 2.20, 8.80 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 – 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 0.98 Hz, 1H), 6.41

- 6.46 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19 - 3.31 (m, 5H), 1.08 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 611.2 [M+H]⁺.

[1282] 실시예 75A를 키랄 HPLC (키랄파 AD, 50% MeOH, 50% EtOH)로 정제하여, 2개의 겨울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 겨울상 이성질체는 **실시예 75B**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 2.20, 8.80$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 6.41 - 6.47 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (q, $J = 7.01$ Hz, 4H), 3.11 - 3.20 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.09$ Hz, 6H); MS m/e 611.2 [M+H]⁺이고, 두 번째로 용리되는 겨울상 이성질체는 **실시예 75C**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 4H), 7.21 - 7.26 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.39 - 6.46 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (q, $J = 7.01$ Hz, 4H), 1.09 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 611.2 [M+H]⁺이었다.

[1283] 실시예 76A

3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-((4-시아노페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-메톡시퀴놀린-4-카르보니트릴



[1285]

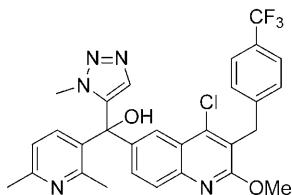
[1286] 동근 바닥 플라스크에, (3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (207 mg, 0.363 mmol, 실시예 33A), Zn(CN)₂ (76.7 mg, 0.653 mmol), Pd₂dba₃ (49.8 mg, 0.0544 mmol), 아연 나노분말 (7.1 mg, 0.109 mmol) 및 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 (X-Phos, 35.7 mg, 0.0726 mmol)을 주입하였다. 플라스크를 배기시켜, 아르곤으로 재충전하였다 (3회 사이클). 그 다음에, 다이메틸아세트아미드 (1.9 mL, 아르곤을 30분간 베블링하여 탈기함)를 첨가하여, 혼합물을 4시간 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, EtOAc로 세정하였다. 여과액을 연속적으로 2 M NH₄OH 수용액, 물 및 포화 NaCl 수용액으로 세정하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, [DCM 중의 2% 진한 NH₄OH 수용액, 수상을 제거함] 중의 45-60% CH₃CN)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.42 - 6.46 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.37 (s, 3H); MS m/e 552.3 [M+H]⁺.

[1287]

[1287] 실시예 76A를 키랄 HPLC (키랄파 AD, 80% CO₂/20% iPrOH + 0.2% 아이소프로필아민)로 정제하여, 2개의 겨울상 이성질체를 얻었다. 겨울상 이성질체를 이의 석시네이트 염으로 전환하기 위해, 이것을 EtOH에 용해시키고, EtOH 중의 1.05 당량 석신산 용액을 첨가하여, 혼합물을 농축시켜, 하기를 얻었다: **실시예 76B · 석신산**: (키랄 컬럼에서 용리되는 첫 번째 겨울상 이성질체) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43 (d, $J = 2.69$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.46 - 6.55 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s,

3H), 2.38 (s, 4H) (물 피크에 의해 가려진 하나의 메틸 시그널); MS m/e 552.2 [M+H]⁺ 및 실시예 76C·석신산: (키랄 컬럼에서 용리되는 두 번째 거울상 이성질체) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.69 – 7.73 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 2.08, 8.93 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.48 – 6.56 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 4H) (물 피크에 의해 가려진 하나의 메틸 시그널); MS m/e 552.3 [M+H]⁺.

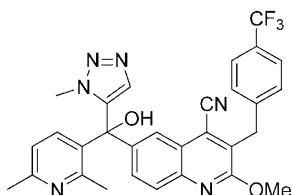
[1288] 실시예 77A: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸파리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올



[1289]

[1290] 1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸 (275 mg, 3.31 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조됨)을 함유하는 플라스크에, THF (35 mL)를 첨가하여, 무색 용액을 -50°C로 냉각시켰다. 그 다음에, n-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 1.2 mL, 3.0 mmol)을 적가하여, 암적갈색 점성 용액을 얻었다. 혼합물을 -20 내지 -10°C에서 30분간 교반한 다음에, (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸파리딘-3-일)메탄온의 균일한 THF 용액 (700 mg, 4 mL THF 중의 1.44 mmol, 중간체 47: 단계 f)을 0°C에서 도입하였다. 반응 혼합물은 암갈색으로 되고, 실온으로 서서히 가온시켰다. 혼합물을 실온에서 60분간 교반한 다음에, NH₄Cl 수 용액으로 켄칭하였다. 수성 부분을 EtOAc, 3 × 50 mL로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 실리카겔 (1% MeOH-DCM, 5% MeOH-DCM으로 증가됨) 상에서의 크로마토그래피에 의해, 담갈색 고체로서의 생성물을 얻었다. MS m/e 586.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.93 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). 라세미체 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸파리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올을 하기 조건: 242 nm에서 겸출과 함께, 에탄올을 사용한 키랄셀 OD, 20 μM (다이아셀)을 사용하여, 이의 개별 거울상 이성질체로 분리하여, 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체 실시예 77B: ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.95 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); 및 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체 실시예 77C: ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 6.95 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)를 얻었다.

[1291] 실시예 78A: 6-((2,6-다이메틸파리딘-3-일)(하이드록시)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-카르보니트릴



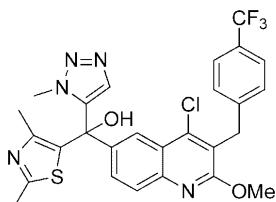
[1292]

[1293] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸파리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올 (250 mg, 0.44 mmol, 실시예 77A), 시안화아연 (90 mg, 0.77 mmol), 2-다이사이

클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐 (X-phos, 40 mg, 0.084 mmol), 아연 분말 (8 mg, 0.12 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0), ($Pd_2(dba)_3$; 60 mg, 0.066 mmol)을 대형 마이크로웨이브 바이알에 첨가한 다음에, 다이메틸아세트아미드 (7 mL, 아르곤으로 탈기함)를 첨가하고, 바이알을 밀폐하여 배기 시켰다. 혼합물을 알루미늄 가열 맨틀에서 125°C로 가열하였다. 혼합물을 80°C로 냉각시킨 다음에, 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, EtOAc-MeOH (10:1, v/v)로 린스하고, 담갈색 여과액을 전공 하에 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 조 물질을 실리카 겔 (100% DCM, 10%MeOH-DCM로 증가됨) 상에서 직접 크로마토그래피로 분석하여, 다이메틸아세트아미드로 오염된 생성물을 얻었다. 이러한 물질을 추가로 RP-HPLC로 정제하여, 백색 폼으로서의 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 559.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). 라세미체 물질을 하기 조건: 키랄팍 OD, 80% 헵탄: 20% 에탄올; 220 nm의 과장을 사용하여 이의 개별 거울상 이성질체로 분리하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 78B이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 78C이었다.

[1294] 실시예 79A

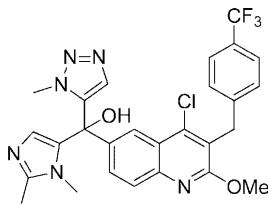
(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,4-다이메틸티아졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올



[1296]

실온에서 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (500 mg, 116 mmol, 중간체 47: 단계 d)을 포함하는 플라스크에, THF (15 mL)를 첨가하여, 무색 균일한 혼합물을 얻었다. 용액을 -70°C로 냉각시켜, 균일하게 유지한 다음에, *n*-부틸리튬 (헥산 중의 2.5 M, 0.45 mL, 1.13 mmol)을 적가하였다. 용액의 색상이 암갈색으로 되었다. 1분 후에, (2,4-다이메틸티아졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (275 mg, 2 mL THF 중의 1.24 mmol, 중간체 48: 단계 b)을 도입하였더니, 혼합물의 색상이 1분 이내에 완전히 암갈색에서 녹색 내지는 연한 오렌지색으로 되었다. 혼합물을 45분간에 걸쳐서 0°C로 가온시키고, 이 때에 반응물을 NH₄Cl 수용액으로 쟁침하였다. 혼합물을 추가로 물로 희석하여, EtOAc, 3 × 45 mL로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 연한 오렌지색 폼을 얻었다. 조생성물을 실리카 겔 (처음에는 10% CH₃CN-톨루엔을 사용한 다음에, 80% CH₃CN-DCM으로 변화시킴) 상에서 크로마토그래피로 분석하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 574.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56–7.48 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21–7.13 (m, 1H), 4.44–4.64 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). 실시예 79A를 하기 조건: 키랄팍 OD, 80% 헵탄: 20% 에탄올; 과장 = 242 nm을 사용하여 이의 개별 거울상 이성질체로 분리하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 79B이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 79C이었다.

[1298] 실시예 80A: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올



[1299]

절차 A

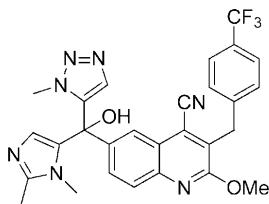
[1300] 1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸 (400 mg, 4.81 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조됨)을 포함하는 플라스크에, THF (25 mL)를 첨가하여, 무색 용액을 -50°C로 냉각시켰다. 그 다음에, *n*BuLi (헥산 중의 2.5 M, 1.88 mL)를 적가하여, 암적갈색 용액을 얻었다. 혼합물을 30분간에 걸쳐서 -10°C로 서서히 가온시킨 다음에, THF (5 mL) 중의 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (750 mg, 1.58 mmol, 중간체 49: 단계 b)의 용액을 -10°C에서 도입하였다. 반응 혼합물은 암갈색으로 되고, 실온으로 서서히 가온시켰다. 혼합물을 실온에서 60분간 교반한 다음에, NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수성 부분을 EtOAc-THF (약 10:2, v/v) 5 × 50 mL로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 갈색 품을 얻었다. 실리카 젤 (5% MeOH-DCM, 10% MeOH로 증가됨) 상에서의 크로마토그래피에 의해, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 557.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). 라세미체 물질을 하기 조건: 키랄파 OD 컬럼; 80% 헵탄: 20% 에탄올; 파장 = 242 nm을 사용하여 이의 개별 거울상 이성질체로 분리하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 80B이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 80C이었다.

[1302] 절차 B

[1303] THF (400 mL) 중의 5-브로모-1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸 (10.6 g, 60.8 mmol)의 용액을 -77°C로 냉각시켰다. 온도를 < -70°C로 유지하면서, *n*BuLi (27.7 mL, 72.0 mmol, 헥산 중의 2.5 M)를 10분간에 걸쳐서 첨가하였다. 10분 후에, THF (290 mL) 중의 (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온 (20.0 g, 43.4 mmol, 중간체 63)의 용액을 < -60°C를 유지하면서 10분간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐서 0°C로 가온시킨 다음에, 염화암모늄 수용액 (500 mL, 13 wt%)으로 켄칭하였다. 얻어진 층을 분리하여, 유기층을 염수 (400 mL)로 세정하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 아세톤 (200 mL)에 용해시켜, 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼탁액을 여과하여, 아세톤 (20 mL)으로 세정하였다. 60°C의 진공 오븐에서 건조시킨 후에, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS m/e 557.1 (M+H). (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄온을 키랄 HPLC [키랄 셀 OD, 이동상: 85% 헵탄, 15% 에탄올]로 이의 구성성분 거울상 이성질체로 분해하였다. 분해 후에, 개별 거울상 이성질체를 아세톤 (7.5 mL / g)으로 결정화하여, 헵탄 (15 mL / g)의 첨가 후에 여과에 의해 분리하였다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 80B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS m/e 557.1 (M+H)이었다. 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 80C: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS m/e 557.1 (M+H)이었다.

[1304] 실시예 81A: 6-((1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)-2-메톡

시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-카르보니트릴

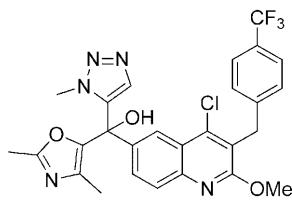


[1305]

[1306] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올 (370 mg, 0.66 mmol, 실시예 80A), 시안화아연 (147 mg, 1.26 mmol), X-phos (64.5 mg, 0.14 mmol), 아연 분말 (12 mg, 0.19 mmol) 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (0), (Pd₂(dba)₃, 98 mg, 0.11 mmol)를 대형 마이크로웨이브 바이알에 첨가한 다음에, DMA (8 mL, 아르곤으로 탈기함)를 첨가하여, 바이알을 밀폐시켜 배기하였다. 혼합물을 알루미늄 가열 맨틀에서 125°C로 가열하였다 (얼마나?). 혼합물을 가온 상태로 유지하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, EtOAc-MeOH (10:1)로 린스하고, 진공 하에 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 조 물질을 RP-HPLC로 정제하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 548.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (뚜렷한 d, 8.1 Hz, 3H), 7.3-7.4 (m, 1H) 6.41 (s, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). 라세미체 물질을 하기 조건: 키랄팍 IA SFC 컬럼 (5 u), 85% 헥산: 15% EtOH (0.2% Et₃N 함유)을 사용하여, 이의 개별 거울상 이성질체로 분리하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 81B이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 81C이었다.

[1307]

실시예 82: (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,4-다이메틸옥사졸-5-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올

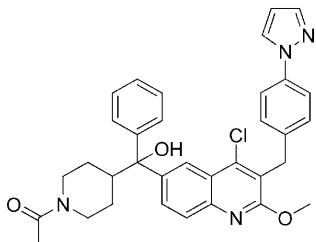


[1308]

[1309] 1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸 (200 mg, 2.41 mmol, 국제 특허 출원 제2008098104호에 따라 제조됨)을 포함하는 플라스크에, THF (20 mL)를 첨가하여, 무색 용액을 -40°C로 냉각시켰다. 그 다음에, n-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 1.0 mL, 2.5 mmol)를 적가하여, 암적갈색 점성 용액을 얻었다. 혼합물을 -30°C에서 35분간 교반한 다음에, (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,4-다이메틸옥사졸-5-일)메탄온의 균일한 THF 용액 (500 mg, 4 mL THF 중의 1.05 mmol, 중간체 51: 단계 b)을 -20°C에서 도입하였다. 반응 혼합물이 암갈색으로 된 다음에, 빙수용에 넣어, 실온으로 서서히 가온시켰다. 45분 후에, 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하여, EtOAc:THF (10:2), 4 × 50 mL로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켜, 갈색 오일을 얻었다. 실리카 겔 (3% MeOH-DCM, 5% MeOH-DCM으로 증가됨) 상에서의 크로마토그래피에 의해, 흐릿한 호박색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. MS m/e 558.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

[1310]

실시예 83A: 1-(4-((3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-메톡시퀴놀린-6-일)(하이드록시)(페닐)메틸)피페리딘-1-일)에탄온



[1311]

[1312]

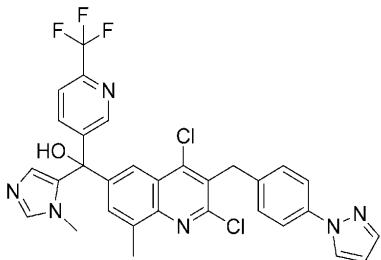
-78°C 에서 $n\text{-BuLi}$ 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.208 mL, 0.333 mmol)을 건조 THF (3.5 mL) 중의 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-2-메톡시퀴놀린 (150 mg, 0.350 mmol, 중간체 16)의 용액에 시린지로 적가하였다. 3분 후에, 건조 THF (3.5 mL) 중의 1-(4-벤조일피페리딘-1-일)에탄온 (80.9 mg, 0.350 mmol, 중간체 52)의 용액을 적가하였다. 추가의 건조 THF 0.5 mL를 사용하여, 전환을 정량화하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 5분간 교반하여, 플라스크를 냉수욕에 넣었다. 30분 후에, 물 (5 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음에, 물 (25 mL)과 아세트산에틸 (40 mL)에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하여, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 처음에는 5% 아세트산에틸-헥산, 100% 아세트산에틸로 그레이딩), 이어서 역상 HPLC [처음에는 5% 아세토니트릴-물 (0.05% TFA v/v 함유), 5% 물 (0.05% TFA v/v 함유)-아세토니트릴로 그레이딩]로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31–8.25 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.71–7.61 (m, 2H), 7.59–7.47 (m, 4H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.27–7.19 (m, 1H), 6.46–6.40 (m, 1H), 4.76–4.62 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (t, J = 16.3 Hz, 1H), 3.17–3.00 (m, 1H), 2.83–2.71 (m, 1H), 2.66–2.53 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.75–1.29 (m, 4H). MS (ESI): 질량 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 580.2; m/z 실측치, 581.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$. 이러한 라세미체를 키랄 HPLC (키랄 AD 컬럼, 250 g, 50 mm \times 21 cm, 에탄올 용리제, 80 mL/min, 240 nm 파장)로 분리하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 83B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.29 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.71–7.61 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 4H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 1H), 6.46–6.39 (m, 1H), 4.75–4.61 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (t, J = 16.2 Hz, 1H), 3.14–3.00 (m, 1H), 2.82–2.69 (m, 1H), 2.64–2.51 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76–1.20 (m, 4H); MS (ESI): 질량 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 580.2; m/z 실측치, 581.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 83C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.29 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.71–7.61 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 4H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 1H), 6.45–6.40 (m, 1H), 4.75–4.60 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.89–3.75 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 1H), 2.82–2.70 (m, 1H), 2.64–2.49 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.75–1.28 (m, 4H); MS (ESI): 질량 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 580.2; m/z 실측치, 581.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 이었다.

[1313]

실시예 84

[1314]

(3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올



[1315]

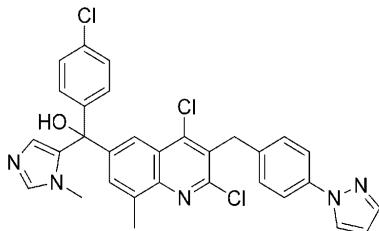
[1316]

건조 탈기된 THF (16 mL, THF를 1시간 동안 질소로 탈기함) 중의 3-(4-(1H-피라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다

이클로로-8-메틸퀴놀린 (393 mg, 0.880 mmol, 중간체 19: 단계 a)과 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (224 mg, 0.880 mmol, 중간체 36: 단계 c)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켜, *n*-BuLi (헥산 중의 1.6 M, 0.5 mL, 0.8 mmol)를 1.5분간에 걸쳐서 첨가하였다. -78°C에서 10분간 연속 교반하고, 드라이아이스을 빙수욕으로 교체하였다. 1시간 동안 연속 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하여, 수성 혼합물을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 중의 5% MeOH)를 사용하여 정제하여, 대체로 순수한 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) 623.2.

[1317]

실시예 85: (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올



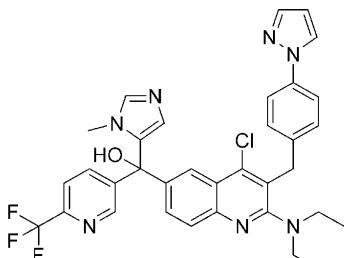
[1318]

건조 탈기된 THF (16 mL) 중의 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-2,4-다이클로로-8-메틸퀴놀린 (393 mg, 0.880 mmol, 중간체 19: 단계 a)과 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (194 mg, 0.880 mmol, 중간체 1: 단계 b)의 혼합물을 -78°C로 냉각시켜, *n*-BuLi (헥산 중의 1.6 M, 0.5 mL, 0.8 mmol)를 1.5분간에 걸쳐서 첨가하였다. -78°C에서 10분간 연속 교반하고, 드라이아이스 아세톤을 빙수욕으로 교체하였다. 1시간 동안 연속 교반하여, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 켄칭하였다. EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하여, 수성 혼합물을 다시 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여, 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 중의 5% MeOH)를 사용하여 정제하여, 대체로 순수한 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI) 588.2.

[1319]

실시예 86

[1321] (3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-4-클로로-2-(다이에틸아미노)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올



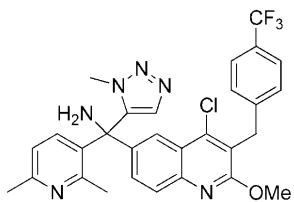
[1322]

[1323] 등근 바닥 플라스크에, 3-(4-(1*H*-파라졸-1-일)벤질)-6-브로모-4-클로로-N,N-다이에틸퀴놀린-2-아민 (380 mg, 0.809 mmol, 중간체 46) 및 (1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (206 mg, 0.809 mmol, 중간체 36, 단계 c)을 주입하고, 배기하여, 아르곤으로 재충전하였다. THF (13.5 mL)를 첨가하여, 용액을 드라이아이스 아세톤에서 10분간 냉각시켰다. *n*-BuLi (헥산 중의 1.6 M, 0.506 mL, 0.809 mmol)를 시린지로 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반한 다음에 빙수욕에서 30분간 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하여 켄칭하고, 물로 희석하고, EtOAc (3X)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50-100% EtOAc-헵탄)로 정제하여, 백색 품으로서의 표제 화합물을 얻었다.

[1324]

실시예 87A

[1325] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄아민

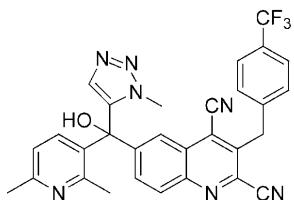


[1326] 밀폐된 압력관에서 (S)-(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸 아세테이트 (646 mg, 1.06 mmol, 중간체 55), 및 MeOH 중의 암모니아 (3.3 mL, 23 mmol, 7.0 M)의 혼합물을 18시간 동안 65°C로 가열하여, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 갤 컬럼, 햅탄 중의 50–100% EtOAc, 및 CH₂Cl₂ 중의 5–10% MeOH)로 정제하여, 오일로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.37 – 7.44 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[1328] 키랄 HPLC (키랄셀 OD, 100% MeOH)로 정제하여, 2개의 순수한 거울상 이성질체를 얻었다. 실시예 87B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.37 – 7.44 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); MS m/e 567.2 (M+H) 및 실시예 87C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.37 – 7.44 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); MS m/e 567.2 (M+H).

실시예 88A

[1330] 6-((2,6-다이메틸피리딘-3-일)(하이드록시)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-2,4-다이카르보니트릴



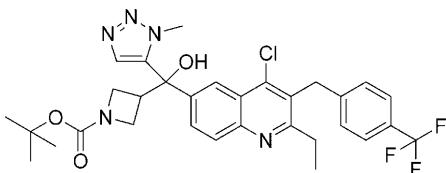
[1331] [1332] N,N-다이메틸아세트아미드 (11 mL) 중의 (2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(2,6-다이메틸피리딘-3-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄올 (900 mg, 1.57 mmol, 중간체 56), Pd₂dba₃ (145 mg, 0.160 mmol), 다이아이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀 (X-Phos, 75 mg, 0.16 mmol), 시안화아연 (98 mg, 0.83 mmol) 및 아연 나노분말 (18 mg, 0.28 mmol)을 포함하는 압력관을 8 분간 질소로 펴징한 다음에, 4시간 동안 94°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 여과하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, EtOAc 및 포화 NH₄Cl (aq)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (물/아세토니트릴 /0.1% TFA)로 정제하여, TFA 염으로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.37 – 8.40 (m, 1H), 8.31 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.80 – 7.88 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.53 – 7.57 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS m/e 554.2 (M+H).

[1333] 상기 TFA 염을 다이클로로메탄에 용해시켜, 포화 NaHCO₃(aq)로 세정하였다. 수중을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 키랄 HPLC (키랄파 OD-H 컬럼, 80% 햅탄/20% EtOH)로 정제하여, 2개의 순수한 겨울상 이성질체를 얻었다.

[1334] 실시예 88B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.58 – 7.68 (m, 3H), 7.52 – 7.58 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS m/e 554.1 (M+H) 및 실시예 88C: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.58 – 7.66 (m, 3H), 7.52 – 7.57 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS m/e 554.1 (M+H).

실시예 89

[1336] *tert*-부틸 3-((4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트

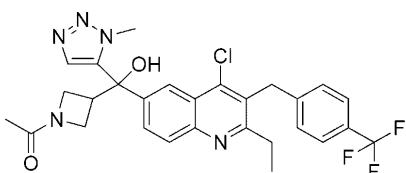


[1337]

[1338] -78°C에서 *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 0.746 mL, 1.87 mmol)을 건조 THF (18 mL) 중의 6-브로모-4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (0.800 g, 1.87 mmol, 중간체 58: 단계 c)의 교반 용액에 시린지로 적가하였다. 5분 후에, 건조 THF (5 mL) 중의 *tert*-부틸 3-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트 (0.604 g, 2.27 mmol, 중간체 59: 단계 b)의 용액을 시린지로 적가하였다. 5분 후에, 플라스크를 냉각용으로부터 제거하여, 가온시켰다. 5분 후에, 플라스크를 빙수용에 넣었다. 20분 후에, 물 (20 mL) 및 아세트산에틸 (100 mL)을 첨가하였다. 총을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 세라이트 (5 g)를 여과액에 첨가하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여, 자유 유동성 분말을 얻었다. 분말을 실리카겔 컬럼 상에 로딩하였다. 처음에는 30% 아세트산에틸-헥산으로 하고, 80% 아세트산에틸-헥산으로 그레이딩한 용리에 의해, 황색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 – 1.28 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 1H); MS (ESI): C₃₁H₃₃ClF₃N₅O₃에 대한 질량 계산치, 615.2; m/z 실측치, 616.0 [M+H]⁺.

실시예 90A

[1340] 1-(3-((4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-일)에탄온



[1341]

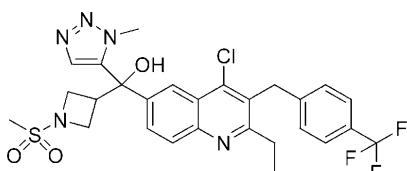
[1342] 트라이플루오로아세트산 (0.442 mL, 5.78 mmol)을 다이클로로메탄 (2.9 mL) 중의 *tert*-부틸 3-((4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1*H*-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (0.356 g, 0.578 mmol, 실시예 89)의 냉내 교반 용액에 시린지로 적가하였다. 20분 후에, 풀

라스크를 냉각으로부터 제거하여, 실온으로 가온시켰다. 18시간 후에, 다이클로로메탄 (15 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (10 mL)을 순서대로 첨가하였다. 2상 혼합물을 10분간 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)과 다이클로로메탄 (10 mL)에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하여, 여과액을 농축시켜, 유성 잔류물을 얻었다. 잔류물을 다이클로로메탄 (5.8 mL)에 용해시켰다. 트라이에틸아민 (0.401 mL, 2.89 mmol) 및 무수 아세트산 (0.218 mL, 2.31 mmol)을 순서대로 첨가하여, 용액을 46°C로 가열하였다. 2시간 후에, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 다이클로로메탄 (50 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액을 순서대로 첨가하였다. 2상 혼합물을 10분간 교반하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜, 건조된 용액을 여과하였다. 셀라이트 (4 g)를 여과액에 첨가하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여, 자유 유동성 분말을 얻었다. 분말을 실리카겔 컬럼 상에 로딩하였다. 처음에는 다이클로로메탄으로 하고, 10% 메탄올-다이클로로메탄으로 그레이딩한 용리에 의해, 백색 고체로서의 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 아미드 회전 이성질체*의 3:1 혼합물은 부 회전 이성질체를 나타냄) δ ppm 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39* (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.48* (s, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 2H), 4.43 – 4.36* (m, 1H), 4.36 – 4.31* (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 4H), 3.61 – 3.46 (m, 1H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 1.81* (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 3H); MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 557.2; m/z 실측치, 558.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[1343] 1-(3-((4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-일)에탄온을 키랄 SFC [키라셀 OD-H 컬럼, 5 μm, 250 mm × 20 mm, 이동상: 60% 이산화탄소, 40% 에탄올 (0.3% 디아이아이소프로필아민 함유)]로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 90B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 아미드 회전 이성질체*의 1.5:1 혼합물은 부 회전 이성질체를 나타냄) δ ppm 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37* (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51* (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18* (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.22* (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48* (s, 2H), 4.42 – 4.35* (m, 1H), 4.34 – 4.28* (m, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 3H), 4.04 – 3.98* (m, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 4H), 3.63 – 3.48 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.76* (s, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 3H); MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 557.2; m/z 실측치, 558.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 90C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 아미드 회전 이성질체*의 1.5:1 혼합물은 부 회전 이성질체를 나타냄) δ ppm 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38* (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51* (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18* (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.51* (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48* (s, 2H), 4.41 – 4.36* (m, 1H), 4.35 – 4.31* (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 3H), 4.04 – 3.99* (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 3.62 – 3.56* (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 2.93 (app p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.75* (s, 3H), 1.33 – 1.27 (m, 3H); MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 질량 계산치, 557.2; m/z 실측치, 558.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$]였다.

[1344] 실시예 91A

[1345] (4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)(1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일)메탄올



[1346] [1347] 트라이플루오로아세트산 (0.511 mL, 6.67 mmol)을 다이클로로메탄 (3.3 mL) 중의 *tert*-부틸 3-((4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (0.411 g, 0.667 mmol, 실시예 89)의 빙냉 교반 용액에 시린지로 적가하였다. 20분 후에, 플

라스크를 냉각으로부터 제거하여, 실온으로 가온시켰다. 18시간 후에, 다이클로로메탄 (15 mL) 및 포화 중탄산나트륨 수용액 (10 mL)을 순서대로 첨가하였다. 2상 혼합물을 10분간 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)과 다이클로로메탄 (10 mL)에 분배하였다. 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하여, 여과액을 농축시켜, 황백색 고체를 얻었다. 고체를 건조 다이클로로메탄 (6.1 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 빙수욕에서 냉각시켰다. 트라이에틸아민 (0.257 mL, 1.85 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.072 mL, 0.924 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 25분 후에, 다이클로로메탄 (50 mL) 및 물 (25 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수층을 다이클로로메탄 (15 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합해, 합한 용액을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하였다. 셀라이트 (5 g)를 여과액에 첨가하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하여, 자유 유동성 분말을 얻었다. 분말을 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하였다. 처음에는 다이클로로메탄으로 하고, 7% 메탄올-다이클로로메탄으로 그레이딩한 용리에 의해, 순수하지 않은 백색 고체로서의 표제화합물을 얻었다. 추가로 rp-HPLC (H_2O /아세토니트릴/TFA)로 정제한 후에, 다이클로로메탄과 포화 중탄산나트륨 수용액에 분배하여, 암모늄염을 중화시켜, 백색 고체로서의 표제화합물을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.27 – 4.08 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 5H), 1.35 – 1.27 (m, 3H); MS (ESI): $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 593.1; m/z 실측치, $594.0 [M+H]^+$.

[1348] (4-클로로-2-에틸-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)(1-(메틸설포닐)아제티딘-3-일)메탄올을 키랄 SFC (키랄팍 AD-H 컬럼, 5 μ m, 250 mm × 20 mm, 이동상: 75% 이산화탄소, 25% 아이소프로판올)로 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 91B: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.34 – 1.28 (m, 3H); MS (ESI): $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 593.1; m/z 실측치, $594.0 [M+H]^+$ 이고, 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체는 실시예 91C: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 – 3.55 (m, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.33 – 1.28 (m, 3H); MS (ESI): $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_3S$ 에 대한 질량 계산치, 593.1; m/z 실측치, $594.0 [M+H]^+$ 였다.

실시예 92A

[1350] (2-(아제티딘-1-일)-4-클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올



[1351] [1352] 75 mL 밀폐관에, (2,4-다이클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올 (2.50 g, 4.09 mmol, 중간체 60), 아제티딘 (0.83 mL, 12.3 mmol) 및 다이메틸포름아미드 (30 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀폐시켜, 100°C 오일욕에서 가열하였다. 하룻밤 동안 가열시킨 후에, 용기를 냉각시키고, 내용물을 분액 깔때기로 옮겨, 아세트산에틸로 희석시켰다. 유기상을 포화 염화암모늄 수용액 및 탈이온수로 추출하였다. 유기상을 분리하여, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 증발 건조시켰다. 실리카 겔 (다이클로로메탄, 10% (다이클로로메탄 중의 (메탄올 중의 2M 암모니아))로 증가됨) 상에서 크로마토그래피로, 표제화합물을 얻었다. MS (ESI): $C_{31}H_{24}ClF_6N_5O$ 에 대한 질량 계산치, 631.16; m/z 실측치, $632.5 [M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05

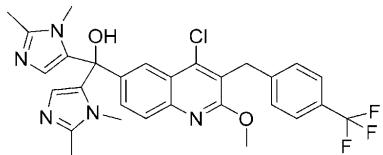
(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 2H).

[1353] 라세미체 (2-(아제티딘-1-일)-4-클로로-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올을 키랄 SFC (고정상: 키랄파 AD-H 5 μm 250×20 mm, 이동상: 60% CO₂, MeOH/iPrOH 50/50 v/v의 40% 혼합물)에 의해 정제하여, 2개의 거울상 이성질체를 얻었다: 실시예

92B: MS (ESI): C₃₁H₂₄C1F₆N₅O에 대한 질량 계산치, 631.16; m/z 실측치, 632.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.24 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 및 실시예 **92C:** MS (ESI): C₃₁H₂₄C1F₆N₅O에 대한 질량 계산치, 631.16; m/z 실측치, 632.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.24 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H).

실시예 93

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)비스(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올

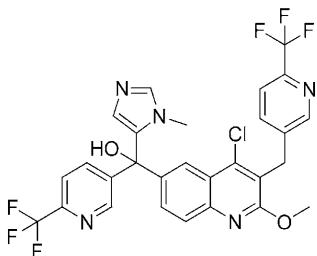


[1356]

약 -70°C 아르곤 하에 n-BuLi (헥산 중의 2.66 M, 0.963 mL, 2.56 mmol)를 THF (7 mL) 중의 5-브로모-1,2-다이메틸-1H-이미다졸 (470 mg, 2.68 mmol)의 교반 슬러리에 적가하였다. 추가로 7분간 교반한 후에, 슬러리를 5분간에 걸쳐서 THF (6 mL) 중의 메틸 4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-카르복실레이트 (500 mg, 1.22 mmol, 중간체 **64**)의 용액으로 적하 처리하였다. 반응물을 드라이아이스/아세톤욕에서 추가로 10분간 교반한 다음에, 냉각욕으로부터 제거하고, 6분간 교반한 후에, 빙욕에서 2분간 교반한 다음에, 5 M NH₄Cl (0.77 mL, 3.85 mmol)로 켄칭하여, 오렌지색 용액을 얻었다. 반응물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 농축시켜, 잔류물을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피 (0–10% MeOH/DCM)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, $J = 1.97$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.37 – 7.44 (m, 3H), 6.19 (s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (s, 6H), 2.30 (s, 6H); MS m/e 570.2 (M+H).

실시예 94A

(4-클로로-2-메톡시-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄올



[1360]

[1361] 드라이아이스-아세톤욕에서 *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 2.75 mL, 6.88 mmol)을 건조 THF (35 mL) 중의 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-((6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메틸)퀴놀론 (3.00 g, 6.95 mmol, 중간체 65: 단계 c)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1.5분 후에, 건조 THF (25 mL) 중의 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일(6-(트라이플루오로메틸)파리딘-3-일)메탄온 (1.69 g, 6.61 mmol, 중간체 36: 단계 c)의 용액을 시린지로 적가하였다. 추가의 THF 10 mL를 사용하여, 정량적 첨가를 완료하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 7분간 교반한 다음에, 빙수욕에 넣었다. 10분 후에, 빙수욕을 제거하여, 혼합물을 주위 온도로 가온시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액으로 캔칭하여, 혼합물을 물과 DCM에 분배하였다. 층을 분리하여, 수상을 추가로 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축 건조시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0~5% MeOH-DCM)로 정제하여, 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.32 (s, 3H). MS m/e 608.0 (M+H).

[1362]

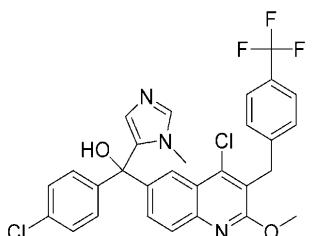
실시예 94A를 키랄 SFC (키랄파 AD, 75:25 CO_2 /에탄올)로 정제하여, 2개의 순수한 거울상 이성질체를 얻었다.

첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체 실시예 94B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 – 8.70 (m, 1H), 8.17 – 8.15 (m, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). MS m/e 608.1 (M+H) 및 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체 실시예 94C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS m/e 608.1 (M+H).

[1363]

실시예 95

[1364] (4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올



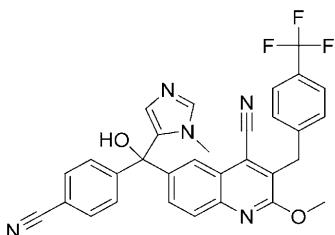
[1365]

[1366] 드라이아이스-아세톤욕에서 *n*-BuLi 용액 (헥산 중의 2.5 M, 4.6 mL, 11.5 mmol)을 건조 THF (58 mL) 중의 6-브로모-4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린 (5.0 g, 11.6 mmol, 중간체 47: 단계 d)의 용액에 시린지로 적가하였다. 1분 후에, 건조 THF (58 mL) 중의 (4-클로로페닐)(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄온 (2.6 g, 11.6 mmol, 중간체 1: 단계 b)의 용액을 시린지로 적가하였다. 추가의 THF 10 mL를 사용하여, 정량적 첨가를 완료하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스-아세톤욕에서 5분간 교반한 다음에, 빙수욕에 넣었다. 10분

후에, 빙수욕을 제거하여, 혼합물을 주위 온도로 가온시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하여, 혼합물을 물과 DCM에 분배하였다. 층을 분리하여, 수상을 추가로 DCM으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-3% MeOH-DCM)로 정제하여, 표지 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 4H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.33 (s, 3H). MS m/e 572.0 (M+H).

[1367] 실시예 96

6-((4-시아노페닐)(하이드록시)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-4-카르보니트릴



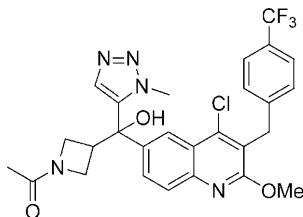
[1369]

(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메탄올 (2.8 g, 4.9 mmol, 실시예 95), 시안화아연 (1.7 g, 9.9 mmol), 아연 분말 (82.6 mg, 1.3 mmol), X-Phos (457.8 mg, 1.0 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 mg, 0.5 mmol)를 등근 바닥 플라스크에 주입하였다. 플라스크를 배기하고, 다시 질소로 충전하였다. 다이메틸아세트아미드 (34 mL)를 아르곤으로 스파킹하여, 혼합물에 첨가하였다. 아르곤을 반응 혼합물을 통해 1분간 버블링한 다음에, 플라스크를 밀폐시켜, 질소 정압 하에 두었다. 반응 혼합물을 교반하여, 하룻밤 동안 120°C로 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시켜, 셀라이트®를 통해 여과하여, 과량의 DCM으로 린스하였다. 여과액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세정하여, 층을 분리하고, 수층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하여, 농축 건조시켰다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-5% MeOH-DCM)로 정제하여, 표지 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). MS m/e 554.2 (M+H).

[1370] 실시예 96A를 키랄 SFC (키랄파 IC, 60:40 CO_2 /아이소프로판올 (0.3% 아이소프로필아민))로 정제하여, 2개의 순수한 거울상 이성질체를 얻었다. 첫 번째로 용리되는 거울상 이성질체 실시예 96B: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 4H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 6.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS m/e 554.2 (M+H) 및 두 번째로 용리되는 거울상 이성질체 실시예 96C: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 4H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS m/e 554.2 (M+H).

[1371] 실시예 97A

1-(3-((4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(하이드록시)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메틸)아제티딘-1-일)에탄온



[1374]

실온에서 아제티딘-3-일(4-클로로-2-메톡시-3-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)퀴놀린-6-일)(1-메틸-1H-1,2,3-트라이아졸-5-일)메탄을 (140 mg, 0.27 mmol, 중간체 66: 단계 d)를 포함하는 플라스크에, 다이클로로메탄 (8 mL)을 첨가하여, 혼탁액을 얻었다. Et_3N (0.13 mL, 0.9 mmol)을 첨가한 후에, 무수 아세트산 (0.3 mL, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후에, 추가의 Et_3N (200 μL)을 추가의 염화아세틸 (25 μL)과 함께 첨가하여, 혼탁액을 18시간 동안 35°C로 가열하였다. 반응물을 1N NaOH (2 mL)와 물 (5 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 수성 부분을 다이클로로메탄 ($3 \times 25 \text{ mL}$)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (5% MeOH-다이클로로메탄) 상에서 크로마토그래피로 분석하여, 황백색 고체로서의 표제 화합물 (88 mg)을 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN , 라세미체) δ 8.25 (dd, $J = 14.0, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 5.17 (s, 0.5H), 5.06 (s, 0.5H), 4.43 – 4.28 (m, 3H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 4H), 3.93 (dd, $J = 9.9, 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.1, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.65 – 3.48 (m, 5H). MS (ESI) 560.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[1376]

라세미체 물질을 SFC (고정상: 키랄셀 OJ-H 5 μm 250 × 20 mm), 이동상: 70% CO_2 , 30% MeOH (0.3% iPrNH₂)를 사용하여 분해하여, 실시예 97B: 첫 번째로 용리된 거울상 이성질체 및 실시예 97C: 두 번째로 용리된 거울상 이성질체를 얻었다.

시험관 내에서의 생물학적 데이터

서모플루오르 (ThermoFluor)® 분석

서모플루오르®는 단백질 열안정성에 대한 리간드의 효과를 측정함으로써 리간드 결합 친화성을 평가하는 형광 베이스 (fluorescence based) 분석이다 (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429–40, and Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258–66). 이러한 접근방법은 다양한 시스템에 적용가능하며, 평형 결합 상수 (K_d)의 정량화를 통한 이론적 해석에 있어서 엄격하다.

온도가 점점 증가됨에 따라 단백질 안정성이 모니터링되는 서모플루오르® 실험에서, 평형 결합 리간드는 언풀딩 전이 중간점 (midpoint of an unfolding transition; T_m)이 고온에서 나타나도록 한다. ΔT_m 로서 기재된 융점 시프트는 리간드의 농도 및 친화성에 비례한다. 화합물 효능은 단일 화합물 농도에서의 ΔT_m 값의 순위로서 또는 농도 반응 곡선으로부터 추정된 K_d 값으로 환산하여 비교될 수 있다.

ROR_{y t} 서모플루오르® 분석 구축물

서모플루오르® 분석에 사용되는 ROR_{y t} 구축물의 경우, 뉴클레오티드 서열의 넘버링은 인간 ROR_{y t}, 전사 변이체 2, NCBI 수탁 번호: NM_001001523.1 (서열 번호 1)의 참조 서열에 기초를 두었다. 야생형 인간 ROR_{y t} 리간드 결합 도메인 (ROR_{y t} LBD)을 코딩하는 뉴클레오티드 850–1635 (서열 번호 2)를 클로닝된 삽입 서열의 인프레임 (in-frame) N-말단 His-tag 및 TurboTEV 프로테아제 절단 부위 (ENLYFQG, 서열 번호 3) 업스트림을 포함하는 pHIS1 벡터, 변형 pET 대장균 (*E. coli*) 발현 벡터 (Accelagen, San Diego)에 클로닝하였다. 서모플루오르 분석에 사용되는 ROR_{y t} 구축물의 아미노산 서열은 서열 번호 4로 나타낸다.

서모플루오르® 실험을 3-디멘셔널 파마슈티컬즈, 인코포레이티드 (3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc.)의

인수를 통한 얀센 리서치 앤드 디스커버리, 엘엘씨 (Janssen Research and Discovery, L.L.C.)가 소유하는 인스트루먼트를 사용하여 행하였다. 1,8-ANS (Invitrogen)를 형광 염료로서 사용하였다. 단백질 및 화합물 용액을 블랙 384-웰 폴리프로필렌 PCR 마이크로플레이트 (Abgene)에 분배하여, 실리콘 오일 ($1 \mu\text{L}$, Fluka, 타입 DC 200)로 덮어, 증발을 방지하였다.

[1384] 바코드가 붙은 분석 플레이트를 자동 온도 조절식 PCR형 열 블록 (thermal block) 상에 로봇으로 로딩한 후에, 모든 실험에 대하여 $1^\circ\text{C}/\text{min}$ 의 전형적인 램프 속도 (ramp-rate)로 가열하였다. 형광을 광섬유를 통해 공급되고 대역 통과 필터 ($380\text{--}400 \text{ nm}$; $>6 \text{ OD 컷오프}$)를 통해 여과되는 자외선 (Hamamatsu LC6)으로 연속 조명하여 측정하였다. 전체 384-웰 플레이트의 형광 방출은 $500 \pm 25 \text{ nm}$ 를 검출하도록 여과된 CCD 카메라 (센시스 (Sensys), 로퍼 사이언티픽 (Roper Scientific))를 이용하여 광 강도를 측정하여 검출하여, 모든 384 웰의 동시 적인 그리고 독립적인 판독을 가져왔다. 이미지를 각 온도에서 수집하여, 일정 영역의 분석 플레이트의 픽셀 강도의 합계를 온도에 대하여 기록하였다. 기준 웰은 화합물 없이 ROR γt 를 포함하고, 분석 조건은 하기와 같았다:

[1385] $0.065 \text{ mg/mL ROR}\gamma t$

[1386] $60 \mu\text{M } 1,8\text{-ANS}$

[1387] $100 \text{ mM 헤페스 (Hepes), pH 7.0}$

[1388] 10 mM NaCl

[1389] 2.5 mM GSH

[1390] 0.002% 트윈 (Tween)-20

[1391] 프로젝트 화합물을 사전 투여된 마더 (mother) 플레이트 (Greiner Bio-one)에 배치하는데, 상기 화합물은 시리즈 내의 12개의 컬럼에 대하여 10 mM 의 고 농도로부터 1:2로 100% DMSO로 연속 희석되었다 (컬럼 12는 화합물을 포함하지 않고, DMSO를 포함하는 기준 웰임). 화합물을 허밍버드 (Hummingbird) 모세관 액체 핸들링 인스트루먼트 (DigiLab)를 사용하여, 분석 플레이트 ($1x = 46 \text{ nL}$)에 직접 로봇으로 분배하였다. 화합물 분배에 이어서, 완충액 중의 단백질 및 염료를 첨가하여, $3 \mu\text{L}$ 의 최종 분석 체적을 달성하고, 이어서 실리콘 오일 $1 \mu\text{L}$ 를 첨가하였다.

[1392] 결합 친화성을 단백질 언폴딩의 하기 열역학 파라미터를 사용하여 상술한 바와 같이 평가하였다 (Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66):

[1393] 기준 ROR γt T_m : 47.8°C

[1394] $\Delta H_{(T_m)} = 115 \text{ kcal/mol}$

[1395] $\Delta C_p(T_m) = 3 \text{ kcal/mol}$

세포 베이스 생물학적 데이터

[1396] ROR γt 리포터 분석

[1398] 리포터 분석을 이용하여, ROR γt LBD에 의한 전사 활성화에 대한 ROR γt 조절 화합물의 기능 활성을 테스트하였다. 분석에 사용되는 세포를 2개의 구축물로 코트랜스펙션 (co-transfection)하였다. 제1 구축물, pBIND-ROR γt LBD는 GAL4 단백질의 DNA 결합 도메인에 융합된 야생형 인간 ROR γt LBD를 포함하였다. 제2 구축물, pGL4.31 (Promega Cat no. C935A)은 반딧불이 (firefly) 루시페라아제의 다중 GAL4 반응성 DNA 요소 업스트림을 포함하였다. 백그라운드 대조군 (background control)을 형성하기 위해, 세포를 유사하게 2개의 구축물로 코트랜스펙션하지만, 제1 구축물에서 ROR γt LBD의 AF2 아미노산 모티프를 LYKELF (서열 번호 5)에서 LFKELF (서열 번호 6)로 변경하였다. AF2 돌연변이는 ROR γt LBD에 결합하는 공활성화 인자를 저지하므로, 반딧불이 루시페라아제의 전사를 저지하는 것으로 나타났다. 돌연변이체 구축물을 pBIND-ROR γt -AF2로 지칭하였다.

[1399] 리포터 분석에 사용되는 ROR γt 구축물의 경우, 뉴클레오티드 서열의 넘버링은 또한 인간 ROR γt , 전사 변이체 2, NCBI 수탁 번호: NM_001001523.1 (서열 번호 1)의 참조 서열에 기초를 두었다. 야생형 인간 ROR γt LBD 구축물의 경우, 야생형 인간 ROR γt LBD를 코딩하는 pBIND-ROR γt LBD, 뉴클레오티드 850-1635 (서열 번호 2)를

pBIND 벡터 (Promega cat. No E245A)의 EcoRI 및 NotI 부위에 클로닝하였다. pBIND 벡터는 SV40 프로모터의 제어 하에서의 GAL4 DNA 결합 도메인 (GAL4 DBD) 및 레닐라 루시페라아제 유전자를 포함한다. 레닐라 루시페라아제 발현은 트랜스펙션 효율 및 세포 생존율의 컨트롤로서 작용한다. 백그라운드 대조군 구축물, pBIND-ROR γ t-AF2의 경우, ROR γ t LBD의 AF2 도메인을 쿼 체인지 (Quik Change) II 부위 특이적 돌연변이 유발 시스템 (Site Directed Mutagenesis System) (Stratagene Cat. No. 200519)을 사용하여 돌연변이시켰다. 돌연변이된 AF2 도메인을 갖는 ROR γ t LBD 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 서열 번호 7로 나타낸다. 돌연변이된 AF2 도메인을 갖는 야생형 ROR γ t LBD 및 ROR γ t LBD의 아미노산 서열을 각각, 서열 번호 8 및 서열 번호 9로 나타낸다.

[1400] 세포가 적어도 80% 컨플루언트 (confluent)를 나타내는 T-75 플라스크에서 퓨젠 (Fugene) 6 (Invitrogen Cat no. E2691)을 1:6 비율의 DNA:퓨젠 6으로 사용하여, HEK293T 세포를 5 μ g의 pBIND-ROR γ t LBD 또는 pBIND-ROR γ t LBD-AF2 및 5 μ g pGL4.31 (Promega Cat no. C935A)로 일시적으로 트랜스펙션하여, 리포터 분석을 행하였다. 별크 트랜스펙션한 지 24시간 후에, 세포를 5% Lipid Reduced FCS 및 Pen/Strep를 함유하는 폐놀-레드 비함유 DMEM에서 50,000개의 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 플레이팅한 지 6시간 후에, 세포를 24시간 동안 화합물로 처리하였다. 배지를 제거하여, 세포를 50 μ L 1x 글로 라이시스 버퍼 (Glo Lysis Buffer; Promega)로 용해시켰다. 그 다음에 듀얼 (Dual) 글로 루시페라아제 시약 (50 μ L/웰)을 첨가하여, 반딧불이 루시페라아제 루미네센스를 10분간의 인큐베이션 후에 엔비전 (Envision)에서 검침하였다. 최종적으로, 스톱 앤 글로 (Stop and Glo) 시약 (50 μ L/웰)을 첨가하여, 레닐라 루시페라아제 루미네센스를 10분간의 인큐베이션 후에 엔비전에서 검침하였다. ROR γ t 활성에 대한 화합물의 효과를 계산하기 위해, 반딧불이 대 레닐라 루시페라아제의 비를 측정하여, 화합물 농도에 대하여 플로팅하였다. 작용제 화합물은 ROR γ t에 의한 루시페라아제 발현을 증가시키며, 길항제 또는 역작용제 화합물은 루시페라아제 발현을 감소시킨다.

인간 Th17 분석

[1402] 인간 Th17 분석은 Th17 분화를 지지하는 조건 하에서 CD4 T 세포에 의한 IL-17 생성에 대한 ROR γ t 조절 화합물의 효과를 테스트한다.

[1403] 전체 CD4 $^{+}$ T 세포를 제조업자의 사용설명서 (Miltenyi Biotec)에 따라, CD4 $^{+}$ T 세포 단리 키트 II를 사용하여, 건강한 도너의 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)로부터 단리시켰다. 세포를 10% 소태아 혈청, 폐니실린, 스트렙토마이신, 글루타메이트 및 β -메르캅토에탄올이 보충된 RPMI-1640 배지에 재현탁시켜, $1.5 \times 10^5 / 100 \mu\text{L}$ 웰로 96-웰 플레이트에 첨가하였다. DMSO 중의 적정된 농도의 화합물 50 μL 를 0.2%의 최종 DMSO 농도로 각 웰에 첨가하였다. 세포를 1시간 동안 인큐베이션한 다음에, Th17 세포 분화 배지 50 μL 를 각 웰에 첨가하였다. 분화 배지 중의 항체 및 사이토카인 (R&D Systems)의 최종 농도는 $3 \times 10^6 / \text{mL}$ 항 CD3/CD28 비드 (인간 T 세포 활성화/증식 키트 (Miltenyi Biotec)를 사용하여 제조됨), 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 항 IL4, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 항 IFN γ , 10 ng/mL IL1 β , 10 ng/mL IL23, 50 ng/mL IL6, 3 ng/mL TGF β 및 20 U/mL IL2이었다. 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 3일간 배양하였다. 상청액을 수집하여, 배양액 중에서의 축적된 IL-17을 제조업자의 사용설명서 (Meso Scale Discovery)에 따라, 멀티-스팟 (MULTI-SPOT)® 사이토카인 플레이트 (Cytokine Plate)를 사용하여 측정하였다. 플레이트를 섹터 이미저 (Sector Imager) 6000을 사용하여 검침하고, IL-17 농도를 표준 곡선으로부터 추정하였다. IC50를 그래프패드 (GraphPad)로 측정하였다.

[1404]

[표 1]

실시예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
1	0.018	0.35	72	0.59
2	0.017	0.05	70	ND
3	0.032	>6	30	ND
4	0.0077	~6	46	ND
5	0.011	0.057	117	0.066
6	0.015	~2	96	ND
7	0.04	>6	32	ND
8	0.043	0.068	103	0.079

[1405]

[표 1] 계속

실시예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
9	0.00083	0.0065	85	0.085
10	0.099	2.3	77	ND
11	0.075	0.16	104	0.3
12	0.016	~7	77	ND
13	0.031	~1	70	ND
14	0.091	0.56	74	ND
15	0.0043	0.013	104	0.024
16	0.0066	0.038	104	0.054
17	0.31	0.38	96	1.2
18	0.0045	>6	41	ND
19	0.0027	6.6	57	ND
20A	0.0038	0.026	101	0.015
20B	0.0014	0.047	100	0.039
20C	0.0053	0.06	102	0.069
21	0.0061	0.036	103	ND
22	0.0028	0.091	96	0.016
23	0.004	0.014	95	0.15
24	0.75	>6	35	ND
25	0.44	0.33	87	0.38
26	0.22	0.48	85	ND
27	0.085	0.29	97	0.3

[1407]

[표 1] 계속

설시에 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
28A	0.053	0.18	100	0.2
28B	1.6	1.1	90	ND
28C	0.0058	0.087	97	0.066
29A	0.0048	0.091	96	ND
29B	0.093	0.13	102	0.19
29C	0.0049	0.081	97	0.09
30	0.0022	0.025	98	0.063
31	0.064	0.19	103	0.28
32	0.033	0.11	103	1.8
33A	0.043	0.19	101	0.14
33B	0.81	0.67, ~4	87	ND
33C	0.02	0.073	99	0.067
34	0.25	0.46	101	1.8
35A	0.008	0.16	97	0.3
35B	0.07	0.17	99	0.074
35C	0.005	0.089	97	0.051
36A	0.04	0.18	98	0.1
36B	0.4	0.74	62	ND
36C	0.011	0.1	101	0.066
37A	0.0078	0.028	100	0.12
37B	0.044	0.16	99	0.11

[1409]

[1410]

[표 1] 계속

설시 예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
37C	0.0035	0.11	102	0.15
38	0.0039	~0.007	93	ND
39	0.021	0.057	97	ND
40	0.02	0.31	90	0.25
41	0.029	0.12	107	0.2
42	0.36	0.18	96	ND
43	0.049	0.059	112	0.089
44	0.015	0.057	96	0.082
45	0.068	0.13	103	0.1
46	0.022	0.052	89	ND
47	0.14	0.17	102	0.18
48	0.01	0.058	100	0.04
49	0.33	1.8	77	ND
50	0.32	>6	71	ND
51	1.1	1.9	98	ND
52	1.9	>6	34	ND
53	0.037	0.046	101	ND
54A	ND	ND	ND	ND
54B	0.84	2	86	ND
54C	0.023	0.098	93	0.057
55A	7.6	1.7	94	ND

[1411]

[표 1] 계속

실시예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
55B	>81	2.4	85	ND
55C	3.5	3.2	92	ND
56	0.00029	0.012	102	ND
57	0.0084	0.057	100	ND
58A	ND	ND	ND	ND
58B	0.014	0.055	103	0.1
58C	0.27	0.66	109	ND
59A	ND	ND	ND	ND
59B	0.0044	0.14	106	0.098
59C	0.22	0.57	108	ND
60A	0.018	0.069	102	ND
60B	0.033	0.059	107	0.17
60C	0.02	0.046	100	0.16
61	0.005	0.0066, <0.002	91	0.0042
62A	0.0095	0.098	97	ND
62B	0.033	0.13	99	0.1
62C	0.0015	0.12	102	0.064
63A	0.037	0.11	90	ND
63B	0.35	0.77	88	ND
63C	0.0062	0.14	94	0.038
64A	0.063	0.033	99	ND

[1413]

[표 1] 계속

설시에 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
64B	0.45	0.56	101	ND
64C	0.016	0.096, ~0.5	94	0.086
65A	ND	ND	ND	ND
65B	0.14	0.13	101	0.22
65C	0.0042	0.046	100	0.045
66A	ND	ND	ND	ND
66B	0.27	0.42	95	1.1
66C	0.0079	0.029	101	0.04
67A	0.018	0.044	115	ND
67B	0.0063	0.035	101	0.01
67C	0.057	0.12	101	0.1
68A	0.0083	0.21	99	ND
68B	0.0021	~0.05	96	0.01
68C	0.03	0.21	100	0.2
69	0.05	0.17	103	ND
70A	ND	ND	ND	ND
70B	1.1	1	101	ND
70C	16	1.6	85	ND
71A	ND	0.11	97	ND
71B	0.0016	0.011	105	0.011
71C	0.13	0.26	103	0.3

[1415]

[표 1] 계속

설시 예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM 애서의 액체율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
72A	ND	ND	ND	ND
72B	0.00071	0.031	99	0.025
72C	0.0071	0.047	100	0.055
73A	ND	ND	ND	ND
73B	0.0045	0.046	97	0.02
73C	0.034	0.31	99	0.13
74A	ND	ND	ND	ND
74B	1.3	0.17	95	0.091
74C	21	0.93	90	ND
75A	ND	ND	ND	ND
75B	8.6	>6	39	ND
75C	0.15	0.18	90	0.14
76A	ND	ND	ND	ND
76B	0.076	0.12	102	ND
76C	0.015	0.045	101	0.033
77A	0.0011	0.032, ~0.008	103	ND
77B	0.32	0.25	98	0.36
77C	0.00014	0.0075, ~0.003	100	0.0021
78A	0.00052	0.011	97	ND
78B	0.12	0.15	94	ND
78C	0.00028	0.0017	99	0.004

[1417]

[표 1] 계속

설시예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
79A	ND	ND	ND	ND
79B	0.057	0.038	99	0.052
79C	0.000024	0.0025	94	0.0015
80A	0.00014	0.011	103	ND
80B	0.00011	0.0030, ~0.004	92	0.05
80C	0.000026	0.0048, ~0.08	93	0.002
81A	0.00012	0.0021	104	ND
81B	0.00005	0.0020, ~0.0002	104	0.0022
81C	0.00012	0.0050, ~0.0001	103	0.002
82	0.00063	0.0066	94	ND
83A	0.012	0.039	104	ND
83B	0.0047	0.024, ~0.07	100	0.016
83C	0.077	0.14	103	0.12
84	ND	ND	ND	ND
85	0.085	0.29	97	0.3
86	ND	ND	ND	ND
87A	ND	ND	ND	ND
87B	2.3	0.85	95	ND
87C	0.0013	0.012	99	0.0045

[1419]

[표 1] 계속

실시예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
88A	ND	ND	ND	ND
88B	0.029	0.14	96	ND
88C	0.00004	0.0088	95	0.0028
89	0.00077	0.021	102	ND
90A	0.00044	0.011	98	ND
90B	0.00056	~0.004	98	0.012
90C	0.00032	0.0054	98	0.0061
91A	0.00025	0.0022	100	ND
91B	0.0061	0.029	97	0.022
91C	0.00023	~0.006	102	0.0025
92A	0.0025	0.029	100	ND
92B	0.012	0.1	96	0.034
92C	0.0014	0.017	97	0.0086
93	0.000017	0.16	87	0.01
94A	0.012	0.069	98	ND
94B	0.098	0.21	96	1.9
94C	0.0065	0.16	95	0.048
95	0.018	0.16	99	ND
96A	0.0019	0.0078	99	ND
96B	0.048	0.16	97	0.05
96C	0.0022	0.018	97	0.0045

[1421]

[표 1] 계속

실시예 번호	서모플루오르® 분석, Kd μM	ROR γ t 리포터 분석, IC ₅₀ μM	ROR γ t 리포터 분석, 6 μM에서의 억제율(%)	인간 Th17 분석, IC ₅₀ μM
97A	0.0014	0.0042	100	0.0014
97B	0.0014	0.0059	98	0.0034
97C	0.00064	~0.004	99	0.015

[1423]

표 1에 나타낸 모든 데이터는 1개의 데이터 포인트의 값 또는 2개 이상의 데이터 포인트의 평균값이다. 2개 이상의 값이 표의 칸에 나타나 있는 경우에는, 표의 칸의 우측에 나타낸 ~, > 또는 <와 같은 수식어를 갖는 값은 표의 칸의 좌측에 나타낸 값에 대한 평균 계산에 포함되지 않을 것이다.

[1424] ND – 데이터 없음

상술한 명세서가 설명을 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시한다고 하더라도, 발명의 실시가 하기 특허청구범위 및 그들의 등가물의 범주 내에 속하는 모든 통상적인 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[1425] 본 명세서에 인용된 모든 문헌은 참조로 포함된다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> METHYLENE LINKED QUINOLINYL MODULATORS OF ROR_{Yt}

<130> PRD-3276

<140> Application Number

<141> 2013-10-15

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agagagtag gtgcagagct tcaggctgag gcgtgcgtga gaggcctcg cccgcctct 60

gccgcgcact gcacccact cctggaccac cccctgctga gaaggacagg gagecaaggc 120

cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaatgaag tgatcccttg caaaatctgt 180

ggggacaagt cgtctggat ccactacggg gttatcacct gtgagggtg caaggccttc 240

ttccgcggga gccagcgctg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc 300

atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgccgc tgcaaaaaatg cctggcgctg 360

ggcatgtccc gagatgctgt caagttcggc cgcatgtcca agaagcagag ggacagcctg 420

catgcagaag tgcagaaaca gcgcgcgcag cggcaacagc agcaacagga accagtggtc 480

aagacccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt gggctccca 540

gacgggcgc gtcggctggg ctccctcgct gacctgcctg aggctctgc ctgtccccct 600

ggcctcctga aacgcctcagg ctctggccc tcatattcca acaacttggc caaggcagg 660

ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agccctgagc gggcaaggc tgagggcaga 720

gagagcttct atagcacagg cagccagctg accccctgacc gatgtggact tcgttttag 780

gaacacagggc atcctggct tggggactg ggacaggccc cagacagcta cggcagcccc 840

agtttccgca gcacacccgga ggcaccttat gcctccctga cagagataga gcacctgggt 900

cagagcgtct gcaagtccctt cagggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgcgg 960

cagcgctcca acatcttctc cggggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg 1020

gagatgtgg aacggtgtgc ccaccaccc accgaggcca ttcaatgt ggtggagttc gccaagaggc tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa gcaggagcaa tgaaagtggt gctggtagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc acggtcttt ttgaaggcaa atacggtgcc atggagctgt tccgagccctt gggctgcagc gagctcatca gtcctcatct tgacttctcc cactcccaa gtgccttgc ctccctcgag gatgagattt ccctctacac agccctgttt ctcatcaatg cccatcgcc agggctccaa gagaaaagga aagtagaaca gctgcagttt aatctggagc tggccttca tcatcatctc	1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440
tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaagggaa gcttcggagc ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttcagc acctccaccc catgtggc caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgt gggctgtcca agtgcacctgg aagaggact cttgcctct ccctatggcc tgctggccca cctccctgga ccccgttcca ccctcacccct tttcccttcc catgaaccct ggagggtgg ccccaccaggc tcttggaaag tgagcagatg ctgcggctgg ctttctgtca gcaggccggc ctggcagtgg gacaatcgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860
ttgacctgtc tcatttcca tattccttca cacccagtt ctggaaggca tgggtggct gggatttaaag gacttcggg ggaccaagac atcccaaga aaacaggggc atccaggct ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa ataccttattt gcatattccct ttgggtttcg gcttggggag atggatcaag ctcagagact ggcagtggaa gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct ctgccttccct cccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctaccctta cctgggtct aaccaaaaat ggatggatg aggtgagag gctggagata attttttat gggatttggg	1920 1980 2040 2100 2160 2220 2280
tgtggacta gggataatg aaggccaa gcatctcaga catagatgt aaactcaaac ctcttatgtc cactttaaag atagacttta gggctggca caaatctgtat cagagacaca tatccatata caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac atgaacctga cacaatctt cttatccttgg aggccacagc ttggaggagc cttagggct caggggaaag tcccaatctt gaggaccctt cccaaacatt tccatgggc tccaggccac tgatcttggg tctgggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag aagacccaaag agaaggcagaa gtgcgtcgca ctggcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2340 2400 2460 2520 2580 2640 2700
ggaggactt cctggcctgc ccgcacccc tgctttgtt gtggagaagg aagcagatgt gatcacaatca ccccgatcatt gggcaccgt gactccagca tggaggacac caggaggcag ggcctggcc tggccatccca gctgtatct tggccagaac ctctttggc ttcataaaca	2760 2820 2880

gctgtgaacc ctcccctgag ggattaaacag caatgatggg cagtcgtgga gttgggggg	2940
ttgggggtgg gattgtgtcc tctaaggggg cgggttcattc tgagtaaaca taaacccaa	3000
cttgtgcatttataaa atgatttaa aggcaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaa	3054

<210> 2

<211> 786

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

agcacacccgg aggcacccta tgccctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcg	60
tgcaagtccct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgctgc gcagcg	120
aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
gaacgggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcgtacg tggtgaggtt cgccaagagg	240
ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattt tgcttctcaa agcaggagca	300
atggaagtgg tgctggtagt gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggcttt	360
tttgaaggca aatacgggg catggagctg ttccgagct tggctgcag cgagtcatac	420

agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc actttccga ggatgagatt	480
gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gccatcgcc cagggtccca agagaaaagg	540
aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggccttca atcatcatct ctgcaagact	600
catgcacaa aaagctgcca ccaagggga agctcggag cctgtgtagc	660
cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacccacc ccacgtggt ccaagccgt	720
ttccctccac tctacaagga gctttcagc actgaaaccg agtcacctgt gggctgtcc	780
aagtga	786

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TurboTEV protease cleavage site

<400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly

1 5

<210> 4

<211> 283

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Construct used in the Thermofluor assay

<400> 4

Met Ala His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr

1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu

20 25 30

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu

35 40 45

Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile

50 55 60

Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu

65 70 75 80

Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val

85 90 95

Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn

100 105 110

Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val

115 120 125

Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu

130 135 140

Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu

145 150 155 160

Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His

165 170 175

Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn

180 185 190

Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln

195 200 205

Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His Leu Cys Lys Thr His Arg

210

215

220

Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
 225 230 235 240
 Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
 245 250 255
 Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser
 260 265 270
 Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
 275 280
 <210> 5
 <211> 6

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Leu Tyr Lys Glu Leu Phe
 1 5
 <210> 6
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> mutated AF2 domain
 <400> 6
 Leu Phe Lys Glu Leu Phe

1 5
 <210> 7
 <211> 786
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LBD with mutated AF2 domain
 <400> 7
 agcacaccgg aggaccccta tgcctccctg acagagatag agcacctggc gcagagcgtc 60
 tgcaagtccc acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgctgc gcagcgctcc 120

aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180
 gaacgggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tggtggagtt cgccaagagg 240
 ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca 300
 atggaagtgg tgctggtagt gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggcttt 360
 tttaaggcca aatacggtgg catggagctg ttccgagctt tgggctgcag cgagctcatc 420
 agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc actttccga ggtatgagatt 480
 gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcgcc cagggctcca agagaaaagg 540

aaagttagaac agctgcagta caatctggag ctggccttc atcatcatct ctgcaagact 600
 catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcca cccaagggaa agcttcggag cctgtgttagc 660
 cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct 720
 ttccctccac tcttcaagga gctttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
 aagtga 786

<210> 8

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu

1 5 10 15

Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu

20 25 30

Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val

35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala

50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg

65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu

85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr

100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met

115	120	125
Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe		
130	135	140
Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile		
145	150	155
Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu		
165	170	175
Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala		
180	185	190
Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys		
195	200	205
Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu		
210	215	220
Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala		
225	230	235
Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro		
245	250	255
Val Gly Leu Ser Lys		
260		
<210		
> 9		
<211> 261		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> LBD with mutated AF2 domain		
<400> 9		
Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu		
1	5	10
Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu		
20	25	30
Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val		
35	40	45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala

50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg

65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu

85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr

100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Met

115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe

130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile

145 150 155 160

Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu

165 170 175

Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala

180 185 190

Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys

195 200 205

Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu

210 215 220

Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala

225 230 235 240

Phe Pro Pro Leu Phe Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro

245 250 255

Val Gly Leu Ser Lys

260